



T. C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
PARAZİTOLOJİ ANABİLİM DALI

RATLARIN *TRICHINELLA SPIRALIS* ENFEKSİYONLARINA  
İMMÜNOMODÜLATÖR MADDELERİN ETKİLERİ

Mustafa Necati MUZ

(DOKTORA TEZİ)

Bursa

2007



T. C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
PARAZİTOLOJİ ANABİLİM DALI

RATLARIN *TRICHINELLA SPIRALIS* ENFEKSİYONLARINA  
İMMÜNOMODÜLATÖR MADDELERİN ETKİLERİ

Mustafa Necati MUZ

(DOKTORA TEZİ)

1.Danışman: Prof. Dr. Recep TINAR

2.Danışman: Doç.Dr.H.Barbaros ORAL

Bursa

2007

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne**

**Bu tez, jürimiz tarafından doktora tezi olarak kabul edilmiştir.**

	<b><u>Adı ve Soyadı:</u></b>	<b><u>İmza</u></b>
<b>Tez 1.Danışmanı</b>	<b>Prof.Dr.Recep TINAR</b>	
<b>Tez 2.Danışmanı</b>	<b>Doç.Dr.H.Barbaros ORAL</b>	
<b>Üye</b>	<b>Prof.Dr.Levent AYDIN</b>	
<b>Üye</b>	<b>Doç.Dr.Bayram ŞENLİK</b>	
<b>Üye</b>	<b>Yrd.Doç.Dr.Galip KAYA</b>	

**Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun ..... tarih, ..... sayılı toplantısında alınan ..... numaralı kararı ile kabul edilmiştir.**

**Prof.Dr.Kasım ÖZLÜK**  
**Enstitü Müdürü**

## **İÇİNDEKİLER**

TÜRKÇE ÖZET:	II
İNGİLİZCE ÖZET:	III
GİRİŞ:	1
GENEL BİLGİLER:	3
GEREÇ ve YÖNTEM:	41
BULGULAR:	47
TARTIŞMA ve SONUÇ:	51
KAYNAKLAR:	55
TEŞEKKÜR:	62
ÖZGEÇMİŞ:	63

## ÖZET

### **Ratların *Trichinella spiralis* Enfeksiyonlarına İmmünomodülatör Maddelerin Etkileri**

Bu çalışmada bazı immünomodülatör maddelerin ratlarda *Trichinella spiralis* enfeksiyonuna etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Araştırmada deney hayvanı olarak 42 adet 21 günlük dişi Wistar albino rat (*Rattus rattus*) kullanılmış, bunlar yedişerli altı gruba ayrılmıştır. Araştırma iki safhadan oluşmuştur.

Araştırmanın birinci safhasında, ratlara 14 gün süre ile immünomodülatör maddeler uygulanmıştır.

1.Gruptakilere: 0,5 mg/kg dozda kapsaisin deri altı yolla,

2. Gruptakilere: 10 mg/kg dozda propolis ağız yoluyla,

3.Gruptakilere: 1 mg/kg dozda beta glukan ağız yoluyla

4.Gruptakilere: Bu grup, kapsaisin solüsyonunda bulunan sıvıların etkisini ortaya koymak için oluşturulmuştur. Toplam 5 ml solüsyonun %10'nunu tween-80 (taşıyıcı madde), %10'nunu %95'lik etil alkol (çözücü madde) ve %80'nini fizyolojik tuzlu su (hacim sağlayıcı madde) oluşturmuştur. Bu solüsyon, ratlara 5 ml dozda derialtı yolla uygulanmıştır.

Araştırmanın ikinci safhasında 35 günlük olan ratlar, yüzer adet *Trichinella spiralis* larvası içeren kas parçacıkları yedirilerek enfekte edilmiş, altıncı grup enfekte edilmeksizin kontrol olarak tutulmuştur. Ratların nekropsisi enfeksiyondan yedi hafta sonra yapılarak, dil ile diyafram kasları, trişinoskopi ve sindirim tekniği ile mukayeseli olarak incelenmiştir. Sayımda, deneme gruplarındaki her bir ratın dil ve diyafram kaslarından 0.5'er gram alınarak yapılan trişinoskopinin ardından sindirim metodu uygulanmıştır.

Kullanılan her bir immünomodülatör maddenin *Trichinella spiralis* larvalarına olan etkisinin farklı düzeylerde olduğu tespit edilmiş, en önemlisi kapsaisin bulunmuş bunu propolis ve beta glukan izlemiştir.

**Anahtar kelimeler:** *Trichinella spiralis*, rat, antiparaziter immünomodülasyon, kapsaisin, propolis, beta-glukan.

## SUMMARY

### Effects of Immunomodulators to *Trichinella spiralis* infections of Rats.

In this study it was aimed to evaluate the effect of some immunomodulators to the *Trichinella spiralis* infection of rats.

Fourty two females inbred wistar albino rats at the age of 21 days were used at the beginning of experiment. Experimental animals were divided into six groups of seven rats in each. Experiment was composed of two phases.

Immunomodulators were inoculated to the rats for 14 days at the first phase.

- 1.group; inoculated capsaicin 0.5 mg / kg dose, sub cutan (sc),
- 2.group; inoculated propolis 10 mg / kg dose, per os,
- 3.group; inoculated beta glucan 1 mg / kg dose, per os,
- 4.group; inoculated the solution as capsaicine control, 5 ml end volume by the ratios of %10 tween 80, %10 in %95 ethanol, %10 serum physiologic, s.c.

At the second phase of the study, 35 days old rats were infected by using infected muscles of which each piece contains 100 *Trichinella spiralis* larvae, and the other group was *Trichinella* free (mock infected) control group. Rats were necropsied after 7 weeks following the infection. After each necropsy, numbers of muscle larvae per gram (lpg) of muscle tissues from tongue and diaphragm of each rat were counted by trichinoscopy and then by digestion method.

Our data demonstrated that immunomodulators have distincts effects on *Trichinella spiralis* muscle larvae. The preventive effect of capsaicin on larval development was most significant, followed by propolis and  $\beta$ -glucan, respectively.

**Key word:** *Trichinella spiralis*, rat, antiparasitic immunomodulation, capsaicin, propolis, beta-glucan.

## GİRİŞ

*Trichinella spiralis*, zorunlu hücre içi yerleşime sahip olan zoonoz bir helminttir. Kutuplardan tropikal ormanlara kadar uzanan çok geniş bir coğrafyada ve farklı iklimlerde tespit edilmiştir. Zaman zaman salgınlar halinde seyretmesi, memeliler başta olmak üzere, yılan, kertenkele, kaplumbağa, timsah dahil bir çok sürüngen ve kemirgeni, etçil ve otçul kuşları da içine alan, 150' den fazla türü enfekte edebilmesi ile açıklanmaktadır. Deniz memelilerinden olan fok, ayı balığı ve balinaların da parazitin konağı olduğu bildirilmiş ancak tatlı su balıklarında deneysel enfeksiyon çalışmaları başarısız olmuştur. Enfeksiyona sebep olan 11 farklı genotip, değişik iklim, coğrafya ve konakta yaşam sürmektedir (1-6).

Canlıların bu tehlikeli enfeksiyona yakalanması, enfekte etleri çiğ veya az pişmiş olarak yemeleri sonucunda olmaktadır. Enfeksiyonun hayvanlar arasında yayılmasında en önemli etken özellikle karnivorizm ve leş yiyiciliktir (7, 8).

Dünya üzerinde, 11 milyondan fazla insanda gözlenen trichinellosis olgularının prevalansı, toplumların beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak bölgeden bölgeye değişmektedir. İnsan enfeksiyonları genelde az pişmiş veya pişmemiş evcil ve yaban domuzlarının ya da at eti ve ürünlerinin (salam, sosis, vs.) yenmesiyle meydana gelmektedir. Uluslararası Trichinellosis Komisyonu tarafından 1995-1997 yılları arasında dünyada 10.000 den fazla insanda trichinellosis olgusu bildirilmiştir (8, 9).

Avrupa Birliği' ne üye ülkelerde, 1975- 2000 yılları arasındaki olgular incelendiğinde, insan trichinellosis olgularının %54.3' ünün at eti, %26.1'inin evcil domuz eti ve %19.6'sının yaban domuzu eti ve ürünlerinin tüketilmesi sonucu ortaya çıktığı bildirilmiştir (10-14).

Son yıllarda Veteriner Hekim kontrollerinin azalması, ekonomik problemler, savaşlar ve çevresel etkenler nedeniyle, Orta ve Batı Avrupa'da domuz sürüleri arasındaki salgın oranları giderek artmıştır (9). Avusturya, Belçika, Danimarka, Finlandiya, İngiltere, İrlanda, Lüksemburg, Portekiz, İsveç ve Hollanda gibi ülkelerde 1998 yılından sonra trichinellosis bildirimlerinde giderek artış olmuştur. Avrupa'daki at eti tüketiminin yaklaşık %70' inin gerçekleştiği Fransa ve İtalya'da son 25 yıl içinde, enfekte at etinin yenilmesi sonucu 3.000 kişinin enfekte olduğu bildirilmiştir. Sadece 1999 yılı içerisinde Fransa ve İtalya'da meydana gelen 3 salgında 623 kişi at eti kaynaklı trichinellosisten etkilenmiştir (9, 10, 14, 15).

Son olarak 2005 yılında İtalya'nın Sardunya adasında 11 kişi yaban domuzu etinden üretilen sosislerden yedikten 48 gün sonra toplu halde hastalık semptomları göstermiş ve tedavi edilmişlerdir (16).

Günümüzde trichinellosisin Balkanlar' da, Baltık ülkelerinde ve Rusya' da sık olarak görüldüğü bildirilmektedir. Örneğin; Romanya'da 1993 yılında 3.649 kişinin, 1998 yılında ise 1.658 kişinin *Trichinella* spp. ile enfekte olduğu Dünya Sağlık Örgütünün raporlarında görülmektedir (9, 17). Özkoç' un (18) Murray'a atfen bildirdiğine göre, Amerika kıtasında 1.5 milyondan fazla insanın kas dokusunda *Trichinella* spp. kistlerinin bulunduğu ve her yıl 150.000 ile 300.000 arasında yeni enfeksiyonun gerçekleştiği tahmin edilmektedir.

Dünyada trichinellosisin en fazla görüldüğü ülkelerden biri Çin'dir. 1964 ile 1998 yılları arasında Çin' de toplam 500 salgında 25.000 insanın enfeksiyondan etkilendiği ve 200' ün üzerinde insanın hayatını kaybettiği bildirilmiştir (19).

### **Türkiye'de Trichinellosis :**

Türkiye'de ilk insan trichinellosis salgını, 1977 yılında Merdivenci (20) tarafından bildirilmiştir. Kastamonu ilinde avlanan bir yabani domuzu satın alan İstanbul Kumkapı'da oturan bir ailenin, bu eti az pişmiş olarak yemesi sonucu, 13 kişinin hastalandığı ve ağır klinik belirtileri olan bir bayan hastanın gastrocnemius kasından yapılan biyopside *Trichinella* spp. larvalarının saptandığı bildirilmiştir.

Güralp' in (3) bildirdiğine göre Türkiye'deki yaban domuzu popülasyonu yaklaşık 150.000 adet civarındadır. Rommel' in (21) bildirdiğine göre, 1971 yılında Ankara Polatlı' da, yabani domuzlarda (*Sus scrofa lybicus*) *Trichinella* spp. enfeksiyonu saptanmıştır. İstanbul' da Şubat 1997' de Bulgaristan' dan getirildiği belirlenen ev yapımı sosislerde *Trichinella* spp. larvalarına rastlanılmıştır (22).

2003 yılında Bursa' da klinik semptomlar gösteren yedi kişinin, yapılan tetkikler neticesinde trichinellosise yakalandıklarına karar verilmiştir (23). Mart 2004' te İzmir' de meydana gelen 619 kişilik *Trichinella britovi* salgını, alanında karşılaşılmış en büyük salgın olarak dünya literatürlerine geçmiştir (24).



## GENEL BİLGİLER

*Trichinella* cinsinde bulunan türlerin neden olduğu trichinellosis, dünya geneline yayılmış olan, hücre içi yerleşimli bir zoonozdur. Kara ve deniz memelileri ile bazı omurgalıları da kapsayan konakların enfeksiyonlarında, *Trichinella*'nın 11 genotipi saptanmıştır. Dünya üzerinde bugün için en az 11 milyon insanın trichinellosise yakalandığı tahmin edilmektedir.

Enfeksiyonların sağaltımı ve korumasında bağışıklık sisteminin desteklenmesi yıllardır süregelen bir uygulamadır. Bu amaçla özellikle kapsaisin, beta gluklan ve propolis gibi doğal immünomodülatörler kullanılmaktadır.

### Tarihçe

İlk trichinellosis olgusu, İsa' dan önce 1200 yılında Mısır' da mumyalanan bir erkeğin, 1972 yılında yapılan otopsisinde bildirilmiştir (25). İ.Ö 900-400 yılları arasında Eski Ahit' te ve İ.S 600' de Kuran-ı Kerim' de domuz eti tüketiminin yasaklanması, dolaylı olarak *Trichinella* enfeksiyonlarını düşündürmektedir (25, 26). Trichinellosisin epidemiyolojisinde domuzların yer aldığı uzun yıllar önce tanımlanmış ancak enkiste larvaların kaslarda görülmesi 1800' lü yıllara kadar uzamıştır.

1822 yılında Almanya ve 1832 yılında İngiltere' de yapılan insan otopsilerinde, kaslar içerisinde yuvarlak şekilli, kireç benzeri küçük oluşumlar bildirilmiştir (27). Sir Richard Owen 1835 yılında, İngiltere' de tıp eğitiminin henüz ilk yılında olan James Paget isimli bir öğrencinin, tüberküloz sonucu ölen İtalyan bir erkeğin otopsisinde, diyafram kaslarında gördüğü kistleri, *Trichina spiralis* olarak adlandırıp yayınlamış, ancak parazitin insan kaslarındaki bu formunun parazitin larvası olduğu anlayamamıştır (28).

1845 yılında, bu kapsüller ilk defa kedi kaslarında bildirmiştir (29). 1846 yılında Filedelfiya' da yapılan domuz otopsilerinde, kaslarda ilk defa görülen parazitin kapsüllü formlarının, anatomik olarak insanlardaki ile aynı olduğu bildirilmiştir (28).

Dünyadaki ilk deneysel trichinellosis enfeksiyonu 1850 yılında Göttingen' de gerçekleştirmiş, trichinellosisli köpeklerin kasları porsuklara (*Meles meles*) yedirilmiş, bu porsuk etlerinin yedirildiği üç köpeğin, daha sonra yapılan otopsileri neticesinde, enfeksiyonun hayvandan hayvana çiğ etlerin yenilmesi ile bulaşabildiğini açıklanmıştır (28).

1859 yılında, parazitin yaşam döngüsünü öğrenmek amacıyla yapılan deneysel çalışmada, bu kapsüllerin görüldüğü insan kasları köpeklere yedirilerek cinsel olgunluğa ulaşan parazitler, köpeklerin ince bağırsak mukozasında tespit edilmiş, böylece parazitin zoonoz özellik taşıdığı ispat edilmiştir.

Almanya’ da 1860 yılında yapılan bir otopside, tifo benzeri bir hastalıktan ölen 20 yaşlarındaki genç bir kadının kasları içerisindeki kapsüllerde larval ve ince bağırsaklarında olgun *Trichinella*’ lar tespit edilmiştir. Kadının ailesinin yediği gıdaların muayenesi yapılmış, domuz etinden üretilen sosislerde, parazitin kistleri rapor edilmiştir. Ev halkında da trichinellosis semptomları bildirilmiş, parazitin domuzlardan insanlara enfekte kaslardan hazırlanan sosislerin yenmesi ile geçtiği ilk defa bu tarihte açıklanmıştır (28).

1895 yılında, parazit yeniden isimlendirilerek, parazite verilen *Trichina* cins adının daha önceden bir sinek cinsi için kullanılmasından dolayı, *Trichinella* kelimesinin cins adı olarak kullanılması uygun görülmüştür (29).

1963 ile 1990 yılları arasında meydana gelen salgınlarda en az 15.000 insanın hastalandığı, bine yakın insanın hayatını kaybettiği rapor edilmiştir. 1995-1997 yılları arasında 10.000’ den fazla insanda trichinellosis vak’ası bildirilmiştir. Office International des Epizooties’ in verilerine göre sadece 1998 yılında 10.000 domuzda trichinellosise rastlanmıştır (1, 8, 18, 29, 30).

*Trichinella* cinsinin 140 yıl boyunca tek türü olduğu kabul edilmiştir. Oivaneen (25), Nelson ve Mukundi’ nin 1963-1966 yılları arasında Afrika’ da deneysel olarak gerçekleştirdikleri çalışmalarına dayanarak, farklı coğrafyalardan toplanan *Trichinella* spp. örneklerinin, domuz ve ratlar üzerinde farklı enfektivitelere neden olduğunu bildirmiştir. 1972 yılında farklı bir *Trichinella* türünün rakunlarda (*Nyctereutes procyonoides*) parazitlendiğini ve kaslarda kapsül gelişimine rastlamadığının bildirilmesi üzerine genişleyen çalışmalar neticesinde *Trichinella pseudospiralis* ikinci tür olarak adlandırılmıştır (31).

Oivaneen (25), aynı yıllarda Rus bilim adamlarının, Afrika’ nın farklı coğrafyalarından elde ettikleri, değişik iki izolatın birbirlerinden farklı patojenite ve enfektiviteye neden oldukları için bunların yeni türler; *Trichinella nelsoni* ve *Trichinella nativa* olarak isimlendirildiklerini bildirmiştir.

Türler arasındaki farklar, önceleri morfolojik ölçümler ile belirlenirken zaman içerisinde bu yöntemlerin yetersiz kalması üzerine değişik coğrafyalardan elde edilen parazit izolatlarının çiftleştirilerek, parazitlerin üreme, larva doğurma, enfeksiyon meydana getirme gücü ve patolojilerinde meydana gelen farklılıklar göz önüne alınarak tür ayrımı yapıma yoluna gidilmiştir.

Alaska, Kuzey Amerika ve Kanada gibi farklı coğrafyalara ait *Trichinella* izolatlarının laboratuvar ortamında sağlanan yüksek ve düşük sıcaklıklarda bekletildikten sonra parazitin enfeksiyon meydana getirme gücünde oluşması beklenen değişiklikler göz önüne alınarak yapılan enfeksiyon denemeleri sonucunda farklı bir tür olan kutup izolatı bildirilmiştir (25).

1990'lı yılların başlarında, *Trichinella* cinsi sekiz farklı gen havuzuna ayrılmıştır. Sınıflandırma, Uluslararası *Trichinella* Referans Merkezinde bulunan 152 izolatın alloenzim analiz sonuçlarına dayanmakta olup bunlar gen havuzları T1-T8 arasındaki kodlarla gösterilmiştir. Bu gelişmeden kısa süre sonra farklı yapıdaki 300 adet örnek incelenerek *Trichinella* cinsi, 5 farklı türe ve 3 ilave genotipe ayrılmıştır. Son birkaç yıl süresince 3 yeni tür ve birçok genotip bu taksonomiye ilave edilmiş böylece günümüzde toplam sekiz tür ve üç genotip bildirilmiştir (30-35).

Tür ayrımları morfolojik özelliklerin yanında, özellikle biyolojik, moleküler ve biyokimyasal farklılıklar tespit edilerek yapılmıştır. Biyolojik özellikler arasında, konak dağılımındaki değişiklikler, farklı sıcaklıklara duyarlılık veya tolerans, dişilerin türe özgü konaklarda doğurdukları larva sayısının tespit edilmesi gelmektedir. En önemli morfolojik ayıracı ise sekiz adet farklı türden beş tanesinin biyolojik döngülerinde mevcut olan ve kas evresinde gözlenen kollajen yapıli kapsül oluşumudur. Zira diğere üç türde bu kapsül gözlenmez. Kas evresinde kapsüle sahip olan beş tür *T. spiralis*, *T. murrelli*, *T. nativa*, *T. britovi*, *T. nelsoni*, kapsül gelişmeyen üç tür ise *T. pseudospiralis*, *T. zimbabwensis*, *T. papuae*' dir. Türler arasındaki morfolojik, biyolojik ve coğrafi ayrımların ortaya konulması ile bu cinsin, kapsüllü ve kapsülsüz olarak iki ana başlık altında incelenmesinin daha doğru olacağı bildirilmiştir (30, 32-37).

**Taksonomideki Yeri**

Owen (1835) tarafından tanımlanan ve 140 yıl boyunca tek tür olduğu düşünölen *Trichinella*'nın günümüzde 11 farklı alt tipi olduğu bilinmektedir. Bunlardan sekizi tür düzeyinde ayırt edilmiş olup bunlar, *T. spiralis*, *T. britovi*, *T. nelsoni*, *T. murrelli*, *T. nativa*, *T. pseudospiralis*, *T. zimbabwensis*, *T. papuae*'dır. Ayrıca 3 ayrı genotipin de tür olup olmadığına karar verilememiştir (5, 7, 11, 37).

**Sınıflandırma**

**Ölkealtı:**Metazoa

**Alem:**Nemathelminthes

**Sınıf:**Nematoda

**Altsınıf:**Aphasmidia

**Östail:**Trichuroidea

**Aile:**Trichinellidae

**Cins:**Trichinella

**Türler:** *T.spiralis* (T1)

*T.nativa* (T2)

*T.britovi* (T3)

*T.pseudospiralis* (T4)

*T.murrelli* (T5)

T6 izolatu

*T.nelsoni* (T7)

T8 izolatu

T9 izolatu

*T.papuae* (T10)

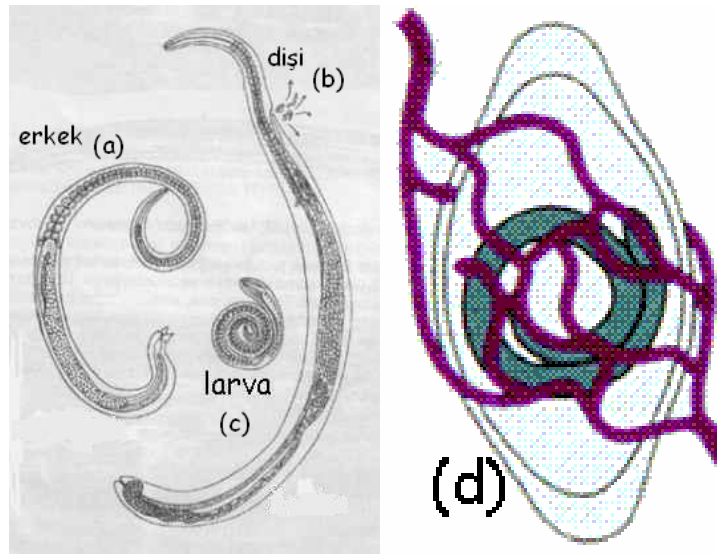
*T.zimbabwensis* (T11)

### ***Trichinella* Cinsi ve Türlerinin Morfolojik Özellikleri**

Küçük nematodlar olup, arka kısımları önden biraz daha kalındır. Basit yapılı ağız uzun bir özofagus takip eder. Erkeklerinde bursa kopulatriks ve spikülüm görülmez. *Trichinella* türlerinin morfolojilerini yaşam döngüsündeki üç farklı gelişim evresi belirlemektedir. Parazit, erişkin, yeni doğmuş larva ve kaslarda bulunan larval dönemlerinde farklı morfolojilere sahiptir (38, 39).

Gelişim dönemlerine bağlı olarak parazitin 3 farklı morfolojik tipi vardır, bunlar;

- 1) Ergin *Trichinella* spp. (Şekil 1a-b),
- 2) Yeni doğmuş larva (new born larvae= NBL) (Şekil 1c),
- 3) Kas dokusunda kapsüllenen larva-hemşire hücre kompleksi (Şekil 1d),



Şekil 1: (a, b) Erkek ve dişi *Trichinella* (c) Yeni doğmuş *Trichinella* larvası, (d) Kaslarda enkiste *Trichinella* larvası-hemşire hücre kompleksi.

*Trichinella* cinsinin sahip olduğu morfolojik tür özellikleri buldukları konak türünün özelliklerine göre de değişir. Olgun dişi ve erkeğin morfolojik yapıları oldukça farklıdır. Bu cinste bulunan türlerin erişkin erkekleri 0.6-1.9 mm, dişileri 1.3-3.7 mm uzunluğunda ve erkekler 0,03 mm, dişiler 0.05 mm kalınlığındadır. *Trichinella* cinsine ait türlerin erkek üreme organelleri tek bir testisi takip eden vaza deferens, vezikula seminalis ile duktus ejakulatorystan ibarettir. Spikül taşımayan kıvrık bir arka uca ve kloakanın arkasında iki çift papile sahiptirler. Bunlar kopulasyonda kullanılmakta ve cinsiyet teşhisinde önem taşımaktadır. *Trichinella* cinsine ait türlerin dişi üreme organları; tek bir ovaryumu takip eden ovidukt, uterus ve vücudun ön 1/3 ünde, özofagusun orta yarısına kadar uzanan vulvadan ibarettir. Ovaryum ve uterus arasında spermlerin depolandığı seminal kese vardır. Yumurtaları 30x40 µm boyutlarında olup dişinin uterusunda açılır (38, 40).

***Trichinella spiralis***: Erkekleri 1-1.8 mm, dişileri 1.3-3.7 mm olan bu tür insanlar, evcil domuzlar (*Sus scrofa*), ratlar (*Rattus spp.*), fareler (*Mus musculus*) için en enfektif tür olup, atlar (*Equus caballus*) ve vahşi yaşamdaki memeli hayvanları da enfekte eder. Dünya çapında yaygın olan bu tür T1 genotipi olarak kabul edilmiştir. En tipik özelliği dişilerin in vitro ortamda fazla miktarda larva doğurmasıdır. Bu tür, Wistar ırkı ratlarda çok fazla üremesinin yanısıra farelerde de çok hızlı enkapsüle olma özelliğine sahiptir. Donmaya karşı dirençsiz olduğu bildirilmektedir (7, 11).

***Trichinella nativa***: Rus bilim adamları Britov ve Boev tarafından 1972 yılında teşhis edilmiş ve T2 genotipi olarak kabul edilmiştir. Kuzey Yarım Kürenin buzullarla kaplı bölgelerinde oldukça yaygındır. Karnivorların dokularında iken donmaya karşı oldukça dirençlidir. Bu tür bir çok vahşi memelide tespit edilmiştir. Yabani otoburların yanı sıra kutup ayısı, tilki ve foklarda da bildirilmiştir. T1 genotipinin aksine domuz ve ratlarda hafif enfeksiyonlara neden olan bu tür insan, domuz ve köpeklerde enfeksiyon oluşturabilmektedir (7, 11, 39).

***Trichinella britovi***: T3 genotipi olarak bilinen bu tür yaklaşık bir asır öncesinden beri bilinmektedir. Avrasya'nın özellikle *T. spiralis*'in yaygınlık gösterdiği kısımlarında yaygındır. *T. spiralis*'ten farkı ratlarda daha az enfektif olması ve donmaya karşı daha dirençli olmasıdır. Hemşire hücre gelişiminin yavaş olması ve düşük larva üretimi diğer farklarıdır. Bu tür, kırmızı tilki (*Vulpes vulpes*), rakun (*Nyctereutes procyonoides*) gibi bir çok vahşi karnivorun yanı sıra atları, vahşi domuzları ve insanları da enfekte edebilmektedir (7, 11).

***Trichinella nelsoni***: Rus bilim adamları Britov ve Boev tarafından ilk defa Kenya'da tanımlanan bu tür T7 genotipi olarak kabul edilmiştir. Afrika'nın güneyinde ve Ekvator yakınlarında başlıca sırtlan (*Hyaenidae*) ve kedigiller (*Felidae*) gibi yabani karnivorları enfekte etmektedir. Domuz ve insanlarda nadiren görülür; rat ve domuzlarda çok düşük enfektiviteye sahiptir. İnsanlarda gerçek bir enfeksiyon oluşturdukları henüz doğrulanmamıştır. Bu tür in-vitro ortamda düşük düzeyde yeni doğmuş larva (new born larvae=NBL) üretim kapasitesine sahip olup, kapsül oluşumu da uzun sürer. Donmaya direnci yoktur. Yüksek ısıya olağan üstü derecede dayanıklıdır. Kaslardaki larvalar 56 °C ye 60 dk dayanabilmektedir (7, 11).

***Trichinella murelli***: *Trichinella* cinsine katılan en yeni türlerden biri olup, T5 genotipi olarak kabul edilmiştir. Kuzey Amerika'da sıkça rastlanır. Başlıca karnivorlarda bulunmasının yanı sıra at ve insanlarda da tespit edilmiştir. Bu türün soğuğa direnci az olup, domuz ile ratlarda üreme ve in vitro ortamda NBL üretim kapasitesi çok düşüktür. Kaslardaki kapsül gelişimi de çok yavaş tamamlanmaktadır (7, 11).

***Trichinella pseudospiralis***: 1972 yılında isimlendirildiği bildirilen bu tür, T4 genotipi olarak kabul edilmiştir. Diğer *Trichinella* türlerinden farklı olarak kuşları ve bir çok memeli türünü enfekte edebilmektedir. Bu tür tüm dünyaya yayılmıştır. Larva ve olgunlarının boyları diğer tüm türlerden kısadır. Üreme kapasitesi ratlarda yüksek ancak domuzlarda düşüktür. Donmaya dirençsiz bir tür olarak bilinmektedir. Bir çok farklı konağı enfekte edebilmesi, farklı ve çok geniş coğrafyalarda görülmesi ile kas evresinde kapsül oluşumuna sahip olmayışı bu türün *Trichinella* cinsinin en eski türü olduğunu düşündürmektedir. Dünyanın farklı bölgelerinden toplanan *T. pseudospiralis* örneklerinin kendi aralarında ayrıca 3 farklı genotipe sahip oldukları multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (polymerase chain reaction=PCR) ile gösterilmiştir (7, 11, 31).

***Trichinella papuae***: Güney Doğu Asya'da sadece Papua Yeni Gine' de tespit edilen bu tür T10 genotipi olarak kabul edilmiş, ayı ve domuzlarda bulunduğu bildirilmiştir. İnsan, laboratuvar faresi, kırmızı tilki, kaplumbağa (*Pelomedusa subrufa*) gibi canlıları da enfekte edebilmektedir. Bu tür kuşları enfekte etmemektedir. Kaslardaki larvaları *T. pseudospiralis* larvalarından daha uzundur. Kaslardaki kapsülsüz larvalar donmaya dirençsiz olup, +5 °C sıcaklıkta 4 hafta kadar canlı kalabilmektedir (7, 11, 34).

***Trichinella zimbabwensis***: *Trichinella* cinsinin en son bildirilen türü olup 2002 yılında T11 genotipi olarak kabul edilmiştir. Zimbabwe'deki çiftlik timsahlarında tespit edilmiştir. Sürüngenlerde tespit edilen ilk *Trichinella* türüdür. Laboratuvar koşullarında rat, fare, domuz ve kaplumbağaların yanı sıra bir çok sürüngende enfeksiyon oluşturabilmektedir. Kaslardaki kapsülsüz larvalar donmaya dirençli olmadığı gibi kuşlarda enfeksiyon meydana da getiremez (7, 10, 11, 41).

#### **Taksonomideki Yeri Kesinleşmeyen Genotiplerin Durumu:**

T6 genotipi *T. nativa*' ya benzer, donmaya dayanıklıdır, Kuzey Amerika'da sadece vahşi hayvanlarda tespit edilmiştir. T8 genotipi Kuzey Afrikada' ki bazı yabani karnivorlarda tespit edilmiştir. *T. nelsoni* ve *T. britovi*' den genotip ayrımı moleküler tekniklerle yapılmaktadır. *Trichinella T9* genotipi Japonya' da tespit edilmiş, *T. britovi* ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan son çalışmalara göre T8 ve T9 genotiplerinin *T. britovi*' nin alt türleri ve T6' nın ise *T. britovi*' nin alt türü olabileceği bildirilmiştir (32, 35-37).

*Trichinella* türleri arasındaki benzerlik ve farklılıklar Tablo 1 de özetlenmiştir.

## BİYOLOJİ

### Yaşam Döngüsü

Parazitin biyolojisinde, özellikle tek konakta gelişim göstererek monoksen tip parazitlik yapması önem taşır. *Trichinella*'nın yaşam döngüsü bağırsaklarda (enteral), damarlarda (vasküler) ve kaslarda (müsküler) gerçekleşir. Bu yaşam dönemlerini geçiren parazitlerin kassal evrede iken enfektif oldukları kabul edilmekte ve bu dönemde yeni konaklar tarafından alınmaktadır. Nematodlar içerisinde sadece *Trichinella* türlerinin son konağı aynı zamanda ara konağıdır (4, 18).

*Trichinella* türü yaşam döngüsü boyunca tek konakta 4 gömlek değiştirir. Bu süreçte L1, L2, L3, L4, L5 olmak üzere birbirini takip eden toplam 5 farklı larval dönem geçirir. Gömlek değişimlerinin tümü bağırsaklarda meydana gelir (25).

*Trichinella*'nın yaşamı 3 evre halinde incelenmektedir.

1-Bağırsak evresi

2-Damar içi evre

3-Kassal evre

Kassal ve damar içi evrelerde gömlek değişimi gözlenmez.

Enfekte konak dokularında kapsüller içerisinde bulunan larvalar (kapsülsüz türler hariç), bu dokuların çiğ ya da az pişirilerek yenmesini takiben yeni konağın midesindeki pepsin, HCL ve sindirim kanalının devamındaki safra asitlerinin etkisiyle kollajen kapsüllerinden kurtularak serbest kalırlar. Larvalar sahip oldukları kütikula tabakası sayesinde konağın sindirim sisteminde sindirilmekten korunurlar.

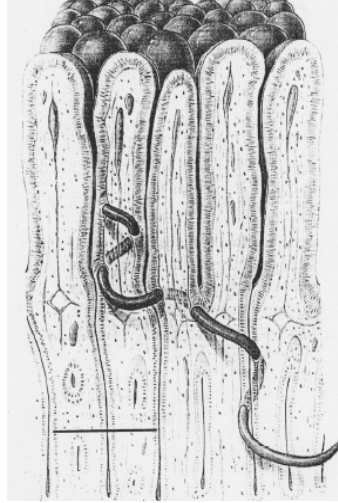
Kaslardaki hemşire hücre-kapsüla kompleksinden çıkan larvalar, 10 ile 60. dakika arasında duodenumun ön kısmı başta olmak üzere ince bağırsağın değişik bölgelerine ait kolumnar epitelyumu içerisine doğru ilerleyerek buraya yerleşirler. Her larva ortalama 120 adet epitelyum hücrelerini işgal eder. Larval yerleşime maruz kalan hücrelerde sınırsız füzyon gerçekleşir ve gerilme gözlenir. 36 saat içerisinde olgunlaşacak olan larvalar toplam 4 defa gömlek değiştirirler. Erkekler 10, 17, 24 ve 29. saatlerde, dişiler ise 12, 19, 26 ve 36. saatlerde toplam 4 defa gömlek değiştirerek hızla olgunlaşırlar. Anderson' un Kozek' e atfen bildirdiğine göre, erkekler 26. saatte, dişiler ise 29. saatte son gömlek değişimini tamamlarlar (42).

Enfekte doku ile alınan larvalar, 30-40 saat içerisinde seksüel olgunluğa erişirler. Erişkin erkekler ölmekte, dışkı ile konaktan dışarı atılmaktadır. 32. saatten 144. saate kadar incelenen dişilerin seminal keselerinde gittikçe artan miktarlarda seminal sıvı bulunmaktadır. Bu durum, dişilerin birden fazla erkekle ve sıkça çiftleştiklerini göstermektedir (42). Çiftleşen



dişiler konağın lieberkühn bezlerini geçerek mukozaya ulaşmakta bazıları ise lenf nodüllerine ve kanallarına kadar gelebilmektedir (38). İnce bağırsaktaki erişkin dişi *Trichinella* lar anaerobik olarak beslenirken uteruslarındaki yumurtalar da süratle olgunlaşmaktadır (42). Çiftleşen dişilerin uteruslarındaki yumurtalarda olgunlaşan embriyolar, otuzaltıncı saat sonunda genç larvalar haline gelirler, 5. günden itibaren dişinin vücudunun ön 1/3 lik kısmından dışarıya açılan vajina yoluyla atılırlar. Erişkin dişi parazit konakta var olduğu sürece doğurur ve yeni doğan larvalar bağırsak içerisinde birikir, bu döneme larval depolanma dönemi denilir. Her bir dişi konakta bulunduğu bu süre içinde 1.000-2.000 adet larva doğurur. Doğuracak larvası kalmayan dişiler enfeksiyondan sonraki 20. günde, nadiren en geç bir ay içerisinde tıpkı erkekler gibi dışkı ile konak dışına atılır (18, 42).

İnce bağırsak mukozasına giren larvalar, stiletler aracılığıyla bağırsak lamina propriyasını delerek ince bağırsak epitelyumunun derinliklerine doğru ilerlerler. Doğumun bu bölgelerde meydana gelmesi ile birinci dönem larvalar (L1) kolayca kapiller kan ve lenf damarlarına girebilmektedirler (Şekil 2).



Şekil 2: İnce bağırsak epitelyumunda *Trichinella* spp. larvası (43).

Yeni doğan L1'lerin ağız organelleri ve stiletlerinin henüz gelişmediği, epitel dokuya girebilmek için bazı glikoproteinlerini ilerleyecekleri doğrultuya boşaltarak kendilerine yol açtıkları da ileri sürülmektedir. Bu larvalar, doğduklarında 69-99 µm boyunda ve 5-8 µm çapındadırlar. Larvalar önce kapiller lenf damarları ile torasik lenf kanalına geçer sonra sol Vena kranialise ulaşırlar. Venöz kan damarları içerisindeki larvalar sağ kalbe ve akciğerlere gelir, çok küçük olmaları sayesinde önce akciğer alveollerini saran kapiller damar ağını geçer, sol kalp ve büyük dolaşım yolu ile yerleşecekleri kas dokusu hücrelerine doğru sürüklenirler. Dokuz gün boyunca morfolojik değişim göstererek hızla büyürler. Damarlardaki kan akımı ile

beraber göç eden larvalar ilk defa enfeksiyonu takip eden 6. günde kan dolaşımında tespit edilebilmektedir (40, 42).

Larvalar göç esnasında ve kaslardaki enkapsülasyonu takiben 10 misli büyüyerek 745-975 µm boyutlarına erişirler ve doğduklarında sahip oldukları ilkel iç organların gelişmiş hallerine ilaveten stikozomlara da sahip olurlar (40, 42).

Stikozom özofagusu çevreleyen stikozit adı verilen tek katmanlı 50-55 semisürküler hücreden oluşan özel bir organ olarak tanımlanmakta olup, erişkin ve larval formlarında bulunabilir. Sayısı gelişim evresine, cinsiyete ve *Trichinella* türüne göre değişen stikozomun parazitin biyolojik gelişiminde önemli bir organ olduğu, ekskretuar ve sekretuar antijenlerin salgılanmasında, konak immün yanıtının oluşumunda rol aldığı bilinmektedir (44, 45).

*Trichinella* larvalarının yerleştikleri ince uzun şekilli kas hücreleri, kas lifi olarak tanımlanırlar. Kas dokusu; kas lifi, zengin kapiller ağı, fibroblast lif ve elastik liflerin yer aldığı bağ dokusundan oluşur. Kas dokusunun protoplazmasına sarkoplazma, mitokondriyonuna sarkozom, endoplazmik retikulumuna sarkoplazmik retikulum, plazmalemmaya da sarkolemma (hücre zarı) adı verilir. İskelet kası hücreleri çok çekirdeklidir.

Kaslarda sonlanan kapiller damar ağından dışarıya çıkan larvalar, sarkolemin içerisine girerler. Sarkoleme giriş, larvanın kas liflerini stiletleriyle delmesiyle başlar. Enfekte kas hücreleri ölmezler ve içerisindeki helmint larvası ile yaşamlarına devam ederler. Hücre içi yaşam evresine girmeye hazır olan larvalar kas sarkolemlerine yerleştiklerinde ön uçları inceler, arka uçları kalınlaşır. Yeni konağına girdikten 17-18 gün sonra çizgili iskelet kaslarının sarkolemlerinde görülen larvalar ortalama 1 mm uzunluğa kadar ulaşırlar. Aynı hücre içerisinde nadiren iki larva gözlenebilir (1, 29, 46).

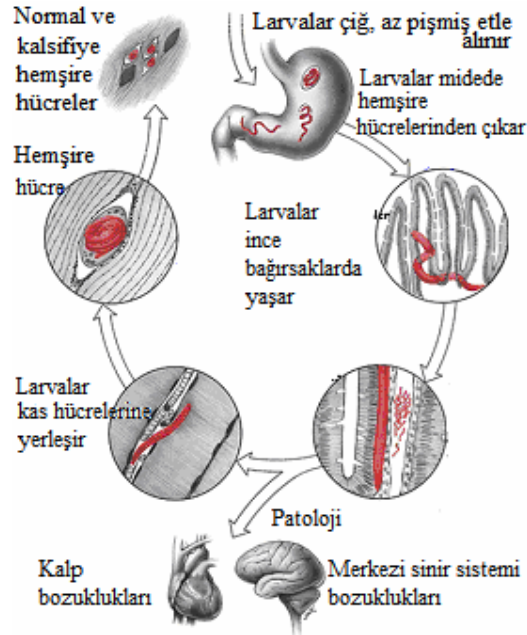
Larvalar konak türüne göre farklı olabilen fakat bilhassa kan akımının yoğunlaştığı bol hareketli çizgili kaslara yerleşip kapsüllenirler. İnsan ve domuzlarda diyafram kaslarını takiben dil, masseter, interkostal ve gluteus kasları larval invazyona en sık maruz kalan dokulardır. Atların yanak kaslarında ve dillerinde, kutup tilkilerinin gözleri etrafındaki kaslarda, ayılarda diyafram, masseter ve dilde, ayı balığına dil, timsahta masseter, interkostal ve pterigoid kaslar, kuşlarda ise baştaki kaslarında kan akımının daha fazla oluşu, larvaların bu dokulara yerleşmesine yol açar. Deneysel olarak enfekte edilen hayvanlarda nadiren girdikleri göz, beyin, karaciğer, pankreas ve böbrek gibi sıra dışı dokularda kapsüllünemezler (Şekil 3). Bu dokularda şiddetli yangı reaksiyonlarına maruz kalarak ölürlar (47-49).

Larvaların gelişimleri esnasında kas demetlerinde patolojik değişimler olmakta ve kas demetleri büyüyerek granüler döküntüler meydana gelmektedir. Böylece larvaların

beslenmeleri için proteinli maddeler açığa çıkarken, kas demetlerinin çizgileri kaybolur, hücre çekirdekleri oval bir şekilde büyüyerek sitoplazmanın merkezi kısmına doğru kayar.

Kapsül, konağın parazite karşı geliştirdiği dejeneratif ve yangısal reaksiyonunun bir sonucu olarak 4-5 inci haftalardan itibaren kaslarda şekillenmeye başlar. Enfeksiyondan iki hafta sonra larvanın yüzeyinde iki adet zar benzeri katman oluşur. Zaman geçtikçe bu zar kalınlaşır ve kapsüleye dönüşür. Önceleri iki ucu açık olan kapsüle 3-4 ay içinde tamamen kapanarak larvayı sarar. Kapsüllü larva "hemşire hücre" adı verilen ve larva için hücre içi ortam oluşturan, çizgili kas hücresindeki tam olarak gelişmiş larvayı temsil etmektedir (18, 29, 46).

Kaslardaki kapsülün dış katmanı sarkolemmadan köken alırken iç katman dejeneratif miyofibril ve fibroblast gibi diğer hücrelerden köken alır. Larvanın oval şekilli kollajen kapsülü, 200 µm x 600 µm boyutlarındadır. *Trichinella* larvaları yerleştiği konaklara bağlı olarak çeşitli kapsül tiplerine sahip olabilirler. İnsanda oval, domuzda yuvarlak ve daha küçük olan kapsüllü larva biyolojik döngünün sonunda meydana gelmiş olan enfektif formdur. Böylece ikinci nesil *Trichinella*' ların biyolojisi başlamıştır (18, 29, 46).



Şekil 3: *Trichinella* spp. yaşam döngüsü ve meydana getirdiği patolojiler (50).

Her kapsül içinde genellikle bir larva bulunur. Birden fazla larva içeren kapsüllere çok nadir rastlanır (Şekil 4).



Şekil 4: Aynı kapsül içerisinde iki adet larva (50).

Enfeksiyonun 21. gününde başlayan kapsül oluşumu 3 ayda tamamlanır. Enfeksiyonun en erken 6. ve en geç 18. ayları arasında, kapsüllerin iki ucunda yavaş yavaş kalsiyum tuzları birikmekte, 3-6 yıl içinde kireçlenme ilerleyerek uzun yıllar sonunda kapsüllerin her yanını sarabilmektedir. Kireçlenme olayı tüm kapsüllerde aynı anda ve ölçüde olmaz. Bu kapsüllere özellikle diyafram, dil, çene, deltoid ve gastroknemius kaslarında rastlanır. İnsanlarda kapsüle içerisinde bulunan bu larvaların 39 yıla kadar canlı kalabildikleri, konağın ölmesi halinde ise parazitin türüne ve kadavranın maruz kaldığı çevre şartlarına bağlı olarak parazitin birkaç hafta daha canlı kalabildiği bildirilmektedir (18, 50, 51).

*Trichinella spiralis*' in hücre içi yaşam, göç, gömlek değiştirme ve üreme evreleri ayrıntılı olarak incelenmiştir.

Parazitin kas hücresi içindeki gelişim aşamaları:

- 1- Stikozomun meydana gelmesi,
- 2- Cinsiyetlerin farklılaşması
- 3- Kütiküler kalınlaşma basamaklarından oluşur.

*Trichinella spp.*' nin biyolojisi aydınlatılmaya çalışılırken in vitro bağırsak epitelyal hücre kültüründen istifade edilmiş, bu cinsteki türlerin, konaklarının vücut ısılarına göre seçiciliğe sahip olduğu bildirilmiştir (Tablo 2). Larvalar sinir dokusuna girmeleri halinde ise neurotrichnosise yol açarlar (51).

Tablo 2: Omurgalıların vücut ısılarına göre *Trichinella* türleri ile olan ilişkileri (5).

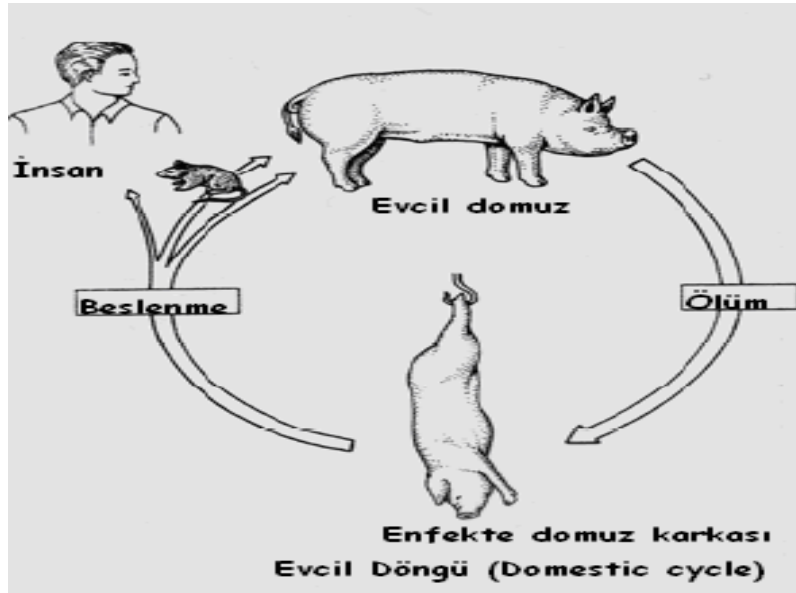
Hayvan türü	<i>T. papuae</i> , <i>T. zimbabwensis</i>	<i>T. pseudospiralis</i>	Enkapsüle olabilen tüm türler
<b>Kuşlar (40.5–42.5 °C)</b>	Duyarsız	Duyarlı	Duyarsız
<b>Memeliler (37.5-40 °C)</b>	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı
<b>Sürüngenler (25-32 °C)</b>	Duyarlı	Duyarsız	Duyarsız

## Epidemiyoloji

Kutuplardan tropikal bölgelere kadar geniş bir yayılım gösteren *Trichinella* türleri genellikle ılıman iklim kuşağında, daha çok et yiyen memelilerde ve etçil kanatlılarda gözlenir. At, koyun keçi gibi ot yiyen memelilerde de bu enfeksiyon oluşabilmektedir. Memelilerin dışındaki omurgalılarda genel bir direnç hali bulunmamaktadır. Trichinellosisin epidemiyolojisinde 3 farklı döngü gözlenir.

### A) Evcil hayvan döngüsü:

Evcil hayvanlar arasında devam eden yaşam döngüsü, en başta evcil domuz olmak üzere fare, rat, at gibi hayvanlar arasında devamlılığını sürdürür. Bu döngü temelde çiftlik domuzlarının pişmemiş domuz etleri ve kalıntılarını içeren enfekte artıklarla beslenmesi sonucunda oluşur. Ölen domuzların sürüden uygun bir biçimde uzaklaştırılmaması durumunda leşlerin diğer hayvanlar tarafından yenmesinin bir sonucu olarak domuzdan domuza doğrudan bulaşma olabilmektedir. Ratların bu artıkları, enfekte diğer kemirici leşlerini yemesi ya da domuzların birbirlerinin kuyruklarını, kulaklarını yemesi bu döngünün devamında rol alır. İnsanlar bu döngüye enfekte domuz, at ve ruminant etlerini veya bu etlerle yapılmış ürünleri az pişmiş veya çiğ olarak yemek suretiyle katılmaktadır (Şekil 5).

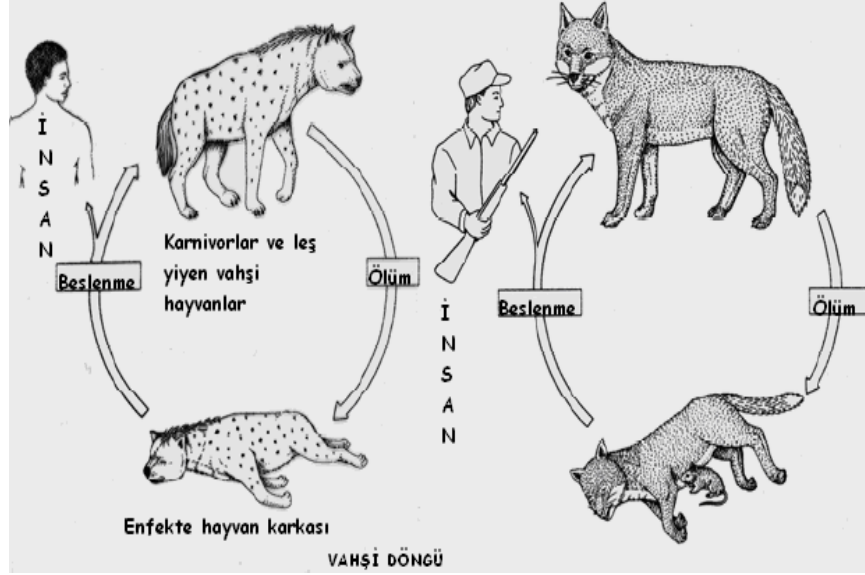


Şekil 5: *Trichinella* spp.' nin evcil hayvan döngüsü.

### B) Yabani hayvan döngüsü:

Bu tip döngü, beslenmelerini ağırlıklı olarak karnivorizm ile sürdüren başta yabani domuz, kırmızı tilki, kutup ayısı, kaplan, aslan, tilki, çakal, kurt, köpek gibi vahşi hayattaki bir çok memelinin yanı sıra timsah ve yırtıcı kuşlarda da gözlenir. Silvatic siklus tüm dünya

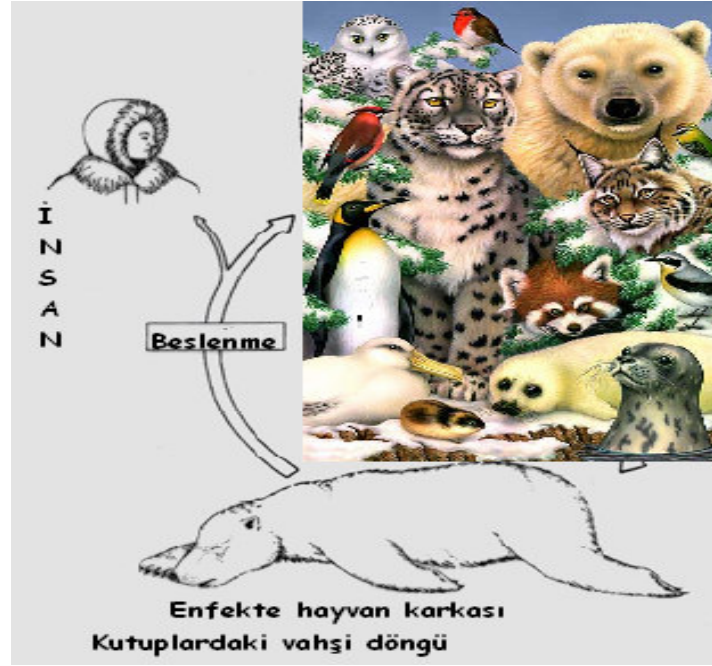
da çok geniş bir dağılım göstermektedir. İnsan tesadüfi olarak bu döngüye katılmaktadır (Şekil 6).



Şekil 6: *Trichinella* spp.' nin vahşi yaşam döngüsü.

### C) Kutup denizi döngüsü.

Deniz memelileri (deniz ayısı, fok, deniz aslanı), kutup denizlerinde yaşayan penguenler, bu bölgelerde yaşayan insanlar ile onların mutfak artıklarını yiyen hayvanlar arasında gelişen döngüdür. Dar bir alanda yayılmaktadır. Bazı yazarlar tarafından kutup döngüsü olarak ifade edilmektedir (Şekil 7), (53).



Şekil 7: *Trichinella* spp.' nin deniz döngüsü.

## İnsanlarda Trichinellosis

İnsan trichinellosis olguları dünyanın çeşitli bölgelerinde görülmekte ve toplumların diyet alışkanlıklarına bağlı olarak yaygınlığı bölgeden bölgeye değişmektedir (1, 54). 1970' lere kadar insan trichinellosis vakaları domuz eti kökenli olarak bildiriliyordu. Bugün dünyada insan enfeksiyonları, az pişmiş veya çiğ evcil yaban domuzu ve at etinin yansıra az da olsa enfekte koyun, keçi ve sığır etlerinin yenmesiyle de meydana gelmektedir (30).

İslam ve Yahudi toplumlarında domuz etinin yenmesi yasaklandığı için enfeksiyon bu toplumlarda çok daha az gözlenmektedir. Dünyadaki tüm ülkelerde Veteriner Hekimlerin denetiminde yapılan hayvansal gıda kontrolünü, zaman zaman güçleştiren bölgesel savaşlar, ekonomik imkansızlıklar, devlet politikaları ve kaçak kesimler, hastalığın epidemiyolojisinde farklı seyirlere neden olmaktadır. Avrupa birliği ülkeleri, insanların tüketimine sunulacak olan et ve et ürünlerinin *Trichinella* yönünden muayene edilebilmesi için, her geçen yıl artmakla beraber, yıllık ortalama 600 milyon dolar bütçe ayırırken, Amerika Birleşik Devletleri' nde bu rakam 1 milyar doları bulmaktadır (8).

İkinci dünya savaşından sonra özellikle Batı Avrupa' daki domuz çiftliklerinde hastalık rapor edilmemiş, yalnızca Finlandiya' nın güneyi ve İspanya' nın bazı bölgelerindeki küçük domuz çiftliklerinde enfeksiyona rastlanmıştır. Son yıllarda Veteriner Hekim kontrollerinin azalması, ekonomik problemler ve savaşlar nedeniyle Orta ve Batı Avrupa' da domuz sürüleri arasındaki salgınlar giderek artmıştır (8, 11).

Avusturya, Belçika, Danimarka, Finlandiya, İngiltere, İrlanda, Lüksemburg, Portekiz, İsveç ve Hollanda gibi ülkelerde 1978-1998 yılları arasında bölge kaynaklı insan trichinellosis vakaları gözlenmez iken, 1998' den sonra bu bölgelerdeki trichinellosis bildirimlerinde giderek artış olmuştur (54-56). Uluslararası Trichinellosis Komisyonu tarafından 1995-1997 yılları arasında 10.000 den fazla insanda trichinellosis olgusu bildirilmiştir (1, 54).

İtalya ve Fransa' daki insan trichinellosis salgınlarının at eti kökenli olduğunun anlaşılması, trichinellosis açısından ot obur hayvanlara olan bakışı değiştirmiştir. At eti kökenli trichinella enfeksiyonları dolayısıyla bir çok evcil ot obur hayvanda deneme mahiyetinde trichinellosis araştırmaları yapılmıştır. İlginç bir şekilde yarı evcil ot obur hayvanlardan olan deve, geyik, karacalardan trichinellosis vak'aları bildirilmiştir. Avrupa' da ruminant eti kökenli trichinellosis bildirimleri olmamasına rağmen, Asya' da koyun ve sığır eti kökenli trichinellosis bildirimlerine ara sıra rastlanmaktadır (57, 58).

Dünyada trichinellosisin en fazla görüldüğü yer Çin' dir. Çin' de gıda kökenli en önemli zoonoz paraziter hastalıklardan birisi trichinellosistir. 1964 ile 1998 yılları arasında

Çin’ de toplam 500 salgında 25.000 insanın enfeksiyondan etkilendiği ve 200’ ün üzerinde insanın hayatını kaybettiği bildirilmiştir (19). Çin’ de koyun eti kökenli ilk trichinellosis salgını 1979-80 yılları arasında meydana gelmiş ve toplam 78 olgu tespit edilmiş olup, 1999’ un sonuna kadar geçen zaman süresince aynı sebepten 7 büyük salgın daha bildirilmiştir. Sığır eti kökenli 2 trichinellosis salgını da bu zaman aralığında kayıtlara geçmiştir. Sığırlarda mezbahanelerde yapılan mikroskopik muayeneler neticesinde elde edilen verilere göre doğal enfeksiyon oranı %0.14-0.72 düzeyindedir. Yunnan bölgesinde keçilerin doğal enfekte oldukları tespit edilmiştir (59, 60).

Tayland’ da ise son 27 yıl içinde rapor edilen 120 salgında 6.700 kişi enfekte olmuş ve 97 kişi bu enfeksiyon nedeniyle ölmüştür (19). Japonya’ da meydana gelen birkaç salgın ve sporadik vaka, enfeksiyonun başka bölgelerden kaynaklandığı şeklinde açıklanmaktadır (61-63). Kore’ de 1997 yılında *T. spiralis* ile enfekte tek olgu bildirilmiştir (64).

At eti tüketimi ile meydana gelen enfeksiyonların ana kaynağının özellikle Kanada, Meksika, Polonya, A.B.D ve Yugoslavya kökenli at etleri olduğu belirtilmekte, at eti ihracatı bu paraziti özellikle Fransa ve İtalya’ ya taşımaktadır (65). Günümüzde trichinellosisin Balkanlar’ da, Baltık ülkelerinde ve Rusya’ da sık olarak görüldüğü bildirilmektedir. Örneğin Romanya’ da 1993 yılında 3.649 kişinin, 1998 yılında ise 1.658 kişinin *Trichinella* ile enfekte olduğu Dünya Sağlık Örgütünün raporlarında görülmektedir (1, 66).

A.B.D ve Kanada’ da sporadik olgular dışında, evcil trichinellosisin gözlenmediği bildirilmiştir. Güney ve Orta Amerika’ da ise trichinellosis halen (Arjantin, Şili, Bolivya, Meksika) endemik durumdadır. Arjantin’ de 1990’dan 1999 yılına kadar evcil hayvan kaynaklı toplam 517 insan enfeksiyonu bildirilmiştir. Amerika kıtasında 1.5 milyondan fazla kişinin kas dokusunda *Trichinella* kistlerinin bulunduğu ve her yıl 150.000-300.000 yeni enfeksiyonun gerçekleştiği tahmin edilmektedir (18, 67). Amerika’ da 1991-1996 yılları arasında 230 olgu saptanmış ve bunların üçü trichinellosise bağlı komplikasyonlar nedeniyle ölümlerle sonuçlanmıştır (68). Alaska ve Kanada’ daki insan enfeksiyonlarının ise özellikle enfekte ayı etlerinin tüketilmesi ile oluştuğu bilinmektedir (69, 70).

Orta Doğu ve Afrika’ da insan trichinellosis enfeksiyonları genellikle *T. spiralis* ve *T. nelsoni* kaynaklı vak’alar olarak gözlenmektedir. Lübnan’ da 1992 ve 1997 yıllarında görülen iki evcil trichinellosis salgınında birçok insan enfeksiyondan etkilenmiştir. Kuzey Afrika’ da sadece Mısır’ da evcil türlerle oluşan, domuz ve köpek enfeksiyonları görülmektedir (71, 72). Lübnan’ da Veteriner Hekim denetimi yapılmadan satılan domuz etinden yiyen ikiyüzden fazla insan trichinellosisdekine benzeri semptomlar göstermiş, yapılan tetkikler neticesinde



ileri derecede rahatsız olan 44 kişinin dokuzunda serolojik olarak pozitiflik saptanmış, yapılan biyopsi ve mikroskopik muayene neticesinde *T.spiralis* ile enfekte oldukları belirlenmiştir (73).

*Trichinella* ile enfekte et ve et ürünlerinin muayene edilmeden market raflarından tüketiciye sunulması sonucunda, hastalığın daha önceleri sporadik olarak gözleendiği bölgelerde bile endemik salgınlar meydana gelmiştir. Salgınların gittikçe artmasında yabani döngüde yer alan *Trichinella* türlerinin çeşitli sebeplerle evcil döngüde rol alan hayvanlara sıçraması etkili olmuştur. Yabani döngüde yer alan hayvanların avlandıktan sonra muayene edilmeden kaçak et kategorisinde, nispeten cazip koşullarla pazarlanarak insanların besin zincirine dahil olması zaman zaman epidemilere yol açmıştır. Yeni yapılan araştırmalar ışığında, enfekte at eti yanında diğer herbivor (sığır, keçi, koyun) etlerinin de salgınlara kaynak olması özellikle Çin’deki klasik trichinellosis epidemiyolojisine yeni bir bakış açısı getirmiştir (59, 60).

Hastalığın zaman zaman salgınlar halinde meydana çıkması diğer zoonoz parazitler hastalıklarında da olduğu gibi ekolojik değişimlere, konak yelpazesinin vahşi ve evcil hayvanların varlığına göre daralıp genişlemesine bağlıdır. Gereken tedbirlerin alınmaması sebebiyle Veteriner Hekimlerin sağladığı hizmetlerde meydana gelen yetersizlikler, bölgesel savaşlar, ekonomik krizlere bağlı olarak beslenme alışkanlıklarında meydana gelen mecburi ve hijyenik olmayan değişiklikler trichinellosisin yeni odaklara doğru yayılmasında etkili olmaktadır (9). Evcil ve yabani döngünün sayılan nedenlerden ötürü iç içe girdiği coğrafyalarda tür teşhislerinin ve olası farklı patolojilerin tespit edilebilmesi amacı ile moleküler metodlardan faydalanılmaktadır (74).

Zoonoz hastalıkların epidemiyolojisindeki komplekslik hastalığın önemini daha fazla arttırmaktadır. *Trichinella*’nın 3 farklı biyolojik döngüde yaşayabilen türlere sahip olması bu zoonoz parazit ile doğa koşullarında yapılacak mücadeleyi oldukça güçleştirmektedir. Çözüm arayışları, halk sağlığı Veteriner Hekimliğinin daha etkin rol üstlenmesi üzerinde yoğunlaşmaktadır. Gelişmiş ülkelerde var olan kanı, trichinellosisin 1960’larda düzenlenen mezbahane denetimleri ile kontrol altına alındığıdır. Bu yanlış, Avrupa mezbahanelerindeki Veteriner Hekimlerin sorumluluğunda çalışan teknisyenlerin başarısız et muayeneleri yapmalarına neden olmaktadır. Trichinellosisin yayılmasında, dünyada artan kırmızı et talebinin değişik hayvanlardan sağlanması, endemik bölgelerden sporadik bölgelere doğru et ihracatı yapılması gibi faktörler önem taşımaktadır (25, 30).

Dünyada trichinellosis gözlenmeyen bölgelere doğru insan göçünün artması ile yeni yemek kültürleri de farklı coğrafyalara nakledilmiştir. Yemek kültürünün değişmesi hastalığın prevalansını iki şekilde etkilemektedir. Örneğin, Amerika kıtasına göçen insanlarla, domuz eti tüketiminde meydana gelen artış, doğal olarak trichinellosis prevalansını da artırmıştır. Uzak Doğu Asya' dan göç eden insanlar çiğ veya tütülenmiş et yeme alışkanlığını tanıttıkları yeni kültüre taşımışlardır. Böylece var olan nüfusa eklenen bu yeni kitlenin getirdiği kültür zenginliği enfeksiyon riskini de beraberinde taşımıştır.

İnsanların yaşam alışkanlıkları enfeksiyonun epidemiyolojisinde etkili olabilmektedir. Örneğin, Kuzey Yarım Küre' de *Trichinella* enfeksiyonları özellikle aralık ve şubat ayları arasında daha yoğun olarak gözlenir. Bu aylarda avlanan domuzlar av süresince ve daha sonra ailecek tüketilmektedir. Bu alışkanlık, tam tersi zaman diliminde Güney Yarım Küre' de geçerlidir. Haziran ve ağustos ayları kış mevsimini yaşayan Arjantin ve Şili' de domuz avı sezonu için en uygun mevsimlerdir. Böylece vahşi döngüden evcil döngüye geçiş gerçekleşmiş olur (25, 30).

Enfeksiyon riskini yükselten sebepler, avcılarının av etlerini ve artıklarını doğada bırakmaları yanında, sayıları gittikçe artan eğitimsiz av meraklılarıdır. *T. spiralis*'in 5 kıtaya yayılmış olması, parazitin pasif olarak insanlar aracılığıyla, Asya' dan, Kuzey ve Güney Amerika' ya, Afrika' ya ve Yeni Zellanda' ya nakledilmiş olması ile açıklanmaktadır (25, 30).

Romanya' da uzun yıllar boyunca yaşanan ekonomik sorunlar dolayısıyla Veteriner Hekim hizmetlerinde meydana gelen aksamalar, diğer zoonoz hastalıkların yanı sıra trichinellosis prevalansında da artışlara neden olmuştur (17).

Bosna-Hersek' te yıllarca süren savaş, her türlü yardımdan yoksun bırakılan halkın açlıktan ölmek için buldukları her tür gıdayı yemelerine neden olmuştur. Böylece başta trichinellosis olmak üzere türlü zoonoz hastalıklara yakalanmışlardır (17).

Rusya' da dönem dönem artan domuz eti üretimine bağlı artış gösteren trichinellosis, Slovakya' da ise köpek eti tüketimine bağlı olarak meydana gelen *T. britovi* salgınlarıyla karşımıza çıkmaktadır. Benzer bir salgın Kazakistan' da, 17 kişinin köpek etine bağlı enfeksiyonuna sebep olmuştur. Rusya' nın kuzey doğusunda yer alan Koryakia (Kamchatka) bölgesinde yaşayan insanlarda meydana gelen domuz eti kökenli enfeksiyonların en az yarısını ise *T. pseudospiralis* oluşturmaktadır (66).

Batı Avrupa' da meydana gelen enfeksiyonlar genellikle diğer ülkelerden yapılan ithalata bağlı olarak şekillenmektedir. Fransa' da 1999 yılında Amerika' dan ithal edilen yaban domuzu kaynaklı, İngiltere' de ise Sırbistan ithal edilen domuz salamına bağlı bir salgın gözlenmiştir (14, 15).

Danimarka’ da yapılan araştırmalar, evcil hayvanlarda nadiren, yabani hayvanlarda ise daha sık *Trichinella* enfeksiyonlarının gözleendiğini, Britanya adaları, Akdeniz adaları, İtalya ve Fransa’ nın komşu bölgelerinde ise çok düşük düzeylerde *Trichinella* enfeksiyonuna rastlandığı bildirilmektedir (16, 75, 76).

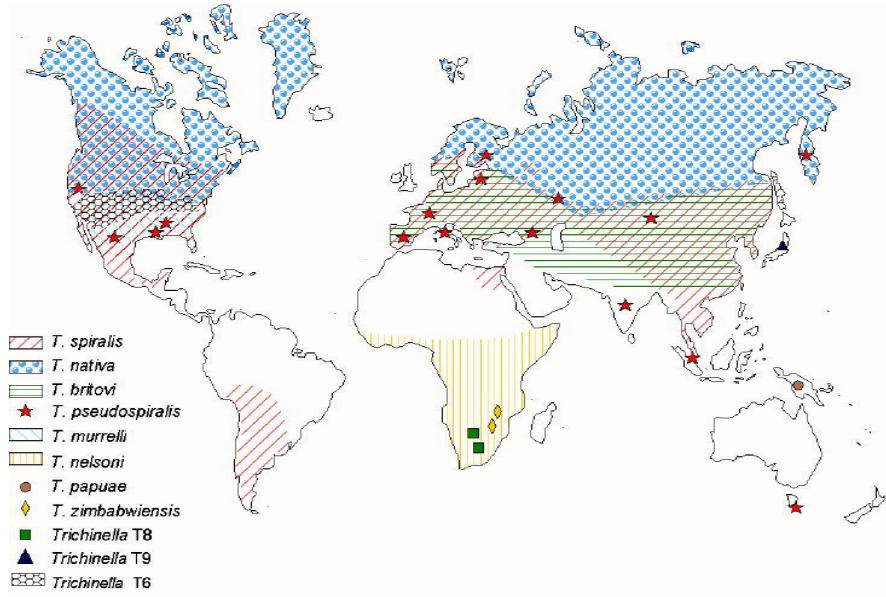
1050 adet gönüllü Meksikalıdan alınan kan örneği muayenelerine göre enfeksiyonun %12 düzeyinde yaygınlığa sahip olduğu bildirilmiştir. Bu oran halk elinde ilkel tekniklerle yetiştirilirken kendi kendine bulduğu mutfak ve kasap artıkları ile beslenen domuzların salam sosis gibi ürünlerin yapımında kullanımına göre değişmektedir. Bu gibi durumlar insanların enfekte olma ihtimalini de kuvvetlendirmektedir (67). Kanada’ da meydana gelen trichinellosis olguları Rocky dağları, Alberta, Güney Quebec civarlarında meydana gelmektedir (77, 78).

Almanya’ da tilkilerde ilk *Trichinella* spp. tespitinin 1919 yılında yapıldığı bildirilmektedir (79). 1919-1943 yılları arasında %5.3, 1958-1965 yılları arasında %1.9 olan tilkilerdeki *Trichinella* prevalansı 1985-1987 yılları arasında %0,025’ lere kadar gerilemiştir. Sonraki yıllarda yapılan araştırmalarda gerek Avrupa Birliği üyesi ülkelerinden, gerekse birlik dışındaki ülkelerden ithal edilen domuz eti ve ürünleri vasıtasıyla bu ülkeye farklı *Trichinella* türleri girmiştir (80).

Tilki ve ayılar, Avrupa’ nın endemik trichinellosisine sahip olan İspanya’ dan kaptıkları enfeksiyonu, komşu ülke Fransa’ ya ve yine doğal yaşamı aracılığıyla Almanya’ nın vahşi döngüsüne taşırlar. Taşınan türler *T. spiralis*, *T. britovi* ve *T. nativa*’dır. Alaska’ dan yapılan kutup ayısı eti ithalatı, Almanya ve İsviçre’ nin yanı sıra *T. nativa*’ nın biyolojisine uyan Kuzey Avrupa’ nın vahşi ve doğal yaşamı için büyük bir risktir (1, 30, 81).

Avrupa’ daki vahşi yaşamın genelinde 4 türün varlığı bilinmektedir. İskandinavya’ dan Avrupa’ nın güneyine doğru yayılan *T. britovi*, Baltık ülkeleri ve İskandinavya’ nın soğuk bölgelerinde görülen *T. nativa* ve İtalya, Fransa, Rusya, Litvanya, İsveç, Slovak Cumhuriyeti, Hollanda ile Finlandiya’ da *T. pseudospiralis*’in varlığı bildirilmiştir (Şekil 8). Vahşi yaşamın dördüncü türü olan *T. spiralis* ise yapılan muayeneler neticesinde enfekte bulunan mezbahane artıklarının ortadan kaldırılırken, uygun olmayan yöntemlerin kullanılması sonucunda ya da kaçak kesimler sonrasında muayenesi yapılmayan etlerden, değersiz görülen kısımların yine kontrolsüz olarak imha edilmesiyle vahşi yaşama girdiği anlaşılmıştır (8).

Kutup bölgelerinde yaşayan deniz ayısı ve bir çeşit kutup ayısı türünde tespit edilen *T. nativa* türü insan trichinellosisi vakalarının kökenini oluşturmaktadır. Greenland’ ın Atlantik Okyanusu’ na bakan sahilllerinde yakalanan deniz ayılarındaki *Trichinella* prevalansı %1 düzeyindedir. Deniz ayılarının deneysel trichinellosis çalışmalarında, parazite karşı çok duyarlı oldukları gözlenmiştir (82).



Şekil 8: *Trichinella* türlerinin görüldüğü bölgeler (18).

#### **Atlarda trichinellosis epidemiyolojisi :**

Avrupa’ da son yıllarda meydana gelen at eti kökenli insan trichinellosis vakaları *T. spiralis*, *T. britovi* ve *T. murrelli*’ den kaynaklanmaktadır. Enfeksiyonların at eti kökenli ortaya çıkışı, Doğu Avrupa’ dan ve Güney Amerika’ dan ithal edilen at eti ürünlerinin paraziter muayenesi ile ortaya konulmuştur. Atların enfekte olduğundan sorumlu olarak domuz mezbahanesi artıklarının hayvansal protein kaynağı olarak değerlendirilmesi gösterilmektedir (6, 12-15, 65).

Silaj amacıyla yetiştirilen mısır ve benzeri tarım ürünlerinin biçir döver ve benzeri hasat makineleriyle tarladan toplanması esnasında makinelerin kesici uçları *Trichinella* ile enfekte tarla faresi ve ratları da öldürebilmektedir. Bu şekilde elde edilen üründen hazırlanan silajı tüketen tüm hayvanlarda enfeksiyon meydana gelme riski vardır. Silajın bünyesinde meydana gelen propiyonik ve benzer asitler, konak kaslarındaki *Trichinella* larvalarının bir süre daha enfektif olarak korunmasına müsaade eder (25).

#### **Yeni doğan larvaların (NBL=Newborn larvae) enfektivitesi :**

*T. spiralis* enfeksiyonları yeni doğan larvaların kas hücrelerini istila etmesi ile meydana gelir. Yeni doğan larvaların kas içi enjekte edilmesi ile enfeksiyon olduğu gözlenmiştir. Yeni doğan larvaların 1-9 saat içinde orbital vena içerisine enjeksiyonları ile yüksek düzeyde enfeksiyon meydana getirilebilmektedir. En yoğun enfeksiyon oranı 9 saatlik larvalar ile elde edilmiştir. Yeni doğan larvaların 72 saat sonra verilmesi %0.1 düzeylerinde enfeksiyona neden olmuştur. Yeni doğan larvaların yaşa bağımlı enfektiviteye sahip oldukları ortaya konulmuştur (83).

## PATOLOJİ

*T. spiralis*, hem larval (çizgili iskelet kasları içerisinde) hem de erişkin yaşam dönemlerinde (ince bağırsak enterositlerinin sitoplazmaları içerisine gömülü olarak sıralanmış tarzda) zorunlu hücre içi yaşam sürerken salgıladığı çeşitli proteinler sayesinde konağın bağışıklık mekanizmasını engelleyerek enfeksiyonun ilerlemesini sağlar (84).

*T. spiralis* enfeksiyonları genellikle aynı yemek ile beslenen aile bireylerinde veya birlikte yemek yiyen daha geniş insan gruplarında görülmektedir. Ortaya çıkan semptomlar bir çok değişik sebepten etkilenir. Bu semptomların farklı enfeksiyonlarla benzer özellikleri de vardır. Semptomların ortaya çıkışındaki en önemli faktör, enfeksiyona neden olan *Trichinella* türüne ait larva sayısıdır. Bunlara ilave olarak konağın bağışıklık durumu, yaşı, cinsiyeti ve genel sağlık durumu gibi özellikler hastalığın ilerlemesini etkileyen faktörlerdir (85). Semptomlar enfeksiyonun farklı safhalarına göre değişiklikler gösterir. Enfeksiyonun patolojik yönden önemi olan iki farklı safhası vardır (84).

### **Bağırsak safhası:**

Bağırsak safhası; 1 ve 4 arasındaki larval safhaları, genç ve ergin safhaları kapsar. İnsanlarda bu safha 3 hafta veya daha uzun sürebilir. Gelişen larvalar gömlek değiştirmeleri süresince ince bağırsak kolumnar epitelyumuna zarar verirler. Enfeksiyonun başlangıcından sonra, larvaların üretilip mukozaya hücumu ile gelişen lokal yangılar sonucunda eozinofilik infiltrasyon meydana gelir ve nötrofiller ile lenfositlerin de yerel odaklarda yoğunlaşmasıyla patoloji tablosu ortaya çıkmaya başlar. Bağırsak villileri yassılaştır, gıda emilimi azalır ancak henüz malabsorpsiyona bağlı bir sendrom şekillenmez.

Larvalar lenf veya kan dolaşımına katıldıkları zaman bağırsak florasından getirdikleri bakteri veya virusları da sistemik dolaşıma dahil edebilir, bu durum sepsis sonucu ani ölümlere neden olabilir. İnce bağırsak mukozasındaki larval tahribatın bir sonucu olarak bağırsak hareketlerini düzenleyen bazı reseptörlerde maddi kayıplar meydana gelir. Bağırsak kasılmalarını düzenleyen elektrik potansiyel dengesi bozulur ve genellikle enfeksiyonun enteral fazında bağırsak hareketlerindeki denge bozulur.

Az miktarda larvanın alımıyla gerçekleşen hafif enfeksiyonlarda enteral faz semptomları yerine doğrudan larval gelişime bağlı olan semptomlar gözlenir. Bu gibi hastaların en az %30' unda kas ağrıları, %10-30' unda paralize yakın durgunluk, %15-90' nında göz altında ve yüzde ödem, %55' inde konjunktivitis, %30-90' nında ateş, %75' inde baş ağrısı, %15-65' inde cilt kızarıklıkları, %35' inde yutkunma güçlüğü yanında uykusuzluk, kilo kaybı, ateş, ses kısıklığı, bronşitis, tırnak diplerinde ve retinada hemorajiler, görme kaybı, oküler kas paralizisi gibi semptomlar bildirilmektedir (84).

Ratlar üzerinde gerçekleştirilen deneysel enfeksiyon bulgularına göre, kaslara yerleşen larva sayısı hayvanın immün durumu ile doğrudan ilgili olup, özellikle interlökin-4 (IL-4) ve IL-13, eozinofil ve immünoglobülin E (IgE) üretimi bu olayların temel yönlendiricileridir. Bu yönlendirme ergin hale ulaşan larva sayısından yeni doğan larva sayısına, sistemik dolaşıma katılacak larva sayısından kaslarda kistlenecek larva sayısına kadar belirleyici rol oynar.

Bireylere göre değişmekle birlikte, enfeksiyonun insanlardaki enteral fazında mide bulantısı ile beraber görülen hafif bir ishal tablosu hakimdir. Bu durum parazitin duodenumdan itibaren ince bağırsak mukozasına tutunması ile ilgilidir. Enfeksiyonun bağırsak safhasının ilk haftasında hastalarda gözlenen semptomlar değişik enfeksiyonlar ile benzerlikler gösterir. Abdominal ağrı, sancı, ishal veya kabızlık, kusma, huzursuzluk, fazla yüksek olmamakla beraber sıkça gözlenen ateş birkaç gün devam eder. Gıda zehirlenmeleri ve hazımsızlık gibi günlük yaşamda sık görülen yakın patolojik durumlarda da benzer semptomlar gözlenir. Hastalar enfeksiyonun ancak bundan sonraki yani parenteral (sistemik) fazında tıbbi yardım almayı düşünmektedir (84).

#### **Damar safhası:**

Parenteral safha iki ile altıncı haftalar arasında bağırsak safhası ile beraber ve onun devamı niteliğinde gözlenir. Ancak bağırsak semptomları gittikçe hafiflemeye başlar. Bu kez semptomlar göç eden larvanın gelişimine bağlı olarak ortaya çıkar. Enfeksiyonun patolojik sonuçlarının çoğu, parenteral faz esnasında tetiklenir. Yeni doğan larvalar geliştiği güzel olarak beyin, karaciğer, böbrek ve kalp hücrelerine yerleşirlerse de yoğun olarak çizgili kas hücrelerine lokalize olurlar. Alınan larvaların sayıları ne kadar fazla ise, sıra dışı dokulara yerleşme ihtimalleri o oranda yükselir. Artan larval penetrasyona bağlı olarak yoğun hücre ölümleri görülür. Ağır enfeksiyonlar yaygın ödem ile karakterizedir. Bu durumu proteinüri izler. Kardiyomyopatiler ve merkezi sinir sistemi patolojileri, deneysel olarak oluşturulan ağır enfeksiyonlarda gözlenebilmektedir (84, 86).

Semptomlar, yeni doğan larvaların sistemik dolaşıma girmesi ve farklı dokulara ulaşma zamanı ile paralellik göstermektedir. Enfeksiyonun parenteral safhasının ikinci haftasının sonunda, hastaların çoğunun serumunda, kaslardaki larvaya ait antikorlar tespit edilebilmektedir.

Yüksek ateş ve %30-60 oranları arasında seyreden eozinofili, alerjik deri reaksiyonları, yaygın kas ve baş ağrıları, gözyaşı akıntısı ve göz kapağında ödemler, enfeksiyonun karakteristik bulgularıdır. Enfeksiyonun parenteral fazının ikinci haftasını takiben hastalarda nörolojik semptomlar yaygınlaşır. Baş ağrısı ile beraber gelişen baş

dönmesi, kulak çınlaması, işitme kaybı ve konuşamama gibi anormallikler yanında periferel sinir patolojisine bağlı semptomlar daha az gözlenir

Genellikle ilgisiz davranışlar sergileyen, uyku problemi yaşayan hastaların panik atak ve kolayca hassaslaşabilen bir vaziyette buldukları bildirilmektedir. Larvalardan dolayı beyinde gelişmesi olası ensefalitis ve meningitis gibi damar tıkanıklıklarına bağlı oluşabilecek patolojiler, hastalarda ciddi nörolojik problemler doğurabilir. Bu gibi semptomlar acilen steroidlerle kontrol altına alınmaya çalışılmalıdır (54, 86, 87).

### **Kas safhası:**

Bağırsak mukozası içerisine giren larvalar vücuttaki son durakları olan çizgili kaslara ulaşabilmek için en yakın kan damarı ağına doğru göçe başlarlar. Larvaların farklı dokulardaki göçleri esnasında meydana gelen değişik immünolojik reaksiyonların neden olduğu patolojiler, enfeksiyonun akut dönemine ait klinik semptomları doğurur. Bu immünolojik reaksiyonlar sebebiyle açığa çıkan yangı hücreleriyle ilişkili sitokinlerle antikorlar, hücrel ve hümorale bağışıklığı uyarırlar.

Larvaların çizgili kas hücreleri içerisine yerleşmesi sonucunda üç önemli hücrel değişiklik şekillenir. Bunlar sarkomer miyofibrillerinin gözden kaybolması, larval enkapsülasyon ve enfekte hücre etrafında kapiller ağ gelişimi olarak sayılabilir. Enkapsülasyon, enfeksiyonun 18-20' inci günlerinde kas hücrelerine ulaşan larvalar etrafında meydana gelen kollajen doku oluşumuyla şekillenir. Enkapsülasyon kapsülsüz türler olarak bilinen türlerde görülmez.

Sayılan bu hücrel değişikliklere ilave olarak sarkoplazma bazofilik hale gelir, çekirdek hücrenin merkezindeki yerinden uzaklaşır, çekirdekçiğin boyutu artar. Kaslardaki enzimlerin artışı ile beraber hücrelerin geçirgenlikleri de artar. Bu şekilde modifikasyona uğrayan hücrenin, kendini çevreleyen kas dokusundan izole edilişi "hemşire hücre" ye dönüşümüyle tamamlanır. Bu izolasyon sadece şekilsel olup fizyolojik alışveriş yönünden bir izolasyon olarak algılanmamalıdır. Hemşire hücre ve parazit kompleksinin yaşam süresi, konak ve parazite ait bir çok faktöre bağlı olarak değişir. Bu süreç 2-3 yıldan 39 yıla kadar uzayabilir. *Trichinella* larvaları kardiak dokuda olgunlaşma ve enkapsülasyon aşamalarını genellikle gerçekleştirmez, bol miktarda eozinofil ve mononükleer hücre infiltrasyonuna maruz kalır. Merkezi sinir sisteminde rastlanan larvalar vaskülitise neden olur, bu durum yaygın veya yerel lezyonlarla sonuçlanır. Bunların dışında bazı larvaların kalp ve beyindeki göçü neticesinde şekillenen lokal lezyonlar, eozinofil infiltrasyonu ve protrombotik patolojilerle sonuçlanır (54, 55, 84, 87).

### **Enfektif doz:**

İnsanlarda minimum ya da ortalama bir enfeksiyon meydana gelebilmesi için kesin bir veriye ulaşılamamıştır. Ancak 50-500 adet larva alımı ile enfeksiyon şekillenebileceği bildirilmektedir. İtalya’ da retrospektif olarak yapılan bir çalışmanın verilerine göre toplam 3 farklı epidemide bireylerin 300-30.000 adet *T. britovi* larvası veya 5.000-18.000 adet *T. spiralis* larvası ile enfekte olabildikleri tespit edilmiştir. Avrupa Birliğinin halk sağlığı ile ilgili Veteriner Hekimliği departmanının verilerine göre klinik semptomların şekillenebilmesi için *T. spiralis* ile meydana gelen enfeksiyonlarda en az 100-300 adet larvanın alınması gerekmektedir. Ölümcül doz farklı nedenlere bağlı olabilmekle beraber genellikle insanlarda gram kas dokusu için 5, domuzlarda ise 10 adet larva gram olduğu düşünülmektedir (25).

### **KLİNİK**

Hafif, orta ve şiddetli enfeksiyonların klinik semptomları itibari ile gözlenen farkları, ortaya çıkış zamanları ve sıklıkları açısından önem arz eder. Enfeksiyonun kliniğinde patolojik olarak iki önemli safha vardır. Mide-bağırsak safhasında enfekte etin sindirimiyle beraber midede serbest kalmaya başlayan larvalar ince bağırsak mukozasında, enfeksiyondan sonraki ilk 4-5 gün içerisinde erişkin hale ulaşırlar. Bağırsak mukozasında gözlenen larval penetrasyonlar, epiteliyal hücrelere, villilerin fırçası uçlarına, yeyenumun lamina propriyası ve düz kaslarına zarar verir. Villilerde deformasyonun başlamasıyla beraber yine bu villusların kenarlarındaki enterositlerde proliferasyon başlar, lieberkühn kriptlerinde hiperplazi ve mukoza altı tabakaya hücre infiltrasyonu gözlenir. Bu lezyonlar haftalar boyunca kendini belli etmeyebilir. Parazitlerin bağırsaktaki çiftleşmelerinden sonra dişiler, lenf kanallarına yakın olarak larva doğururlar. Olgun dişiler domuzlarda 3-4 hafta boyunca bu işleme devam ederler. Bu esnada hastalarda ateş, miyalji ve eozinofili gözlenebilir. Bu sürecin sonunda larval doğumu tamamlayan dişi parazitler ölürlere veya immün sistem tarafından elimine edilirler.

Hastalığın ciddiyetine bağlı olarak trichinellosisin 5 farklı klinik formu tanımlanabilir. Ağır, orta, tehlikesiz, abortif ve asemptomatik formları bilinmektedir. Ağır formunda tüm klinik semptomları gözlenmekte, metabolik bozukluklar, dolaşım ve sinir sistemi komplikasyonlarına rastlanmaktadır. Orta dereceli trichinosistelerde de tüm klinik semptomlar gözlenebilmekte ancak komplikasyonlarına daha nadir rastlanılmakta, rastlanıldığında ise bunlar genellikle iyi huylu ve geçici seyirde olmaktadır. Tehlikesiz ya da iyi huylu olarak tabir edilen trichinellosistlerdeki semptomlar ılımlı ve komplikasyonsuzdur, zaten bu form enfekte kişilerde salgınları takiben gözlenen benzer semptomların ortaya çıkışına kadar kolay kolay tanınmaz. Abortif formda ise hafif düzeyde seyreden semptomlar bireylere göre



değişmekle beraber asla sendrom düzeyine ulaşmaz ve genellikle birkaç gün içerisinde kaybolur. Asemptomatik form ise ancak seroloji ile tespit edilebilir (84, 87).

### **Enfeksiyonun Enkübasyon Süresi:**

Enkübasyon periyodunu etkileyen faktörler hastalığın ilerlemesiyle alakalı tüm nedenlerden etkilenir. Trichinellosisin çoğu formlarında genellikle kısa bir enkübasyon periyodu gözlenir, şiddetli enfeksiyonların ortaya çıkışında bu periyod daha da kısaldır. Örneğin ağır formda yaklaşık 1 hafta, orta formda 2 hafta ve diğerlerinde 3-4 hafta civarlarındadır.

### **Akut Safha:**

Bir çok hastada akut safhanın başlangıcı başağrısı, genel sağlık durumunda meydana gelen değişim, ateş, aşırı terleme gibi semptomlarla kendini gösterir. Akut safhanın ana semptomu olan inatçı ateşi, yüz ödemi, kas ağrıları ve uzun süreli halsizlik takip eder. Geçici baş dönmesi ve mide bulantısı da gözlenebilir. Daha az olarak ishal, konjunktiva ve dil altı ödemleri de gözlenir. Bu safha, göç eden ve erişkin parazitlerin neden olduğu semptomlarla şekillenir.

### **Ateş:**

Trichinellosisin en erken ve belirgin semptomu ateştir. Yükselen vücut ısısı 39-40°C lere sabit kalır. Genellikle sekiz ile on gün devam eden ateş ağır enfeksiyonlarda üç hafta kadar sürebilir.

### **Periorbita ve yüz ödemi:**

Enfeksiyonun şiddetine ve seyrine bağlı olmakla birlikte en sık gözlenen semptomlardan birisi de periorbital ve yüz ödemleridir. Ağır olgularda alt ve üst ekstremitelerde de gözlenen ödem simetrik karakterlidir. Ödem, uygulanan glukokortikoid tedavisini takiben genellikle 5-7 gün içerisinde kaybolur.

### **Miyalji:**

Kas ağrıları çeşitli kas gruplarını etkilemektedir, ağrıların şiddeti enfeksiyonun derecesine bağlıdır. Bu kas ağrıları serviks kaslarında dahi bildirilmektedir. Ağır olgularda kas ağrılarını takiben motor-sinir fonksiyonlarında bozukluklar gözlenir ve ağrılar 2-3 hafta sürer.

### **Mide Bağırsak Semptomları:**

En yaygın görülen mide bağırsak sistemi semptomu günde 10-15 sefere kadar tekrarlayabilen ishal tablosudur. İshal kansız ancak mukusludur ve karın ağrısı ile beraber seyredir. Bu semptomlar genellikle ateş ve 3-4 gün sürebilen kas ağrıları ile beraber görülür. Konjunktiva ve dilaltı hemorajilerinin sebebi, trichinellosis dolayısı ile meydana gelen

vaskülitis tablosudur. Bu lezyonlara benzer olarak, konjuktiva ile tırnak yataklarında kan oturmaları ve morarma benzeri semptomlar da görülür.

2000 yılından bu yana farklı coğrafyalarda yaşayan 1.600 kişinin etkilendiği 3 büyük salgını takiben yapılan araştırmalara göre hastalarda gözlenen semptomlar sırası ile %41-50 oranlarında ishal, %82-93 oranlarında kas ağrıları, %81-90 oranlarında ateş ve %58-84 oranlarında yüz ödemi olarak tespit edilmiştir (54, 87).

#### **Temel Komplikasyonlar:**

Komplikasyonlar genellikle ilk 2 hafta içerisinde gelişir. Ağır olgularda, geç kalınan tedavilerde, yaşlılarda sıkça gözlenen komplikasyonlar ensefalitis ve kalp kası ağrıları ile beraber görülebilir.

#### **Kardiyovasküler komplikasyonlar (Miyokarditis):**

Kardiyovasküler rahatsızlıklar ağır veya orta şiddetteki enfeksiyonlarda sık sık meydana gelir. Bu durum ortalama bir enfeksiyonun üç ile dördüncü haftalarına rastlanmaktadır. Miyokarditise, enfekte bireylerin %5-20'inde rastlanmaktadır. Başlıca semptomlar kalp bölgesinde hissedilen ağrı ve anormal elektrokardiyografi sonuçları ile dikkati çeker. EKG (elektrokardiyografi) deki inatçı anormallikler hipokalemiyi de akla getirir. Ayırıcı tanıda bu gibi kişilerde potasyum takviyesi EKG'yi normal haline döndürür. Bir diğer kardiyovasküler komplikasyon da tromboembolik rahatsızlıklardır ki özellikle tromboflebitis, intraventriküler trombuslar veya pulmoner emboliler gibi ölümcül patolojiler akla getirilmelidir. Kardiyovasküler komplikasyonlar sonucunda hipoalbübinemiye bağlı olarak gelişen alt ekstremitte ödemleri şekillenebilir. Pulmoner arterlerde meydana gelebilecek olası emboliler veya taşikardi neticesinde ani ölümler şekillenebilir.

#### **Nörolojik komplikasyonlar (Ensefalitis):**

Trichinellosise bağlı nörolojik komplikasyonların görülme oranı %3 ile %46 arasında değişmektedir. Ağır enfeksiyonlarda bilinç kaybı, aşırı uyarılma hali, uyuşukluk ve apati gibi semptomların görüldüğü hastaların bir kısmında da meningitis ve ensefalopatilere rastlanabilmektedir. Baş dönmesi, mide bulantısı ve kulak çınlaması gibi semptomlara ise geçici süreli olarak rastlanmaktadır. Yine ağır vak'alarda anizokori, yani her iki gözbebeğinin (pupilla) birbirine eşit olmaması hali, yüz felci ve babinsky (baş parmağın yukarı kalkmasıyla birlikte diğer parmakların güçlü yada ağırlı uygulanma olmadan yelpaze şeklinde açılması ) refleksi alınır. Yüksek ateşin birkaç günden fazla devam ettiği ağır enfeksiyonlara bağlı olarak şekillenen beyin hasarı dolayısı ile gelişen ensefalopatiler sonucunda hafıza kayıpları, frontal lob sendromu (organik beyin zedelenmesi sonucu meydana gelen ve psikotik olmayan bozukluklar), davranış bozuklukları, kısmi felç ve görme kaybı gözlenebilir.

### **Oküler Komplikasyonlar:**

Oküler lezyonlar hastalığın akut evresinde ve larvaların sistemik dolaşımında bulunduğu vasküler göç evresinde ortaya çıkmaktadır. En tipik bulguları ödem, konjuktiva, üvea, retinada vasküler lezyonlar ve optik sinirlerde hasar gözlenir. Nadiren, retinayı besleyen arterlerde rastlanan ve çevre dokularına penetre olabilen *Trichinella* larvalarının yol açtığı geri dönüşümsüz hasarlara bağlı gelişen görme kayıpları oluşabilir. Bu esnada şaşılık, ciddi göz ağrıları, göz kaslarında felç ve iki göz arasında uyum bozukluklarına da rastlanır.

### **Solunum komplikasyonları:**

Nefes darlığı (dyspnea), parazitin diafram kasları başta olmak üzere solunumla ilgili yerleştiği değişik kasların fonksiyonlarını olumsuz etkilemesi neticesinde gelişir. Genellikle nadir görülen solunum komplikasyonları, klinik açıdan dikkat çekmez. Trichinellosisin erken veya geç evrelerinde ortaya çıkabilen pnömoni ve bronşitis gibi solunum kaybına sebep olabilecek patolojilere yol açarlar. Enfeksiyonun ileri evrelerinde pnömoni ve bakteriyel etiyojolojiye dayalı olarak gelişen plöritislere bağlı ani akciğer damar tıkanıklıklarına da rastlanır.

### **Sindirim komplikasyonları:**

Uzamış ishaller, akut gastro intestinal nekrozların doğurduğu, protein kaybına bağlı gelişen hipoalbübinemi ve lokalize ödem gibi sindirim sistemi kökenli komplikasyonlar enfeksiyonun akut safhası boyunca devam eder. Hastalarda, parazitlerin bağırsaklardan atılımı ve kassal evrenin başlamasıyla bu tip semptomlar kaybolur.

### **Ölüm:**

Trichinellosisten dolayı meydana gelen ölüm olgularına günümüzde pek sık rastlanmamaktadır.

### **Nekahat (iyileşme) evresi:**

Trichinellosisin iyileşme süreci, erişkin dişilerin larva doğurmayı sonlandırması ve ilerleyen larval göçün kassal gelişim evresini tamamlaması ile beraber yürür. Hastalığın bu evreye ulaştığı semptomların kaybolması ile beraber laboratuvar verilerinin tekrar normal fizyolojik değerlerine ulaşması ile anlaşılır. Enfeksiyonun bu dönemi genellikle 6-8 inci haftalara denk gelir. Enfeksiyondan sonraki 6 ay kas ağrıları nedeniyle görülebilen dermansızlık tablosu hakimdir. Asemptomatik durumlar genellikle larvaların persiste kaldığı durumlarla ilişkilidir (54, 87).

### **Kronik Trichinellosis:**

Kronik trichinellosis şeklinde gözlenebilecek klinik bir seyir yoktur ancak bazen akut formun ileri evrelerinin, kronik evre şeklinde düşünülmesine neden olabilecek semptomlar gözlenebilmektedir. Bunlar arasında kronikleşme eğiliminde olan ağrılar, enfeksiyonun akut döneminin ilerleyen evrelerinde hastaları paranoya ya kadar sürükleyebilen eziyetli bir süreç doğurur. Süregelen karıncalanma ve hissizleşmelerle beraber görülen aşırı terlemeler ağır enfekte bireylerde oldukça sık gözlenir. Zayıflamış kas gücü, konjunktivitis, koordinasyon bozuklukları, bazı vak'alarda enfeksiyondan sonraki on yıla kadar uzanabilen IgG yanıtı da kronik evre semptomlarıdır. Enfeksiyondan 39 yıl sonra kaslarında canlı larvalar bulunan, ancak hiçbir klinik bulgu ve semptom göstermeyen bir vak'a da mevcuttur. Kronik evrenin devamlılığı serumda IgG antikorlarının varlığı ile sabittir. Kronik evrede, kaslardaki larvanın canlılığı sürekli olarak kaslara doğru devam eden yangı hücresi akımı ile ispat edilmektedir (84, 86, 87).

### **Çocuklarda ve Gebelikte Trichinellosis:**

Erişkinlerde görülen tüm semptomlar çocuklarda da görülür, ishal ve kas ağrıları başta olmak üzere diğer tüm komplikasyonlara daha az rastlanır. Klinik gidişat çocukların genellikle erişkinler kadar fazla miktarda gıda tüketememeleri nedeniyle daha az larva almaları ve dolayısıyla gelişen ılımlı, hafif enfeksiyonlara bağlı olarak iyi huylu seyreder. Çocukların immün sistemi larvalardan dolayı gelişebilecek alerjik durumlara daha az duyarlıdır, bu da daha az semptom doğurur.

Gebelikte abort veya ölü doğumlara yol açabilen trichinellosis olguları vardır. Bu komplikasyonun altında yatan nedenler tam olarak aydınlatılamamakla birlikte koriyogonadotropin, progesteron ve çeşitli sitokinlerden kaynaklanan sebeplere bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bunlara rağmen insanlarda kongenital trichinellosis hakkında henüz kesin bir açıklama yapılmamıştır. Ancak enfekte gebeler sağlıklı yavrular dünyaya getirebilmektedir. Farelerde gebelikten önce veya sonra meydana getirilen trichinella enfeksiyonları neticesinde yeni doğan yavru farelerin enfekte oldukları da bilinmektedir (88).

### **Kongenital trichinellosis:**

*T. spiralis* in kongenital seyrini Swiss albino fareler üzerinde inceleyen Boulos ve arkadaşları (88), dişi fareleri erkeklerle çiftleştirmeden beş gün önce, çiftleşme gününde ve çiftleşmeden sonraki 5. günde olmak üzere 3 farklı grup halinde *Trichinella* ile enfekte etmişlerdir. Çalışmada ayrıca immünoşüpresyonun *Trichinella*'nın farelerdeki kongenital bulaşı üzerinde olan rolünü anlamak için cyclophosphamide (endotoxin) ile immünoşüpresyon oluşturmuşlardır. Deney esnasında yoğun abortlar gözlenmiştir. Fare

yavrularının doğduktan 30 gün sonra yapılan nekropsilerinde 3 farklı grupta bulunan deneklerin kongenital yolla enfekte oldukları saptanmıştır. Böylece gebelik öncesi veya gebelik esnasında edinilen trichinellosisin kongenital yolla bulaştığı farelerde ortaya konmuştur. Gebeliğin son çeyreğinde oluşturulan enfeksiyonların yavrularda daha şiddetli kongenital enfeksiyon meydana getirdiği gösterilmiştir. İmmünoşüpresyon uygulanan farelerde ve yavrularında daha fazla sayıda larva geliştiği bildirilmiştir (88).

Benzer bir çalışmayı ratlar üzerinde gerçekleştiren araştırmacılar, 57 adet dişi ratı 1000'er larva ile enfekte etmiş, doğan yavru ratların farklı gruplar halinde yapılan nekropsileri neticesinde *Trichinella* ile enfekte oldukları tespit edilmiştir. Ancak larvaların yavruya gebeliğin tam olarak hangi döneminde ve ne sıklıkla geçtikleri bilinmemektedir (89).

Webster ve Kapel, deneysel trichinellosis geliştirdikleri tilki (*Vulpes vulpes*) gelincik (*Mustela putorius furo*), domuz, hint domuzu (guinea pig) ile farelerde, kongenital trichinellosis ve farklı plasenta tiplerinin önemini araştırmışlardır. Buna göre karnivorlarda ve laboratuvar hayvanlarında kongenital trichinellosis meydana gelebilmektedir (90).

#### **Farklı türler tarafından meydana getirilen trichinellosisler:**

Farklı tür *Trichinella*' lar insanlarda trichinellosis meydana getirirler. Bu enfeksiyonlarda çeşitli semptomlar gözlenir. Enfeksiyonlarda farklı klinik semptomların gözlenmesinin sebebi önceleri bir olasılıkla açıklanmaya çalışılmıştır. Buna göre farklı olduğu düşünülen tüm türler aslında tek bir türdür ve alınan larva sayısına bağlı olarak gelişen enfeksiyonun şiddetine göre oluşan değişik semptomlar, tür ayrımı olduğunu düşündürmektedir. Ancak zaman içerisinde DNA seviyesine inen incelemeler farklı türler olduğunu ortaya koymuştur.

*T. spiralis* türünün neden olduğu trichinellosis vak'alarında diğer türlere göre daha ağır semptomlar görülmektedir. Bu farkı açıklamaya yönelik yapılan çalışmalara göre *T. britovi* türüne ait dişilerin yavru meydana getirme kabiliyeti *T. spiralis* dişilerinden daha düşüktür. *T. murelli* kökenli enfeksiyonlarda ise ağırlıklı semptom olarak şiddetli deri reaksiyonları gözlenirken nispeten daha az şiddette seyreden yüz ödemleri dikkati çeker. *T. pseudospiralis* ise daha şiddetli ve uzun süreli semptomlar ile dikkati çeker. Kapsül gelişimi olmadığı için antijenik faktörler vücuda daha kolay karışmaktadır (4, 91).

#### ***T. spiralis* ile yapılan enfeksiyon denemeleri**

Garcia ve arkadaşları (92), biner adet *T. spiralis* larvası ile enfekte ettikleri ratları 36 gün sonra uyutarak bir gram diyafram kasındaki larval yükü 5361 adet larva olarak tespit etmişlerdir. Vignau ve arkadaşları (93), 500 adet *T. spiralis* larvası ile enfekte ettikleri ratları 40 gün sonra uyutarak bir gram diyafram kasında 5662, dil kasındaki larval yükü 4649 adet

larva olarak tespit etmişlerdir. Korinkova ve arkadaşları (94) 10.000 adet *T. spiralis* larvası ile enfekte ettikleri keçileri 6 hafta sonra uyutarak bir gram diyafram kasındaki larval yükü 1228 adet larva olarak tespit etmiştir. Sukura ve arkadaşları (95), biner adet *T. spiralis* larvası ile enfekte ettikleri rakunları (*Nyctereutes procyonoides*), 4 hafta sonra uyutarak bir gram diyafram kasındaki larval yükü ortalama 320 adet larva olarak tespit etmişlerdir. Malakauskas ve arkadaşları (91), 2.000 adet *T. spiralis* larvası ile enfekte ettikleri ratları 10 hafta sonra uyutarak bir gram diyafram kasındaki larval yükü 4.638 adet larva olarak tespit etmişlerdir.

#### **Non-spesifik biyo-klinik bulgular:**

##### **Eozinofili:**

Eozinofili hemen hemen tüm trichinellosis vak'alarında görülen bir durumdur. Genel semptom ve klinik işaretlerin ortaya çıkışından önce ilk olarak ortaya çıkan bulgu eozinofilidir. Enfeksiyonun 2-5. haftaları arasında artış gösterir. Eozinofili çeşitli seviyelerde seyrederek. Hafif enfeksiyonlarda <1.000 hücre/μl, orta enfeksiyonlarda <1.000-3.000 hücre/μl, ağır enfeksiyonlarda >3.000 hücre/μl olup, 19.000 hücre/μl seviyelerini aşan enfeksiyonlar da şekillenmektedir. Normal düzeylerine gerilemesi yavaş olur, ilerleyen haftalar boyunca azalan eozinofili 3 ay içinde tamamen normal seviyelerine iner. Eozinofilinin seviyesi kas ağrılarının şiddeti ile doğru orantılı olup, özellikle nörolojik komplikasyonları olan kişilerde belirgin olarak daha yüksek seyrederek.

Enfeksiyonun akut evresi boyunca özellikle ağır trichinellosisli hastalarda eozinofil seviyesinde görülen düşüş enfeksiyonun ne kadar şiddetli seyrettiğini gösterir. Bu düşüşün altında yatan mekanizma henüz aydınlatılamamıştır. Bu durumun açıklaması şöyle yapılmaktadır; sitokin seviyeleri enfeksiyonun eozinofilik yanıtını etkiler, buna bağlı olarak eozinofiller damar dışına çıkarak paraziter invazyonun yoğunlaştığı dokulara gider, kanda aşırı düşük seviyelerde eozinofili tablosu gelişir (4, 54, 56, 84, 86, 87).

##### **Lökositozis:**

Polimorf lökositozis, tipik trichinellosis kliniğinin erken ve önemli bulgularındandır. Lökositozisin başlangıcında, lökosit seviyesi oldukça yüksektir. Enfeksiyonun 2 ile 5. haftaları arasında hızla yükselir, öyleki 15.000-30.000 hücre/μl düzeylerine kadar çıkabilir. Yüksek eozinofiliden farklı olarak lökositozis klinik bulgular ve semptomlara paralel olarak aynı zamanda azalır (4, 56, 84).

### **Kas Enzimleri:**

Kreatin fosfokinaz (CPK), laktat dehidrogenaz (LDH), aldolaz ve aspartat aminotransferaz gibi kas enzimleri trichinellosis süresince yüksek seviyelerde kalır. Yükselmiş kas enzim seviyelerine enfekte insanların %75-90 nında rastlanır. Enzim seviyelerindeki yükseliş genellikle enfeksiyonun 2-5. haftaları arasında meydana gelir. Enfeksiyonun şiddeti ile enzim seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamasına rağmen kas ağrılarının şiddeti ile enzim seviyesi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (96, 97).

### **Elektrolit ve protein bozuklukları:**

Elektrolit bozukluklarındaki başlıca problem, hipokalemi dolayısıyla kaslarda güçsüzlüğün meydana çıkması ve kalp aktivitelerinde bozuklukların baş göstermesidir. Ağır enfeksiyonların özellikle geç safhalarında normalden daha düşük seviyelere inen protein ve albumin seviyeleri hidrostatik ödemle sonuçlanır.

### **Bioelektrik bozukluklar:**

*Trichinella* ile enfekte kaslarda meydana gelen bioelektrik bozukluklar elektromiyografi (EMG) sayesinde gösterilir. Bozukluklar kas lezyonları, kas kontraksiyon yetersizlikleri ile karakterize olmuştur. Ancak sayılan semptomlar kesinlikle patognomik değildir. Enfeksiyonun akut döneminden sonraki zaman diliminde bilhassa kronikleşen vak'alarda veya yeterli tedavi göremeyen hastalarda yıllar sonra dahi ortaya çıkabilen bu anormallikler nöromusküler kavşaktaki impuls aktarımında aksamalara yol açarlar. Bu gibi bozukluklar kas biyopsileri ve histopatolojik incelemeler neticesinde diğer klinik işaret ve semptomlarla birleştirilerek yorumlanmalıdır.

## **TANI**

### **İmmünolojik Tanı:**

Hümmoral immün yanıt anti-*Trichinella* antikorlarının üretiminden sorumludur, bu yüzden spesifik antikorların tespit edilebilmesi tanıda çok değerlidir. Antikorlar, her ne kadar klinik semptomların başlangıç aşamasıyla aynı zaman aralığında tespit edilemese de spesifik antikorların ortaya çıkış zamanına göre takip edilebilir. IgE antikorları ilk olarak ortaya çıkan ve enfeksiyonun akut döneminin en tipik bulgusunu teşkil eden parametredir. IgE nin serumdaki yarılanma ömrünün çok kısa olması, tespit güvenilirliğini etkiler. Bundan dolayı amplifiye (güçlendirilmiş, modifiye) edilmiş ELİSA ya da tyvelose antijenin tespit edilmesine yönelik testlerin kullanılması tanının güvenilirliğini güçlendirmektedir. Ağır enfekte hastalarda Ig titresi enfeksiyonun 2-3 üncü haftalarında anlamlı seviyelerde yükselir. Enfeksiyonun hafif ya da asemptomatik görüldüğü vak'alarda bile, IgG antikorları enfeksiyonu takip eden yıllarda yüksek seviyelerde kalır. Bazen enfeksiyonun ateşli

döneminin ilk gününde yapılan serolojik testler negatif yanıt verse de uygulamanın birkaç gün içinde tekrarlanması ile bu durum açıklığa kavuşturulur. Bu şekilde iki uygulama halinde gidilecek bir tanı yaklaşımı daha güvenilir ve erken olur.

*Trichinella* antijenlerine karşı üretilen antikorların tespit edilmesine yönelik olarak bentonit flokulasyon ve IFAT gibi testler de kullanılmaktadır. Günümüzde ELİSA testi en çok tavsiye edilen rutin tanı metodu olarak kabul edilmektedir. ELİSA pozitif örneklerin doğrulanması ve yanlış pozitif örneklerden arınma amacıyla immunoblotlama (western blot) ile beraber daha başarılı uygulamalar yapılabilmektedir (98). Ticari olarak bir çok tanı kiti bulunmaktadır. Bunlar arasından seçim yaparken özellikle dikkat edilmesi gereken nokta yanlış pozitifliğe yol açmayacak, diğer parazitlerin antijenleri ile (visseral leishmaniosis, *Loa loa*) çapraz reaksiyon vermeyecek kitlerin tercih edilmesidir. Eğer acil olarak bir saatten daha kısa bir sürede yanıt alınması gerekiyorsa, lateks aglütinasyon veya kauntır immüno elektforezis (counterimmuno-electrophoresis) kullanılabilir fakat bu testlerin düşük duyarlılıkta oldukları ve asla ELİSA kadar spesifik olmayacakları unutulmamalıdır. Kompetitiv inhibisyon testi (CIA) spesifik antikorları tespit edebilen değerli bir testtir ancak sık kullanılmamaktadır (18, 46).

#### **Serolojik testlerle tanı amacıyla dört farklı antijen hazırlanabilmektedir:**

- 1-Enfekte kasların ya da elde edilen larvaların kriyokesitlerinin kullanıldığı IFAT
- 2-Kastaki larvalardan elde edilen krut antijen
- 3-Kastaki larvaların in vitro olarak 18 saatlik kültivasyonu neticesinde üretilen eksratuvar/sekratuvar antijenler
- 4-*Trichinella* nın en önemli immünodominant antijenik epitopu olan tyvelose.

Tyvelose antijeni çok spesiftir ve krut ile E/S antijenleri kadar da duyarlıdır. Krut ve E/S antijenleri non-spesifik *Trichinella* antikorları ile çapraz reaksiyon verebilmektedir. Farklı *Trichinella* türlerine ait olan antijenlerin tümü benzer yapılı olduğu için tanı amacıyla bir tür ya da genotip üzerinden hazırlanan teşhis kiti ile diğer tüm türlerin tanısına gidilebilir.

Dolaşımdaki antijenlerin doğrudan tespit edilmesi (immünoradiometrik testler ve monoklonal antikor) pratik olarak uygun olmayıp ticari olarak kullanılacak bir kit de mevcut değildir (86, 87).

#### **Parazitolojik Tanı:**

Parazitolojik tanı amacıyla mutlaka kas biyopsisi yapılmalıdır. Biyopsi tercihen deltoid kaslardan yapılabileceği gibi herhangi bir iskelet kasından da yapılabilir. Cerrahide 0.2-0.5 gr dan az olmamak kaydı ile yağsız ve deri kalıntısı içermeyen bir biyopsi materyali çıkarılmalıdır. Kas parçasının bir kısmı tartıldıktan sonra hiçbir fikzatif uygulanmadan ve



kuruması önlenerek saklanmalı kalan diğer parçası ise histolojik inceleme için kullanılmalıdır. Parazitolojik teşhisin duyarlılığı kullanılan kas miktarı ile doğru orantılıdır (14).

### **Trişinelloskopi-Trişinoskopi**

Trişinoskopik tanı trichinellosis tanısı amacıyla kullanılan en etkili metottur. Paraziter enfeksiyonların tanısında altın standart metod olarak bilinen direkt tanı metodlarından olan trişinoskopi ile parazite ait gelişme dönemi tespit edilir. Trişinoskopi sayesinde gram kasta bulunan larva sayısının bulunması ile enfeksiyonun şiddeti tespit edilir. Gelişme dönemlerindeki larvalar tek tek toplanabileceği için tür teşhisi veya genotiplendirme mümkündür. Her bir gram kasta bulunan larva sayısı enfeksiyonun şiddeti ile doğru orantılıdır. Örneğin ~ 1.000 larva/gram tespit edilmişse bu ağır bir enfeksiyonu işaret eder. Bu teknikte tıpkı diğer klasik parazitolojik tanı metodları gibi sporadik vakaların tespitinde çok faydalıdır, ayrıca şüpheli vak'aların aydınlatılmasında (atipik klinik tablolarında, dolaşımda antikor tespit edilemediği durumlarda, immünosüpresif kişilerde, retrospektif amaçlı taramaların doğrulanmasında) ve nadiren hak tazmini gibi adli durumlarda yüksek yararlılık sağlar.

Trişinoskopinin metodunda, küçük kas parçaları (pirinç tanesi kadar ya da 0,65 gramdan az) iki adet kalın cam parçası arasına (trişinoskop) alınmak suretiyle sıkıştırıldıktan sonra vida düzeneği kuvvetli şekilde sıkılarak kapatılmalı ve uygun bir trişinoskopi cihazı ya da 30-40x büyütmeli bir diseksiyon mikroskobunda incelenmelidir. Eğer bunlar mümkün olmuyorsa iki adet mikroskop lamı arasına yerleştirilen kas parçaları bası yapılarak ezilip 50-100 X büyütmeli ışık mikroskobu yardımıyla incelenmelidir.

Larvaların tespiti eğer biyopsi işlemi enfeksiyonun ileri evrelerinde yapılmışsa, hemşire hücre ile beraber kapsül gelişimi de tamamlanacağı için gayet kolaydır. Ancak, larva yoğunluğunun az olduğu durumlarda yanlış negatif sonuçlar alınabilir (4, 14, 37, 84).

### **Histolojik Kesit:**

Kas dokusunda tespit edilen larval odakların histolojik kesitlerinin incelenmesi ile larvanın gelişim döneminin anlaşılması, kapsül gelişiminin aşamaları, olası bazofilik değişimlerin tespiti ve hücresel infiltratın kompozisyonu ortaya konulur. Kas hücresinde meydana gelen bazofilik değişimler *Trichinella* larvalarının tespit edilemediği hallerde çok değerli bir tanı kriteridir. Histolojik inceleme trişinoskopiden çok daha duyarlıdır. Enfeksiyonun özellikle erken evrelerinde kas liflerine ulaşan larvaların henüz kapsüllenmemiş ve çok küçük boyutlarda olduğu dönemde faydalı sonuçlar sağlar (54, 87).

**Yapay sindirim:**

Biyopsi örneklerinin %1'lik pepsin + %1'lik HCl ile hazırlanan sindirim sıvısı ile suni olarak sağlanan sindirim ortamında sindirilerek incelenmesi esasına dayanır. Böylelikle hem gram kastaki larva sayısı elde edilir hem de moleküler tanı amacıyla larva izolasyonu sağlanır. Ancak enfeksiyonun çok erken evrelerinde yapılan biyopsilerin tanı amacıyla sindirim tekniğine tabi tutulması henüz çok genç olan larvaların sindirimden zarar görmesi nedeniyle yanlış negatif sonuçlar verebilir. Bundan dolayı sindirim tekniğine tabi tutulacak biyopsi örnekleri enfeksiyonun en az 2-3. haftası geçtikten sonra alınmalıdır. Kapsüllenmeyen türlerde ise sindirim süresi diğer türlerin aksine daha kısa tutulmalıdır. Bu metodun duyarlılığı kullanılan kas miktarına bağlıdır (14).

**Ayırıcı Tanı:**

Enfeksiyonun ayırıcı tanısının akut evreden önce veya akut evre esnasında tespit edilmesine yönelik olarak yapılacak çalışmalar tedavi aralığını kısaltarak başarı şansını arttıracaktır. Trişinellosizin patognomik semptomlarının olmayışı yanlış teşhis konulmasında önem taşır. Örneğin yüksek ateş ve kas ağrıları ile belirginleşen bir trichinellosis tablosu kış mevsimine bağlı olarak gelişmiş olabileceği düşünülen grip enfeksiyonuna atfedilebilir. Uzayan ishaller sıklıkla salmonellosis, shigellosis veya sindirim kanalının diğer enfeksiyonlarına atfedilir.

Miyalji ile beraber seyreden eozinofili (eosinophilia-myalgia syndrome, EMS) yangısal semptomlu eozinofililerden ayırt edilmelidir, örneğin eozinofilik fasciitis, triptofan zehirlenmesi, kanola yağı toksemisi gibi. Ateşle birlikte seyreden eozinofili; fasciolosis, toxocarosis, schistosomiosis gibi doku parazitlerinden de ayırt edilmelidir. Periorbital veya yüz ödemiyle seyreden ateşin, ilaç ya da madde alerjisi, glomerulonefritis, polimiyozitis, dermatomiyozitis ve periarteritis nodosa (Kussmaul-Maier disease) dan ayırt edilmelidir. Şiddetli baş ağrısı, solunum problemleri, uyuşukluk, asabiyet ve nörolojik semptomlar enfeksiyöz meningitis ve ensefalopatilerden ayırt edilmelidir. Ateşle ilişkili olarak gelişen konjunktivadaki kan oturmaları, derideki hemoraji ve peteşiler mutlaka leptospira, bakteriyel endokarditis ve ekzematöz tifo dan ayırt edilmelidir. Periorbital ödemi olmayan ancak yüksek ateş ve nörolojik semptomlu hastaların yanlış tanısında tifo önemli bir yer tutar.

Tanı, kas biyopsisi ile beraber ELİSA veya yüksek kaliteli bir başka tanı metodu ile birlikte konfirme edilmelidir(54, 84).

## TEDAVİ

### **Antihelmintikler**

Enfeksiyonun erken döneminde yapılacak ilaç tedavisinin daha etkili yanıt verdiği bilinmesine rağmen, trichinellosisin ilaç ile tedavisi yıllardır tartışıla gelen bir konu olmuştur, çünkü literatürlerde vak'a kontrolüne dayanan kapsamlı tedavi çalışmaları azdır. Trichinellosisin tedavisinde kullanılan ilaçlar; antihelmintikler ve glukokortikoidleri kapsamaktadır.

Trichinellosisin tedavisinde etkili olması muhtemel ilacın, parazitin yaşam döngüsündeki tüm evrelere, yaşadığı tüm dokularda etkili olması uygun olur. Parazitin tüm yaşam evrelerine tamamen etkili hiçbir ilaç mevcut değildir.

### **Hayvanlarda deneysel tedavi çalışmaları:**

Parazitin lenf kanalları ve kan damarlarındaki yeni doğan larvaları ile bağırsaklardaki olgunlarına karşı, benzimidazollerin etkinliği, üzerinde çalışılan hayvan modellerinde gösterilmiştir. İlacın kaslardaki larvalara karşı olan etkinliği değişken olup ilacın uygulanma zamanına ve etken maddenin moleküler yapısına bağlıdır. İnvazyonun kas aşamasından sonraki her gün ilacın etkisini biraz daha azaltmasına neden olur. Ratların bağırsaklarında ve kaslarında bulunan larvalara karşı mebendazolün etkili olduğu, benzer tedavinin farelerde enfeksiyonun ilk 3 günü içerisinde yapılacak uygulama ile daha başarılı bulunduğu gösterilmiştir. Enfeksiyondan 7 gün sonra yapılan ilaç uygulamasını takiben gerçekleştirilen otopside 6.25 mg/kg dozlarda uygulanan mebendazol veya albendazolün %95-100 oranlarında başarı sağladığı görülmüştür. Enfeksiyonun birinci gününün akabinde uygulanan mebendazole tedavisine larvalar oldukça duyarlı olmasına rağmen 50 mg/kg dozda yapılan uygulamanın parazitin olgun evrelerine karşı kısmi etki gösterdiği bildirilmiştir. Flubendazole, domuzların bağırsaklarındaki larvalara yüksek, kaslardaki larvalara ise kısmi etkinlik göstermektedir. İvermektin ise fare ve domuzların kaslarına yerleşmiş bulunan larvalara karşı herhangi bir etki göstermemiştir (87).

Trichinellosis tedavisinde kullanılan temel antihelmintikler mebendazol ve albendazol'dür. Thiabendazol yan etkilerinden dolayı tercih edilmemektedir. Pyrantel ise çocuklar ve gebelerde önerilmektedir. Bazı ülkelerde flubendazol kullanılsa da bu iki preparatın güvenilirliği henüz şüphelidir (87).

Larvaların kaslara göçünün önlenmesi için enfeksiyonu takip eden en geç ilk hafta içerisinde mide bağırsak dönemi larvalarına karşı ilaç tedavisi başlatılmalıdır. Bunun mümkün olmadığı durumlarda kaslardaki larvalara karşı tedavi girişiminde bulunulur. Farklı konakların bağırsaklarında bulunan dişi parazitlerin tür tespiti yapılmadan, kesin olarak ne kadar süre

canlı kalarak yeni larvalar doğurabildikleri belli olmadığı için tüm hastalara enfeksiyonun teşhisini takip eden 4-6 hafta boyunca ilaç tedavisi uygulanmalıdır. Enfekte et yiyen hastalarda ilk 48 saat içerisinde mebendazole alınması ile enfeksiyondan korunulabildiği ortaya konulmuştur (87, 99, 100).

**Yoğun ve orta şiddetli enfeksiyonların tedavisinde takip edilecek tedavi:**

- 1- Ağır ve orta şiddetteki klinik formlarda hastanede yatılı takip mecburidir.
- 2- Antihelmintik uygulanması (Mebendazole-Albendazole),
- 3- Mümkün olduğu takdirde uygulanan antihelmintiğin farmakokinetiğinin takibi,
- 4- Glukokortikoid uygulaması (prednisolon),
- 5- Sıvı ve elektrolit kaybının telafi edilmesi,
- 6- Ağrı kesici uygulanması.

**Hafif, abortif ve asemptomatik enfeksiyonların tedavisi:**

- 1- Antihelmintik uygulanması (Mebendazole-Albendazole),
- 2- Gerektiğinde non-steroid anti inflamatuvar (NSAID) ilaçlar uygulanır.

**Çocuklarda tedavi:**

- 1- İki yaşından büyük çocuklarda antihelmintik uygulanması (Mebendazole-Albendazole), bu ilaçlar daha küçük çocuklarda kontrendikedir.
- 2- Gerektiğinde glukokortikoid uygulanır.

**Gebelerde tedavi:**

- 1- Semptomların seyrine göre hastaneye yatış yapılmalıdır
- 2- Mide bağırsak sisteminden çok az emilebilen pyrantel (10 mg/kg dozda 1-3 gün) gibi antihelmintikler kullanılmalıdır. Ancak bu ilacın insanlardaki etkinliği şüphelidir. Ağır enfeksiyonlarda hekimin gözetim ve mesuliyeti altında mebendazole kullanılabilir.
- 3- Enfeksiyonun ağır formunun akut döneminde gittikçe azalan dozlarda olmak üzere 10-12 gün boyunca 30 mg/kg başlangıç dozunda prednisolon kullanılabilir. Bu tedavi gebeliğinin sonuna yakın olanlara önerilebilir. Salisilatlar fötüs üzerindeki olumsuz etkilerinden dolayı önerilmemektedir (87).

**Kullanılan İmmünomodülatör Maddeler Hakkında Genel Bilgi:**

**Kapsaisin (Capsaicin):** Acı kırmızı biber ( *Capsicum annuum* ), Solanacea familyasında yer alan bir bitkidir. Halk arasında ısı otu (isot) olarak bilinen bitkinin anavatanının Meksika olduğu Aztekler' in yedi bin yıl öncesine ait yazılı belgelerinde bu bitkiden söz edilmesi ile desteklenmektedir. Kırmızı acı biber Avrupa' ya 15. yüzyılın sonlarında gelmiş, 16. yüzyılda Osmanlı İmparatorluğu' na yayılmıştır. Günümüzde Antartika hariç bütün kıtalarda yaygın olarak üretilen kırmızı acı biberin 2000 yılı dünya üretimi 18.5 milyon tona ulaşmıştır. En

büyük üretici ülke 7.7 milyon tonluk değerle Çin olup, bunu 1.8 milyon ton ile Meksika, 1.4 milyon ton ile de Türkiye izlemektedir (101).

Bibere acılık veren ve organik çözücüler aracılığı ile ayırt edilebilen bu madde, kristal yapısında olup kapsaisin adını almıştır. Kapsaisin, biberden ayırt edilebilmekte, ağız ve mide salgılarını arttırabilmektedir. Kapsaisin ilk defa 1930 yılında, Spath ve Darling tarafından lâboratuvarda sentezlenmiştir. Kapsaisinin sentetik şekli civamid olarak da adlandırılmaktadır (101-104).

Kapsaisin (trans-8- metil-N-vanillil-6-nonamid) bilinen en acı maddelerden biridir. On yedi milyonda birlik çözeltisi bile, insanda acı hissi uyandırır. Kimyevî açıdan çok güçlü bir alkaloid olan kapsaisin, soğuğa ve sığağa karşı dayanıklıdır; biberin pişirilmesi veya dondurulması sırasında aktivitesini kaybetmez. Kapsaisin aşırı miktarda alındığında zehirlenme özelliği olan bir maddedir. Ancak öldürücü tesirinin ortaya çıkması, aşırı yüksek miktarda alınmasına bağlıdır. Bir kişinin tüketebileceği biber miktarı, toksik tesirin çok altındadır, 100 gram acı kırmızı biberde 0.01 mg kapsaisin vardır, öldürücü toksik doz ise bunun bin katından daha fazladır. (102, 105).

Solunması halinde şiddetli irritasyon doğuran, acı, yakıcı, beyaz ve kokusuz bir alkaloiddir. Acı kırmızı biberin yetiştirilmesi özellikle Güney Doğu Anadolu Bölgesi' nde olup, tüketimi de bu bölgede ağırlık kazanmıştır (101). 1990 yılından günümüze, kırmızı acı biberin canlılarda meydana getirdiği değişikliklerin ortaya konulması hız kazanmıştır. Etken madde, kırmızı acı biberin yerini alarak, çalışmalara kolaylık getirmiştir. Bağışıklık sistemi üzerinde etkisi gözlenen kapsaisinin, uygulama dozu ve yoluna göre farklı yanıtlar doğurduğu bildirilmiştir. Yüksek miktarlarda kapsaisinin, bağışıklık sistemini baskımlarken, düşük miktarlarda verildiğinde bağışıklık sistemini uyarmaktadır.

Etki mekanizması, başlıca P maddesi (substance P= SP) ve kısmen somatostatin salınımına bağlanmıştır. SP, merkezi sinir sisteminin (SSS) peptid nöromedyatörlerinden biridir. P maddesi on bir amino asid rezidüsü içerir. Üç tür reseptörü vardır. Omurilik ve trigeminus çekirdeği, P maddesi salıveren başlıca peptiderjik sinir uçlarına sahiptir. Kapsaisin aferent sinir uçlarından SP salınımını sağlar. Bu sinir uçlarında kapsaisin için özel reseptörler, vanilloid reseptör 1 (VR1) vardır, bu reseptörleri kapsazepin maddesi antagonize edebilir. P maddesi ince bağırsak ve tükürükte de gösterilmiştir. Ancak, kapsaisinin ince bağırsaktaki SP depolarını ne şekilde etkilediği bilinmemektedir. Az miktarlarda uygulanan kapsaisinin, SP ve somatostatin salınımını endüklemesiyle yükselen damar permeabilitesine bağlı olarak, etkileşim sahasına T lenfosit göçü başlar. Göçün başlamasıyla antikorların ve T hücrelerinin üretimleri artar. Aksine fazla miktarlarda uygulanan kapsaisin, SP salınımını baskılar,

bağışıklık mekanizmasıyla zıt etkileşim doğurur (104, 105). İmmün sisteminin çalışmasında, nöro-immün etkileşimler önemli bir yer tutar. İmmün sistem hücreleri, doku hasarına (paraziter invazyon) bağlı yangının geç dönemlerinde anti-enflamatuar sitokinler (AIC= IL-3, 4, 10) ve somatostatin üreterek yangının sonlandırılmasına katkıda bulunurlar (106).

### **Propolis:**

Propolis işçi arıların, bitkilerin filiz ve tomurcuklarında bulunan reçinemsî maddeleri ve bitki salgılarını, başlarında bulunan guddeler tarafından salgılanan enzimlerle, biyokimyasal değişikliğe uğratarak oluşturdukları, kirli sarıdan, koyu kahverengiye kadar değişen renkte ve oda sıcaklığında yarı katı halde olan bir maddedir. Yunanca' da pro ( defans ), polis ( şehir ), yani kovanın korunması anlamında kullanılmıştır. Çerçevesel arasında ve kovan içerisinde depolanan propolis sayesinde, antiparaziter, antiviral, antibakteriyel ve antifungal etkili bir iç ortam meydana getirilmeye çalışılmaktadır. Arılar, petek gözündeki yavruların, çeşitli enfeksiyonlardan korunması amacıyla, petek gözlerini ince bir tabaka halinde propolis ile sıvamaktadırlar. Propolisin etanolik ekstraksiyonu, 200' ün üzerinde bileşikten oluşup, en yoğun kullanılan preparatı bu şekilde hazırlanmaktadır. Propolisin kimyasal yapısı, coğrafik kökenine ve bitki örtüsüne bağlı olarak farklılıklar arz ettiği için dünyada propolis standardizasyonu yapılamamaktadır (107-109).

### **Beta Glukan:**

Glukanlar, Uzak Doğu' da, uzun yaşamın sırrı olarak görülen ve binlerce yıldır kullanılan, D-glukopiranozol ünitelerinden oluşan, doğal polisakkaritlerdir. Çeşitli maya, alg, mantar, bakteri ve bitkilerden saflaştırılırlar. Genellikle organizmaların hücre duvarının yapısında yer alırlar. Glukanın moleküler yapısı, elde edildiği kaynağa ve kullanılan metoda göre değişiklikler gösterir. İmmün sistem üzerindeki yapıcı etkileri nedeni ile kullanılan beta-glukan, 1-2, 1-3, 1-4 veya 1-6 yan dallarına sahip olan bağ yapısında bulunur. Molekülün etkinliğini belirleyen faktör özellikle moleküler diziliş farklılıklarıdır. Yan dallar molekülün çözünürlüğünü, stabilitesini ve ağırlığını belirler. İmmunomodülatör ve anti-tümör özellikleri bilinmektedir (110-114).

## GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmada yapılan denemeler Uludağ Üniversitesi Deneysel Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi 'nde yürütülmüştür. Parazitolojik muayeneler Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında yapılmıştır. Çalışma materyali olarak kullanılan ratlar, Uludağ Üniversitesi Deneysel Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Kullanılan deneysel hayvanları 3 haftalık, aynı genetik yapıya sahip olan Wistar albino (*Rattus rattus*) ırkı dişi ratlardan oluşmuştur.

Araştırmada kullanılan 42 adet rat yedişerli gruplara ayrılarak çalışma altı grupta yürütülmüştür. Çalışmada kullanılan rat kafesleri şeffaf polikarbon malzemeden imal edilmiştir. 45x32x18 cm boyutlarındaki kafeslerde paslanmaz tel ızgara, yem ve cam su hazneleri bulunmaktadır.

Kafeslerin yem ve su hazneleri her gün boşaltılarak temizlendikten sonra yenileri ile doldurulmuştur. Kafeslerde altlık olarak kullanılan talaş her sabah değiştirilerek kafes içerisinde azami kuruluk sağlanmıştır. Kullanılmış talaşlar özel plastikten imal edilen poşetler içerisinde biriktirilerek tıbbi atık ünitesine teslim edilmiştir.

Ratların beslenmesinde her gün yenilenmek kaydıyla standart pelet rat yemi kullanılmıştır. Hayvanlara su ve yem ad libitum olarak verilmiştir. Kafesler, üzerlerine takılan renkli metal etiketler yardımıyla kodlanarak birbirlerinden ayrılmıştır.

Çalışmanın başlangıcından önce hayvanlar deney müddetince barındırılacakları izole odaya alınarak bu ortamda 48 saat bekletilerek, klimatizasyonu sağlanmıştır. Hayvanların bu farklı yaşam ortamına adaptasyonlarında gözle görülebilir bir olumsuzluk olmamıştır.

Bu araştırmada 3 farklı immünomodülatör madde, kapsaisin, beta gluklan ve propolis kullanıldığı 3 grup oluşturulmuştur. 4. grup kapsaisinin deri altı yolla enjeksiyonunu sağlamak için kullanılan çözücü, taşıyıcı ve hacim sağlayıcı sıvıların araştırmaya olan etkisini ortaya koymak amacıyla oluşturulan kapsaisin kontrol grubudur. Bu grupta deri altı yolla uygulanan kontrol solüsyonu içerisinde tween 80, %95' lik etil alkol ve fizyolojik tuzlu sudan (FTS) bulunmaktadır.

Çalışmada 2 adet kontrol grubu kullanılmış olup, bunlar enfekte ve enfekte olmayan kontrol gruplarıdır. İmmünomodülatörlerin uygulandığı 14 gün boyunca hayvanlar gruplarına uygun olan kafeslerde barındırılmıştır.

Birinci gruba kapsaisin, ikinci gruba propolis, üçüncü gruba beta gluklan, dördüncü gruba kapsaisinin kontrol grubunu oluşturmak amacıyla, 5 ml toplam sıvı hacim itibariyle; %10 oranında tween-80, %10 oranında %95' lik etil alkol ve %80 oranında fizyolojik tuzlu su

verilmiş, Beşinci gruba sadece yüzer adet *T. spiralis* larvası yedirilmiş, Altıncı grup enfekte edilmeyen ve immünomodülatör uygulanmayan kontrol grubu olarak tutulmuştur.

#### **Araştırmada kullanılan immünomodülatörlerin hazırlanışı:**

##### **Kapsaisin:**

Ondört gün boyunca her sabah aynı saatte tek tek tartımları yapılan ratlara, günlük tartım ağırlıklarına göre her gün yeni kapsaisin solüsyonu hazırlanmıştır. Bu bağlamda içeriğin sıvı kısmı her gün sabit tutulmuş, ancak ratların her gün artan canlı ağırlıklarına bağlı olarak kapsaisin miktarı gittikçe artmıştır.

Araştırmada kullanılan kapsaisin yoğun irrite edici etkisi nedeniyle 0.01 mg/kg dozda deri altına enjeksiyon yoluyla kullanılmıştır. Kapsaisin yapısı itibariyle etil alkol içerisinde çözünebilir olduğundan, %95' lik etil alkol ile solüsyonu hazırlanmıştır.

Her bir rata uygulanacak kapsaisin toplam 5 ml sıvı hacim içerisinde hazırlanmıştır. Sıvının %10'luk kısmını taşıyıcı olarak kullanılan Tween 80, % 10'luk kısmını çözücü olarak kullanılan %95' lik etil alkol, %80' lik kısmını ise hacim sağlayıcı olarak kullanılan fizyolojik tuzlu su (FTS) oluşturmuştur.

Kapsaisin solüsyonu hazırlandıktan sonra ışık geçirmeyen, dereceli tüp içerisine alınmıştır. Enjeksiyonda kullanılan steril insülin iğneleri her rat için ayrı olarak ve her gün yenisi ile değiştirilerek kullanılmıştır. Enjeksiyon için her rata verilen 5 ml solüsyon yardımcı personelin tuttuğu ratlara bir gün sol, diğer gün sağ kavram bölgelerinden deri altına enjekte edilmiştir.

##### **Propolis:**

Araştırmada kullanılan propolis Güney Marmara Bölgesi' nden elde edilmiştir. Oda ısısında oldukça yapışkan kıvamda bulunan propolis ile çalışılabilmesi için önce -20 C° de dondurulması gerekmiştir. 24 saatlik dondurma işlemini takiben sert ağaç levha üzerine alınan propolis, güçlü bir kesici yardımı ile yaklaşık 5 mm lik parçalara ayrılmıştır. Ekstratın hazırlanması esnasında her 20 gram propolis için 100 ml %95' lik etil alkol olmak üzere 250 gram propolis için 1250 ml etil alkol kullanılmıştır. Böylece propolisin %20' lik etil alkol ekstratı (tentür) hazırlanmıştır. Karışım ışık geçirmeyen 2 lt lik cam şişe içerisine konmuştur. Toplam 1 hafta boyunca, günde 10-15 defa, 2-3 dakika süre ile çalkalanarak istenen solüsyon elde edilmiştir.

Birinci haftanın sonunda en son çalkalama işleminin ardından karışım 24 saat süreyle dinlendirilmiştir. Bekleme süresinin bitiminde karışımın dibinde çözülmüş halde propolis ve yabancı maddeler birikmiştir. Alkolde çözünmeyen bu yabancı maddeler, solüsyonun çay süzgeci aracılığı ile süzülmesini takiben küçük bir pens yardımı ile karışımdan



uzaklaştırılmıştır. Karışım bir litrelik erlen içerisinde 40 µm delik çaplı filtre kağıdı aracılığı ile toplam yirmi seferde süzölmüştür. Her süzme işleminin ardından filtre kağıdının üzerinde biriken propolis ekstratı cam baget yardımı ile temiz cam petri kabına alınarak, yeni bir filtre kağıdı kullanılmıştır.

Petri kabında biriken toplam 41 gram propolis ekstratı temiz cam şişe içerisinde alınarak yukarıda tarif edilen şekilde alkol ile karıştırılmış, 12 saat boyunca birer saat aralıklarla kuvvetli biçimde 3-4 dakika çalkalanmıştır. Elde edilen bu yeni karışım filtre kağıdı aracılığıyla tekrar süzölerek biriktirilen toplam 37 gram propolis ekstratı büyük boy petri kabı içerisinde alınmıştır. Petri kabının üzerine tek kat olacak şekilde mermerşahi gerilmiş, ağzı örtölü vaziyetteki cam petri kabı, 1 hafta boyunca buzdolabında bekletilmiş, günde 3 defa cam baget yardımı ile karıştırılarak eser miktardaki alkolün uçması sağlanmışır.

Hayvanlara yedirilecek olan propolis miktarı 14 gün boyunca her gün sabah yapılan tartım sonuçlarına göre hesaplanmışır. Buna göre her hayvana 10 mg/kg propolis, 6 saat öncesinden itibaren her biri ayrı kafeslere alınarak aç bekletilen ratlara, 5' er gram et arasına gizlenerek verilmiştir. Aç kalan ratlar az miktarda verilen et arasındaki propolisi çoğu zaman bir kaç hızlı hamleyle yemişlerdir. Bu işlemin ardından tüm ratlar gruplarına uygun olarak aynı kafes içerisinde alınmıştır. Propolis, CİVAN arıcılık a.ş adına Sn. Mustafa CİVAN tarafından araştırmaya hibe edilmiştir.

### **Beta Glukan:**

Beta glukan 10' ar mg etken madde içeren sekizer kapsüllük alüminyum laklar halinde ticari ambalajında satın alınmıştır. Lak içerisinde çıkarılan kapsüller üretildikleri iki parça birbirinden ayrılmak suretiyle açılmışır. Kapsüller açıldığında içerisinde bulunan beyaz renkli, kokusuz ve tatsız, toz beta glukan, hayvanların tartım verilerine göre hassas teraziye alınmıştır. Her gün taze olarak kapsölü içerisinde çıkarılarak uygulanacak miktarı tartılan beta glukan, 5'er gramlık et parçacıkları arasına gizlenerek 6 saat öncesinden ayrı kafeslere alınarak aç bırakılan ratlara verilmiştir. Aç kalan ratlar az miktarda verilen et arasındaki beta glukani çoğu zaman bir kaç hızlı hamleyle yemişlerdir. Bu işlemin ardından tüm ratlar gruplarına uygun olarak tekrar aynı kafes içerisinde alınmıştır.

Kapsaisinin kontrolü olarak tutulan deneme grubuna verilen solüsyon, kapsaisinin çözücü sıvısı 0.5 ml %95' lik etil alkol, taşıyıcı sıvısı 0.5 ml tween 80 ve hacim sağlayıcı sıvı olarak 4 ml fizyolojik tuzlu sudan oluşmuştur.

### İmmünoregülatör maddelerin veriliş yolları, süreleri ve dozları:

İmmünomodülatörlerin uygulama yolları, süreleri ve dozları tablo 3' de gösterilmiş olup, kapsaisin irrite edici özelliğinin en az düzeye indirilmesi amacıyla derialtı, propolis ve  $\beta$ -glukan beklenen etki için en uygun yolun doğal sindirim sistemi yolu olması nedeniyle ağızdan verilmiştir.

Tablo 3. Uygulanan maddelere ilişkin dozaj bilgisi.

Grup No:	Uygulanan madde	Doz	Uygulama Yolu	Uygulama Süresi
1	Kapsaisin	0,5 mg/ kg	Deri altı	2 hafta
2	Propolis	10 mg/ kg	Ağız	2 hafta
3	$\beta$ -glukan	1 mg/ kg	Ağız	2 hafta
4	Tween 80, %95' lik etil alkol ve fizyolojik tuzlu su (FTS) solüsyonu.	Tween 80: 0.5 ml. %95'lik Etil alkol: 0.5 ml, FTS: 4 ml.	Deri altı	2 hafta

#### Enfeksiyonun meydana getirilişi:

Çalışmada kullanılan toplam 42 adet dişi rat, yedişerli gruplara ayrılarak altı adet kafeste 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, %60-70 nem altında, sınırsız standart pelet rat yemi ve su ile beslenmiştir. İmmünomodülatör maddelerin uygulanışını takiben, en son gün hayvanlar 12 saat süre ile aç bırakılmıştır. Bu uygulama, enfeksiyon kaynağı olarak kullanılacak enfekte kas dokusunun, ratlar tarafından kolaylıkla yenmesini sağlamak üzere planlanmıştır.

Hayvanlara yedirilen kas dokusunun miktarı içerdiği larva sayısına göre belirlenmiş olup, bu miktar 100 adet larvadır. Kas dokusundaki larva yükü şu şekilde tespit edilmiştir.

#### Araştırmada kullanılan larva sayım yöntemleri:

*Trichinella* larvalarının direkt tanısında iki metot kullanılmıştır.

##### 1)Trişinoskopi lamı ile larva sayımı:

Birinci metotta, basit olarak pirinç tanesi iriliğine getirilen kas dokuları iki adet kalın cam lam arasına sıkıştırılıp sabitlenmiş, stereomikroskopta ve ışık mikroskobu ile x4 büyütmede yapılan sıkıştırma-ezme (compression-trichinoscopy) tekniğine uygun olarak larva

sayımı yapılmıştır. Uluslararası trichinella komisyonunun standartlarına göre ilgili kas dokusu toplam 56 adet parçacık haline getirilerek mevcut larvalar sayılmıştır.

## **2) Sindirim metodu ile larva sayımı:**

İkinci metod ise, her hayvan türü için kritik olan kas dokularından standart miktarda örneklenecek yapılan sindirim tekniğidir. İlgili kas dokusundan alınan 0.5 gr kas örneği, 0.5 mm boyutlarına getirilmiştir. Bu parçalar daha sonra 250 ml' lik bir beher içerisinde önceden hazırlanan sindirim sıvısı (0.1ml HCL, 0.1 gr pepsin, 10 ml 41 C° lik su) üzerine ilave edilerek 41 C° sıcaklıkta 1-1.5 saat süre ile 100 devir/dk hızında çalışan manyetik karıştırıcıda kas dokusu eriyinceye kadar bekletilmiştir. Sürenin sonunda karışım dinlendirilmiş, sıvının üzerinden su trompu yardımıyla dipteki tortu oynatılmadan çekilen üst sıvı atılmış, karışım muayene berraklığına ulaşınca sıvı değişimi tamamlanmıştır. Daha sonra petri kaplarına alınan tortunun mikroskopik incelemesi yapılmış, larvalar sayılmıştır (80, 87, 115).

Bu araştırmada yukarıda açıklanan larva sayımı, Uluslararası Trichinellosis Komisyonun (ICT- International Comission Trichinellosis) 2006 yılı bildirgesine (14) ve ilgili literatüre (115) uygun olarak yapılmıştır. Böylece muayene edilen kas dokusundaki parazit yükü, iki metod kullanılarak mukayeseli şekilde tespit edilmiş, istenilen şiddette enfeksiyonu oluşturacak larva içeren kas miktarı da (100 adet larva / rat) bu şekilde belirlenmiştir.

## **Ratların enfekte edilmesi:**

**1-Ratlara enfeksiyon materyali olarak yedirilmesi öngörülen enfekte kas dokuları Ege ve Dokuz Eylül Üniversiteleri Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalları'ndan temin edilen deneysel yolla trichinellosis oluşturulan ratlardan sağlanmıştır. Enfeksiyonun temelini, İtalya'da bulunan Laboratory of Parasitology Instituto Superiore di Sanita Viale Regina Elena 299, 00161 Rome, Italy *Trichinella* referans merkezinden Dr.Edoardo Pozio' nun, Türkiye' ye araştırma maksadıyla gönderdiği *T.spiralis* ile enfekte ratlar oluşturmaktadır.**

**2-Deneme grubundaki ratlar 100' er larva içeren kas parçaları ile enfekte edilmiş, verilecek larva sayısının tespit edilmesinde her iki metod da denenmiş ancak doğal şartlara benzer bir enfeksiyon amaçlanması ve larvaların asit-pepsin ile muamele edilmemesi bakımından trişenoskopi metodu tercih edilmiştir (14, 80, 99).**

**3-24 saat aç bırakılmış olan ratlar geçici olarak ayrı kafesler içerisine alınarak, her birinin 100' er adet larva içeren kas dokusunu yemesi sağlanmıştır.**

Daha sonra ratlar gruplarına uygun olarak kafeslere alınarak 7 hafta süre ile normal yemleme düzeninde beslenmiştir.

### **Ratların trichinellosis yönünden nekropsileri:**

1- Her bir deneme gurubunun nekropsi işlemi esnasında, ratların diyafram ve dil kasları dikkatli bir biçimde disseke edilmiştir.

2-Her bir rata ait olan kas numuneleri numaralandırılmıştır.

3-Tüm kas numunelerinin nekropsiden hemen sonra trişinoskopi metodu ile enfeksiyon yönünden ön incelemeleri yapılmıştır.

4-Yapılan ön incelemede enfekte olması beklenen tüm grupların başarılı şekilde enfekte edildikleri tespit edilmiştir.

### **Kas örneklerinin *T. spiralis* larvası yönünden mikroskopik incelenmesi:**

Bu araştırmada *Trichinella* larvası yönünden incelenen kas örnekleri, dil ve diyafram kaslarından elde edilmiştir. Nekropsi işleminin ardından ait oldukları gruplara uygun olarak etiketlenip muayene edilinceye kadar -20 °C' de muhafaza edilen ratlara ait kas örnekleri, inceleme zamanından 12 saat önce derin dondurucudan çıkarılarak don çözülünceye kadar oda ısısında bekletilmiştir. Sırasıyla kapsaisin grubu, propolis grubu, beta glukan grubu, kapsaisin kontrol grupları, enfekte grup ve enfekte olmayan grubun dil ve diyafram kaslarının incelenmesi yapılmıştır. İncelemeler nikon marka bioküler ışık mikroskobunda x4 ile x10 büyütmelerde ve nikon marka steromikroskopta yapılmıştır.

İncelemesi yapılan altı grubun dil ve diyafram kaslarından alınan 0.5' er gram numune standart değer olarak belirlenmiştir. Bu miktar, tüm gruplardan ortak olarak sağlanabilen asgari kas miktarı olması sebebiyle kararlaştırılmıştır. Larva sayımları yukarıda belirtilen ve Uluslararası *Trichinella* Komisyonu tarafından kabul edilen trişinoskopi ve sindirim yöntemleri ile yapılmıştır.

### **İstatistiki değerlendirme:**

Değerlendirmede, enfekte kontrol grubunun iki farklı larva sayım metoduna göre tespit edilen larva sayıları ile diğer grupların larva sayıları karşılaştırılmıştır. Araştırmadan elde edilen bulgular SPSS 13 istatistik programında, Mann Whitney U testi uygulanarak değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Nekropsileri takiben hayvanların derileri yüzülmüş, kapsaisin grubundaki deneklerin tümünde, ilacın enjeksiyon yerlerine karşılık gelen derialtı doku tabakasında nekroz odakları gözlenmiştir. Hayvanların iç organlarının makroskopik incelenmesinde anormal bir durum gözlenmemiştir.

Gruplar halinde incelenen dil ve diyafram dokusu numuneleri, iki farklı tanı metodu (sindirim ve trişinoskopi teknikleri) ile incelenerek sayımı yapılan larvaların miktarları kıyaslanmıştır. Doku numuneleri önce trişinoskopi metodu daha sonra sindirim metodu ile incelenmiştir. Altı adet deneme grubunun iki farklı sayım metodu ile yapılan kişisel (her bir rat için ayrı) muayene sonuçları tablolar halinde özetlenmiştir (Tablo: 4-9).

Tablo 4:Kapsaisin grubuna ait bireysel larva sayıları.

Kapsaisin Grubu Hayvan No:	0.5 gr dil kasındaki larva sayısı		0.5 gr diyafram kasındaki larva sayısı	
	Sindirim Metodu	Trişinoskopi	Sindirim Metodu	Trişinoskopi
1	3	2	1	1
2	2	3	3	1
3	2	2	2	1
4	2	3	3	1
5	3	2	1	1
6	3	1	2	1
7	3	2	1	0
Toplam	18	15	13	6
X-SD*	2.571±0.533	2.142±0.689	1.857±0.899	0.857±2.420

\*X: Ortalama larva sayısı SD: Standart sapma değeri

Tablo 5: Propolis grubuna ait bireysel larva sayıları.

Propolis Grubu Hayvan No:	0.5 gr dil kasındaki larva sayısı		0.5 gr diyafram kasındaki larva sayısı	
	Sindirim Metodu	Trişinoskopi	Sindirim Metodu	Trişinoskopi
1	7	6	5	2
2	8	5	7	3
3	5	7	7	3
4	6	5	6	2
5	6	5	5	2
6	7	6	6	3
7	7	6	6	4
Toplam	46	40	42	19
X-SD*	6.571±0.975	5.714±0.755	6±0.816	2.714±0.755

\*X: Ortalama larva sayısı SD: Standart sapma değeri

Tablo6: Beta glukun grubuna ait bireysel larva sayıları

Beta glukun Grubu Hayvan No:	0.5 gr dil kasındaki larva sayısı		0.5 gr diyafram kasındaki larva sayısı	
	Sindirim Metodu	Trişinoskopi	Sindirim Metodu	Trişinoskopi
1	11	10	5	4
2	9	8	4	3
3	13	12	4	4
4	13	11	3	3
5	10	10	3	2
6	10	9	5	4
7	11	10	5	4
Toplam	77	70	29	24
X-SD*	11±1.526	10±1.288	4.142±0.899	3.428±0.786

\*X: Ortalama larva sayısı SD: Standart sapma değeri

Tablo 7: Kapsaisin kontrol grubuna ait bireysel larva sayıları

Kapsaisin kontrol Grubu Hayvan No:	0.5 gr dil kasındaki larva sayısı		0.5 gr diyafram kasındaki larva sayısı	
	Sindirim Metodu	Trişinoskopi	Sindirim Metodu	Trişinoskopi
1	13	11	6	6
2	12	10	5	5
3	14	12	7	7
4	12	10	5	5
5	13	11	5	5
6	14	12	6	6
7	13	11	6	5
Toplam	91	77	40	39
X-SD*	13±0.816	11±0.816	5.714±1.495	5.571±0.786

\*X: Ortalama larva sayısı SD: Standart sapma değeri

Tablo 8: Enfekte gruba ait bireysel larva sayıları

Enfekte Grup Hayvan No:	0.5 gr dil kasındaki larva sayısı		0.5 gr diyafram kasındaki larva sayısı	
	Sindirim Metodu	Trişinoskopi	Sindirim Metodu	Trişinoskopi
1	12	11	5	5
2	13	13	6	6
3	14	14	6	6
4	10	9	4	3
5	10	9	4	3
6	13	13	5	4
7	12	11	5	5
Toplam	84	80	35	32
X-SD*	12±3.199	11.428±1.987	5±0.816	4.571±1.272

\*X: Ortalama larva sayısı SD: Standart sapma değeri

Tablo 9: Enfekte olmayan (kontrol) gruba ait bireysel larva sayıları

Enfekte olmayan Grup Hayvan No:	0.5 gr dil kasındaki larva sayısı		0.5 gr diyafram kasındaki larva sayısı	
	Sindirim Metodu	Trişinoskopi	Sindirim Metodu	Trişinoskopi
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
6	0	0	0	0
7	0	0	0	0
Toplam	0	0	0	0

Tablo 4-9 un incelemesinde de görülebileceği gibi larvaların dil kasında, diyafram kasına göre daha fazla yerleştiği kişisel sayımlarda dikkati çekmiştir.,

Tablo 10: Deneme gruplarının, inceleme metodu / incelenen kas gruplarındaki larval dağılımı.

Deneme grubu	0.5 gr dil kasında toplam larva sayısı		0.5 gr diyafram kasında toplam larva sayısı	
	Sindirim M.	Trişinoskopi	Sindirim M.	Trişinoskopi
Kapsaisin	18	15	13	6
Propolis	46	40	42	19
Beta glukan	77	70	29	24
Kapsaisin kontrol	91	77	40	39
Enfekte	84	80	35	32
Enfekte olmayan	0	0	0	0
Toplam	316	282	159	120

Tablo 10' da, deneme gruplarındaki larva sayıları her iki kas örneklerinde sindirim ve trişinoskopi yöntemleri dikakte alınarak gösterilmiştir. Bu tabloda larvaların diyafram kasından ziyade dil kasında daha çok yerleştiği ve sindirim yönteminin trişinoskopi yönteminden daha hassas olduğu saptanmış olup, bu fark tablo 11'de de açıkça görülmektedir.

Denenen immüno-modülatörlerin larva sayısında, enfekte kontrol grubuna göre neden olduğu azalma Tablo 11’de görülebileceği gibi sindirim metoduyla yapılan değerlendirmede; kapsaisin grubunda %74, propolis grubunda %26.1, beta glukan grubunda %11 olmuştur. Bu değerler trişinoskopi yönteminde ise sırasıyla %81.3, %47.3 ve %16.1 olarak saptanmıştır.

Tablo 11: Tanı metodlarına göre her bir deneme grubundaki toplam larva sayısı

Deneme grubu	(1) 0,5 gr Dil + 0.5 gr Diyafram kasındaki toplam larva sayıları ve (2) larva sayısında azalma oranları (%)	
	(1) Sindirim metodu (2) Azalma oranı (%)	(1) Trişinoskopi metodu (2) Azalma oranı (%)
<b>Kapsaisin</b>	31 %74	21 %81.3
<b>Propolis</b>	88 %11	59 %47.3
<b>Beta glukan</b>	106 %11	94 %16.1
<b>Kapsaisin kontrol</b>	131	116
<b>Enfekte</b>	119	112
<b>Enfekte olmayan</b>	0	0

#### **İstatistiki değerlendirme bulguları :**

Tüm tabloların incelenmesinde görülebileceği gibi gerek enfekte, gerekse kapsaisin kontrol gruplarında en yüksek miktarda larva sayılmış olup, bunu beta glukan ve propolis grupları izlemiştir. Kapsaisin grubundaki larva sayısının en düşük düzeyde olduğu, dolayısı ile kapsaisinin diğer immüno-modülatörlere göre daha belirgin immüno-modülasyon oluşturduğu bulunmuştur. İmmüno-modülatör etki, kullanılan tüm maddelerde gözlenirken, larval gelişime karşı meydana getirilen aradaki fark, istatistiki olarak en anlamlı düzeylerde kapsaisin ( $p<0,001$ ) ve propoliste ( $p<0,001$ ) gözlenmiştir.



## TARTIŞMA VE SONUÇ

Zoonoz enfeksiyonlarla mücadelede doğal ve sentetik immünomodülatör maddelerin geliştirilmesi, denenmesi ve kullanıma sunulması giderek yaygınlık kazanmaktadır. Deneysel enfeksiyonlarda insanların tedavilerine de model olabilecek laboratuvar hayvanları seçilmektedir. Bu çalışmada, *Trichinella*'nın insan enfeksiyonlarına da model olarak kabul edilmesi nedeniyle, ratlarda *T. spiralis* enfeksiyonuna immünomodülatör maddelerin etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yaptığımız literatür taramasında bizim kullandığımız immünomodülatörlerin *T. spiralis* veya bir başka nematod (helmint) türüne karşı immünomodülasyon etkisine ilişkin herhangi bir çalışmaya rastlayamadık Ancak balık yağının *T. spiralis* enfeksiyonlarındaki etkinliğini araştırmak amacıyla yapılan çalışmalardan birinde (92), bunun bağırsak ve kassal dönemlerde larva sayısını sırasıyla %30.9 ve %36.6 düzeylerinde azalttığı saptanmıştır. Bunun dışında propolisin etil alkol ekstratı anti-viral aşı denemelerinde kullanılmıştır (116).

Fischer' in (116) bildirdiğine göre, propolisin etil alkol ekstratı, farelere 5 mg/kg dozda uygulandığında, anti-viral aşılmalarda normalin üzerinde başarı elde edilmektedir. Araştırmacı bu etkiyi, propolisin içerdiği artepilin C, sinnamik asit ve flavinoidlerle ilişkilendirmiştir. Biz de yaptığımız bu araştırmada propolisin etil alkol ekstratını kullandık. Propolis grubu ile enfekte kontrol grubu arasında gözlenen larva miktarındaki anlamlı fark; propolisin yukarıda belirtilen etken maddelere bağlı olarak oluşturduğu immünomodülasyonu ve bu sayede ratların *Trichinella* enfeksiyonlarına karşı daha az duyarlı olduklarını düşündürmektedir.

Basu ve arkadaşlarının (117) bildirdiğine göre, dentritik hücreler üzerinde, kapsaisinin etki mekanizmasında yer alan vanilloid receptor 1 (VR1) ailesi algaçlar vardır. Bu keşif, henüz olgunlaşmamış dendritik hücrelerin harici kapsaisin uygulamasını takiben hızla başarılı birer APC (antijen sunan hücre, antigen presenting cell) haline farklılaştığını ifade etmektedir. Aynı araştırmacıların (117) bildirdiğine göre kapsaisin, enfeksiyonların patolojilerinde yeni bir nöroimmünofizyolojik kapının açılmasına neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda kapsaisin grubu ile enfekte kontrol grubu arasında gözlenen larva miktarındaki anlamlı fark; kapsaisinin yukarıdaki literatürlerde aktarılan özelliklerine bağlı olarak meydana getirdiği immünomodülasyon sayesinde, ratların *Trichinella* enfeksiyonlarına daha az duyarlı olduklarını düşündürmektedir.

Dea-Ayuela ve arkadaşları (118), *Polypodium leucotomos* (calagualine) bitkisinin su bazlı ekstratını *T. spiralis*'e karşı antikör yanıt oluşturmak amacı ile kullanmışlar ve etken

madde ‘‘anapsos’’ un nöroimmünomodülatör etkinliğini, in vivo olarak ispat etmişlerdir. Araştırmanın sonuçlarına göre anapsos, *T.spiralis*'e karşı gelişen anti-paraziter immün yanıtı arttırmada başarılı bulunmakla beraber yardımcı aktivatörlere de halen ihtiyaç duyulmaktadır.

Bany ve arkadaşlarının (119) bildirdiğine göre, doğal antiparaziter immünomodülasyon meydana getirilmesi amacıyla, *Echinacea purpurea*, *Allium sativum* ve kakao ekstratlarından hazırlanan bitkisel bir terkip (Alchinal), *T.spiralis* ile enfekte edilen farelerin, kaslarındaki larva sayılarında anlamlı farklılıklara neden olmuştur. Birebir olmamakla birlikte bu çalışmada da kapsaisin, propolis, beta gluklan gibi doğal ve bitkisel kökenli maddelerin, *T.spiralis* enfeksiyonlarındaki parazitemi oranlarında farklılıklar ortaya konulmuştur.

Silva'nın (120) bildirdiğine göre non-spesifik immünomodülasyon, enfeksiyonlardan korunma ve tedavi aşamalarında faydalı olup, bu araştırmadan elde edilen bulgularda aynı paraleldedir.

Vignau ve arkadaşları (93), trichinellosisin direk tanısında başvurulan iki önemli metod olan sindirim tekniği ve trişinoskopik metodları kıyaslamışlar, farklı kas gruplarındaki larva miktarlarının mukayeseli olarak ortaya konulması amacıyla karşılıklı olarak değerlendirmişlerdir. Araştırmanın verilerine göre, birer gram kas dokusundan yapılan sindirim tekniği ve trişinoskopik metod arasında aynı grup kas dokusu numuneleri için anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak bu iki metod değişik kas grupları arasında farklı larval dağılım oranları ortaya koymuştur.

Bizim çalışmamızda ise Tablo 4-9 da açıklandığı gibi deneme gruplarındaki ratlardan elde edilen bireysel sayım sonuçları belirtilmiş olup aynı grup içindeki bireysel toplam larva sayıları, yöntemler itibariyle birbirine yakın olmuştur.

Tablo 10'da açıklanan yöntemlere ve dokulara göre elde edilen sayım sonuçları karşılaştırıldığında, dil kasından toplanan larva sayıları (316+282=598 adet), her iki yöntemde de diyafram kasından toplananlardan (159+120=279 adet) belirgin bir şekilde fazla bulunmuştur. Bu da bize deneysel enfeksiyonlarda larvaların dil kasında daha fazla yerleştiklerini göstermektedir.

Tablo 11'de iki yöntem ile toplanan larva sayım sonuçları açıklanmış olup, yöntemlerin karşılaştırılmasında görüleceği gibi her iki dokuda da sindirim metodu ile toplanan larva miktarı (445 adet) tüm gruplarda trişineskopi metodu ile toplananlardan (402 adet) daha fazla olmuştur. Bu bulgular larva sayım yöntemlerinden sindirim metodunun trişinoskopi metodundan biraz daha hassas ve uygun olduğunu ortaya koymaktadır.

Yine bu tabloda görülebileceği gibi larva sayısındaki azalmada en etkili immünomodülasyon sindirim ve trişinoskopi metodları ile yapılan değerlendirmelere göre kapsaisin grubunda %74 ve %81.3, propolis grubunda %26.1 ve %47.3, beta glukan grubunda %11 ve %16.1 oranlarında saptanmıştır. Bu bulgular kapsaisinin diğer iki immünomodülatörden daha etkili olduğunu göstermektedir.

Nöckler ve arkadaşları (121), domuzlarda trichinellosis tanısına yönelik yaptıkları araştırmada, deneysel amaçla enfekte ettikleri domuzların farklı kaslarında değişen oranlarda larval dağılım tespit etmişlerdir. Araştırmacıların sindirim metoduna dayanan verilerine göre 200 larva ile enfekte edilen domuzların bir gram dil kasında ortalama 5.6, diyafram kasında 5 adet larva tespit edilmiştir. Bizim araştırmamızda ise, 100 adet larva ile enfekte edilen ratların 0.5 gr dil kasında ortalama 12, diyafram kasında 5 adet larva tespit edilmiştir. Bu bulgular Nöckler ve arkadaşlarının (121), bildirdikleri gibi larvaların diyafram kasına göre dil kasında daha çok sayıda yerleştiğini daha belirgin olarak ortaya koymaktadır.

Beck ve arkadaşları (122), *Trichinella* spp. ile doğal enfekte domuzlarda enfeksiyonun şiddetini tespit etmek üzere adı geçen tanı metodlarını kıyaslamışlardır. Araştırmada trişineskopi ve sindirim tekniği ile yaptıkları muayenede, onar gram kas dokusu inceleyerek, larval yükü 2-6 larva/gram olarak bildirmişlerdir. Beck ve arkadaşlarının (122) bildirdiğine göre, doğal enfekte domuzlarda çok düşük şiddette gerçekleşen enfeksiyonların tanısı amacıyla yapılan muayenelerde, sindirim tekniği trişinoskopi metoduna göre daha avantajlıdır. Bizim araştırmamızda elde edilen bulgular da aynı paralelde olup, sindirim metodunun trişineskopi metodundan daha hassas olduğunu doğrulamaktadır.

Sonuç olarak bu çalışmada, değişik kas grupları arasındaki farklı larval dağılım oranları iki ayrı tanı metodu ile aynı kas grubu içerisinde eşit miktarlarda örneklenerek kıyaslanmıştır. Deneysel olarak enfekte edilen ratlarda, immünomodülasyon meydana getirilerek paraziteminin azalmasında olumlu sonuçlar alınmıştır. Azalma sindirim metodu ile yapılan değerlendirmede; kapsaisin grubunda %74, propolis grubunda %26.1, beta glukan grubunda %11 oranında olmuş, bu değerler trişinoskopi yönteminde ise kapsaisin grubunda %81.3, propolis grubunda %47.3 ve beta glukan grubunda ise % 16.1 oranında tespit edilmiştir..

SPSS 13 istatistiki analiz programında yapılan Mann-Whitney U testine göre, bu araştırmada ratlara yüzer larva yedirilerek meydana getirilen deneysel trichinellosiste, kullanılan metodlar ve incelenen kaslarda, doğal immünomodülatörlerin uygulama yolu ve dozuna bağlı olarak, immünomodülatör etki (larval yayılıma olan etki) her üç maddede

görölmekle birlikte istatistiki olarak kapsaisin ve propolis gruplarında enfekte kontrol grubuna göre  $p<0,001$  eşiğinde anlamlı bulunmuştur.

Yapılan literatür taramasında, çalışmamızda kullanılan etken maddeler ve oluşturulan deneysel enfeksiyon açısından benzer olabilecek herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olup, bu araştırma alanında yapılmış ilk çalışma olmaktadır.

Bu araştırmada elde edilen veriler, ratlar için tespit edilmiş olup, hayvanların yaş grupları, muayene materyalini oluşturan farklı kas grupları, incelenen kas miktarı, hayvanların immün durumları, kullanılan maddelerin dozları, enfeksiyonun şiddeti ve enfeksiyon için kullanılabilcek *Trichinella* türleri, trichinellosise karşı immünomodölatör etkinliği araştırılan doğal ürünlerin etki düzeylerini saptamak amacı ile yapılacak yeni araştırmalara ışık tutacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Dupouy-Camet J. *Trichinellosis*: A worldwide zoonosis. *Veterinary Parasitology*, 93:191-200, 2000.
2. Forbes LB. The occurrence and ecology of *Trichinella* in marine animals. *Veterinary Parasitology*, 93:321-334, 2000.
3. Güralp N. Türkiye’de trichinose sorunu. *Pendik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*. 26:2-3, 1995.
4. Kapel CMO. Host diversity and biological characteristics of the *Trichinella* genotypes and their effect on transmission. *Veterinary Parasitology*, 93:263-278, 2000.
5. Pozio E. The broad spectrum of *Trichinella* hosts: From cold to warm blooded-animals. *Veterinary Parasitology*, 132:3-11, 2005.
6. Murrell KD, Djordjevic M, Cuperlovic K, Sofronic LJ, Sovic M, Domjanovic S. Epidemiology of *Trichinella* infection in the horse: The risk from animal feeding practices. *Veterinary Parasitology*, 123:223-233, 2004.
7. Murrell KD, Lichtenfels RJ, Zarlenga DS, Pozio E. The systematics of the genus *Trichinella* with a key to species. *Veterinary Parasitology*, 93:293-307, 2000.
8. Pozio E. *Trichinellosis* in the European Union epidemiology, ecology and economic impact. *Parasitology Today*. 14:35-38, 1998.
9. Pozio E. New patterns of *Trichinella* infection. *Veterinary Parasitology*, 98:133-148, 2001.
10. Pozio E, Marucci G, Casulli A, Sacchi L, Mukaratirwa S, Foggin CM, La Rosa G. *Trichinella papauae* and *Trichinella zimbabwensis* induce infection in experimentally infected varans, caimans, pythons and turtles. *Parasitology*, 128:333-342, 2004.
11. Pozio E, Zarlenga DS. Recent advances on the taxonomy, systematics and epidemiology of *Trichinella*. *International Journal of Parasitology*, 35:1191-1204, 2005.
12. PozioE, Tamburrini A, La Rosa G. Horse trichinellosis, an unsolved puzzle. *Parasite*, 8:263-265, 2001
13. Tamburrini A, Sacchini D, Pozio E. An expected outbreak of human trichinellosis for the consumption of horse meat. *Parasite*, 8:186-187, 2001.
14. Webster P, Maddox-Hyttel C, Nöckler K, Malakauskas A, Giessen J, Pozio E, Boireau P, Kapel CMO. Meat inspection for *Trichinella* in pork, horse meat and game within the EU: Available technology and its present implimentation. *Eurosurveillance*, 11:50-55, 2006.
15. Ancelle T, Dupouy-Camet J, Desenclos JC, Maillot E, Sausage-Houze S, Charlet F, Drucker J, Moreno A. Multifocal outbreak of trichinellosis linked to horse meat imported from North America to France in 1993. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 59:615-619. 1998.
16. Pozio E, Mesina P, Sechi F, Pira M, Liciardi M, Cossu P, Marucci G, Garippo G, Firinu A. Human outbreak of trichinellosis in the Mediterranean island of Sardinia, Italy. *Veterinary Parasitology*, 140:177-80, 2006.
17. Cuperlovic K, Djordjevic M, Pavlovic S. Re-emergence of trichinellosis in Southern Europe due to political and economic changes. *Veterinary Parasitology* 132:159-166, 2005.
18. zko S. *Trichinellosis* tanısında ELİSA ve Immunoblot testlerinin karşılaştırılması. 9 Eylül niv. Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı. Doktora tezi, İzmir, 2004.
19. Takahashi Y, Mingyouanb L, Waikagul J. Epidemiology of trichinellosis in Asia and the Pacific Rim. *Veterinary Parasitology*, 93:227-239. 2000.

20. Merdivenci A, Aleksanyan V, Girişken G, Perk M. Türkiye’de insanda ve yabani domuzda *Trichinella spiralis* enfeksiyonu olgusu. İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 3:46-71, 1977.
21. Rommel M. Trichinose beim schwarzwild in der provinz Ankara. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 18:219-221, 1971.
22. Bostan K. A case of *Trichinella spiralis* in a fermented sausage. Türkiye Parazitoloji Dergisi, 99:1 1999.
23. Heper Y, Yılmaztepe F, Kamitova R, Akalin H, Vutova K, Helvacı S. Trichinosis outbreak caused by wild boar meat in Turkey. Parasite, 12:191-192, 2005.
24. Türk M, Kaptan F, Türker N, Korkmaz M, El S, Özkaya D, Ural S, Vardar I, Alkan MZ, Coskun NA, Turker M, Pozio E. Clinical and laboratory aspects of a trichinellosis outbreak in İzmir, Turkey. Parasite, 13:65-70, 2006.
25. Oivanen L. Endemic trichinellosis-experimental and epidemiological studies. Academic PhD dissertation. Faculty of Helsinki Veterinary Medicine, 2005.
26. Cox Fe. History of human Parasitology. Clinical Microbiology Reviews. 15:595-612, 2002.
27. Nazlı B. Türkiye’de evcil ve yabani domuzlar ile bunlardan hazırlanan et preparatlarında *Trichinella spiralis*’ in mevcudiyeti üzerine araştırmalar. Doktora tezi. İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi. İstanbul, 1983.
28. Ferguson JB. Trichinellosis and hook worm diseases. The Biology of infectious diseases. Bard college, lecture notes, 2006.
29. Nareaho A. Experimental and immunological comparison of *Trichinella spiralis* and *Trichinella nativa*. PhD Thesis, Faculty of Helsinki Veterinary Medicine, Finland, 2006.
30. Murrell KD, Pozio E. Trichinellosis: the zoonosis that won't go quietly. International Journal for Parasitology, 30:1339-1349, 2000.
31. La Rosa G, Marucci G, Zarlenga DS, Pozio E. *Trichinella pseudospiralis* populations of the Palearctic region and their relationship with populations of the Nearctic and Australian regions. International Journal for Parasitology 31:297-305, 2001.
32. Nagano I, Matsuo A, Pozio E, Takahashi Y. Identification of *Trichinella* isolates by PCR restriction fragment length polymorphism of the mitochondrial cytochrome *c*-oxidase subunit I gene. International Journal for Parasitology, 29:1113-1120, 1999.
33. Pozio E, Owen IL, La Rosa G, Sacchi L, Rossi P, Corona S. *Trichinella papuae* (Nematoda), a new encapsulated species from domestic and sylvatic swine of Papua New Guinea. International Journal for Parasitology, 29:1825-1839, 1999
34. Pozio E, Zarlenga DS, La Rosa G. The detection of encapsulated and non-encapsulated species of *Trichinella* suggests the existence of two evolutive lines in the genus. Parasite, 8:27-29, 2001.
35. Rombout YB, Bosch S, Van Der Giessen JWB. The detection and identification of eight *Trichinella* genotypes by reverse line blot hybridization. Journal of Clinical Microbiology, 39:642-646, 2001.
36. Zarlenga DS, La Rosa G. Molecular and biochemical methods for parasite differentiation within the genus *Trichinella*. Veterinary Parasitology, 93:279-292, 2000.
37. Wu Z, Nakada I, Takahashi N, Takahashi Y. DNA fingerprints of *Trichinella* as revealed by RFLP and SSCP. Molecular and cellular probes, 291 -297, 2000.
38. Güralp N. Helmitoloji. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, 570-574, Ankara, 1974.
39. Kanai Y, Nonaka N, Katakura K, Oku Y. *Trichinella nativa* and *Trichinella T9* in the Hokkaido island, Japan. Parasitology International. 55:313-315, 2006.

40. Boch J, Supperer R. Veterinar-Medizinische Parasitologie. Auflage, Berlin: Verlag Parey 476-479, 2000
41. Pozio E, Foggin CM, Marucci G, La Rosa G, Sacchi L, Corona S, Rossi P, Mukaratirwa S. *Trichinella zimbabwensis* n.sp. (Nematoda), a new non-encapsulated species from crocodiles (*Crocodylus niloticus*) in Zimbabwe also infecting mammals. International Journal of Parasitology, 32:1787-1799, 2002.
42. Anderson RC. Nematode parasites of vertebrates. Their development and transmission. 2nd edition. CABI publishing, Wallingford, Oxon (UK) 552-554, 2000.
43. Http: [www.cienciahoy.org.ar/ln/hoy82/index.html](http://www.cienciahoy.org.ar/ln/hoy82/index.html). 2006.
44. Wu Z, Nagano I, Takahashi Y. A panel of antigens of muscle larvae of *Trichinella spiralis* and *T. pseudospiralis* as revealed by two-dimensional western blot and immunoelectron microscopy. Parasitology, 118:615-622, 1999.
45. Xu D, Nagano I, Takahashi Y. Electron microscopic observations of the stichosome during the normal development of *Trichinella spiralis* from muscle larvae to adult worms in BALB/c mice. Journal of Electron Microscopy, 46:439-442, 1997.
46. Ülker T. Trichinellosis serolojik tanısında ELİSA yöntemi ile ekskretuar/sekretuar, sentetik tyelose antijenleri ve ticari kit karşılaştırılması. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, uzmanlık Tezi, İzmir, 2005.
47. Kapel C.M.O, Webster P, Gamble HR. Muscle distribution of sylvatic and domestic *Trichinella* larvae in production animals and wildlife. Veterinary Parasitology, 132:101-105, 2005.
48. Nöckler K, Serrano FJ, Boireau P, Kapel CMO, Pozio E. Experimental studies in pigs on *Trichinella* detection in different diagnostic matrices. Veterinary Parasitology, 132:85-90, 2005.
49. Soulsby E.J.L. Helminths, arthropods and protozoa of domesticated animals. W.B.Saunders, 7. basım, 330-333, London, 1986.
50. Mitreva M, Jasmer DP. Biology and genome of *Trichinella spiralis*. Wormbook, 2006.
51. Karlıkaya G, Çiftçi B, Bulut H, Orken C, Tireli H. Neurotrichinosis. A case report from Turkey. Journal of Neurological Sciences. 22:75-78, 2005.
52. Gagliardo LF, McVay CS, Appleton JA. Molting, ecdysis and reproduction of *Trichinella spiralis* are supported in vitro by intestinal epithelial cells. Infection and Immunity, 70:1853-1859, 2002.
53. Http:[animaldiversity.ummz.umich.edu/site/accounts/information/Trichinella\\_spiralis.html](http://animaldiversity.ummz.umich.edu/site/accounts/information/Trichinella_spiralis.html). 2006.
54. Bruschi F, Murrell KD. New aspects of human trichinellosis: the impact of new *Trichinella* species. Postgrad Medicine Journal, 78:15-22, 2002.
55. De Bruyne A, Ancelle T, Vallée I, Boireau P, Dupouy-Camet J. Human trichinellosis acquired from wild boar meat: a continuing parasitic risk in France. EuroSurveillance. 11:9, 2006.
56. Dupouy-Camet J. Trichinellosis: still a concern for Europe, EuroSurveillance. 11:3, 2006.
57. Malakauskas A, Paulauskas V, Jarvis T., Keidans P, Eddi C., Kapel CMO. Molecular epidemiology of *Trichinella spp.* in three Baltic countries: Lithuania, Latvia, and Estonia. Parasitology Research, In Press, 2006.
58. Cui J, Wang ZQ, Kennedy MW. The re-emergence of trichinellosis in China ? Trends Parasitology, 22:54-55, 2006.
59. Wang ZQ, Cui J, Shen LJ. The Epidemiology of animal trichinellosis in China. The Veterinary Journal. In Press, 2006.
60. Wang ZQ, Cui J, Xu Bl. The Epidemiology of human trichinellosis in China during 2000-2003. Acta Tropica, 97:247-251, 2006.

61. Yimam AE, Oku Y, Nonaka N, Sakai H, Morishima Y, Matsuo K, La Rosa G, Pozio E, Yagi K, Kamiya M. First report of *Trichinella nativa* in red foxes (*Vulpes vulpes schrencki*) from Otaru City, Hokkaido, Japan. *Parasitology International*, 50:121-127, 2001.
62. Kudo N, Arima R, Ohtsuki M, Oyamada T. The first host record of trichinosis in a red fox, *Vulpes vulpes japonica*, from Aomori Prefecture, northern Honshu, Japan. *Journal of Veterinary Medicine Science*. 63:823-826, 2001
63. Kanai Y, Nonaka N, Katakura K, Oku Y. *Trichinella nativa* and *Trichinella T9* in the Hokkaido island, Japan, *Parasitology International*. 55:313-315, 2006.
64. Sohn WM, Kim HM, Chung DI, Yee ST, Yano A. The first human case of *Trichinella spiralis* infection in Korea. *Korean Journal of Parasitology*, 38:111-115, 2000.
65. Boireau P, Vallee I, Roman T, Perret C, Mingyuan L, Gamble HR, Gajadhar A. *Trichinella* in horses: a low frequency infection with high human risk. *Veterinary Parasitology*, 1;93:309-20, 2000.
66. Ozeretskoykaya NN, Mikhailova LG, Sabgaida TP, Dovgalev AS. New trends and clinical patterns of human trichinellosis in Russia at the beginning of the XXI century. *Veterinary Parasitology*, 132:167-171, 2005.
67. Ortega-Pierres MG, Arriaga C, Yepez-Mulia L. Epidemiology of trichinellosis in Mexico, Central and South America. *Veterinary Parasitology*, 93:201-225, 2000.
68. Moorhead A, Grunenwald PE, Dietz VJ, Schantz PM. Trichinellosis in the United States, 1991-1996: Declining but not gone. *American Journal of Tropical Hygiene*, 60:66-69, 1999.
69. Moller LN, Petersen E, Kapel CMO, Melbye M, Koch A. Outbreak of trichinellosis associated with consumption of meat in West Greenland. *Veterinary Parasitology*, 132: 131-136, 2005.
70. Proulx JF, Maclean DJ, Gyorkos TW, Leclair D, Ritcher AK, Serhir B, Forbes L, Gajadhar AA. Novel prevention program for trichinellosis in inuit communities. *Clinical Infectious Diseases*, 34:1508-1514, 2002.
71. Morsy TA, Ibrahim BB, Haridy FM, Rifaat MM. *Trichinella* encysted larvae in slaughtered pigs in Cairo (1995-1999). *Journal Egypt.Society Parasitology*. 30:753-760, 2000.
72. Mikhail EM, Mansour NS, Awadalla HN. Identification of *Trichinella* isolates from naturally infected stray dogs in Egypt. *Journal of Parasitology*, 80:151-154, 1994.
73. Haim M, Efrat M, Wilson M, Schantz PM, Cohen D, Shemer J. An outbreak of *Trichinella spiralis* infection in southern Lebanon. *Epidemiology of Infections*. 119:357-362, 1997.
74. Wu Z, T. Nakada, I. Nagano and Y. Takahashi. DNA fingerprints of *Trichinella* as revealed by restriction fragment length polymorphism and single-strand conformational polymorphism (RFLP-SSCP). *Molecular and Cellular Probes*. 14:291-297, 2001.
75. Smith GC, Gangadharan B, Taylor Z, Laurenson MK, Bradshaw H, Hide G, Hughes JM, Dinkel A, Romig T, Craig PS. Prevalence of zoonotic important parasites in the red fox (*Vulpes vulpes*) in Great Britain. *Veterinary Parasitology*. 118:133-142, 2003.
76. Enemark HL, Bjorn H, Henriksen SA, Nielsen B. Screening for infection of *Trichinella* in red fox (*Vulpes vulpes*) in Denmark. *Veterinary Parasitology*. 88:229-237, 2000.
77. Appleyard GD, Forbes LB, Gajadhar AA. National serologic survey for trichinellosis in sows in Canada 1996-1997. *Canada Veterinary Journal*, 43(4):271-273, 2002.



78. Serhir B, MacLean JD, Healey S, Segal B, Forbes L. Outbreak of trichinellosis associated with arctic walruses in northern Canada. *Canada Community Disease Report*, 27:31-36, 2001.
79. Nockler K, Reckinger S, Pozio E. *Trichinella spiralis* and *Trichinella pseudospiralis* mixed infection in a wild boar (*Sus scrofa*) of Germany. *Veterinary Parasitology*. 137:364-368, 2006.
80. Nockler K, Hamidi A, Fries R, Heidrich J, Beck R, Marinculic A. Influence of methods for *Trichinella* detection in pigs from endemic and non-endemic European region. *Journal of Veterinary Medicine B Infectious Disease, Veterinary Public Health*. 51:297-301, 2004.
81. Perez-Martin JE, Serrano FJ, Reina D, Mora JA, Navarrete I. Sylvatic trichinellosis in South Western Spain. *Journal Wild life Diseases*, 36:531-534, 2000.
82. Leclair D, Forbes LB, Suppa S, Proulx JF, Gajadhar AA. A preliminary investigation on the infectivity of *Trichinella* larvae in traditional preparations of walrus meat. *Parasitology Research*. 93:507-509, 2004.
83. Wranicz MJ, Cabaj W, Moskwa B. *Trichinella spiralis*: the infectivity of synchronous newborn larvae of different ages inoculated intraocularly. *Parasitology Research*. 85:290-292, 1999.
84. Capo V, Despommier DD. Clinical aspects of infection with *Trichinella* spp. *Clinical Microbiology Reviews*, 9:47-54, 1996.
85. Garside P, Kennedy MW, Wakelin D, Lawrence CE. Immunopathology of intestinal helminth infection. *Parasite Immunology*, 22:605-612, 2000.
86. Kociecka W. Trichinellosis: human disease, diagnosis and treatment. *Veterinary Parasitology* 93:365-383, 2000.
87. Dupouy-Camet J, Kociecka W, Bruschi F, Fernandez FB, Pozio E. Opinion on the diagnosis and treatment of human trichinellosis. *Expert Opinion*, 3:1117-1130, 2002.
88. Boulos LM, Ibrahim IR, Said DE, El-Zawawy LA. Congenital trichinellosis in experimentally infected mice. *Journal of Egypt Society Parasitology*, 35:433-445, 2005.
89. Cosoroaba I, Orjanu N. Congenital trichinellosis in the rat. *Veterinary Parasitology*. 77:147-51, 1998.
90. Webster P, Kapel CMO. Studies on vertical transmission of *Trichinella* spp. in experimentally infected ferrets, foxes, pigs, guinea pigs and mice. 130:255-262, *Veterinary Parasitology*, 2005.
91. Malakauskas A, Kapel CMO, Webster P. Infectivity, persistence and serological response of nine *Trichinella* genotypes in rats. *Parasite*, 8:216-222, 2001.
92. Garcia VG, Sampelayo MRS, Navarro F, Lopez FDC, Extremera FG, Osorio R. Polyunsaturated fatty acids and parasitism: effect of a diet supplement with fish oil on the course of rat trichinellosis. *Veterinary Parasitology*, 117:85-97, 2003.
93. Vignau ML, Guardis MDV, Risso MA, Eiras DF. Comparison between two methods for diagnosis of trichinellosis: trichinoscopy and artificial digestion. *Memoria Institue Oswaldo Cruz, Rio de Jenario*, 92:585-587, 1997.
94. Korinkova K, Pavlickova Z, Kovarcik K, Koudela B. Distribution of muscle larvae and antibody dynamics in goats experimentally infected with *Trichinella spiralis*. *Parasitology Research*, 99:643-647, 2006.
95. Sukura A, Nareaho A, Mikkonen T, Niemi M, Oivanen L. *Trichinella nativa* and *Trichinella spiralis* induce distinguishable histopathologic and humoral responses in the raccoon dog (*Nyctereutes procyonoides*). *Veterinary Pathology*, 39:257-265, 2002.

96. Piergili-Fioretti D, Castagna B, Frongillo RF, Bruschi F. Re-evaluation of patients involved in a trichinellosis outbreak caused by *Trichinella britovi* 15 years after infection. *Veterinary Parasitology*, 132:119-23, 2005.
97. Sohn WM, Kim HM, Chung DI, Yee ST, Yano A. The first human case of *Trichinella spiralis* infection in Korea. *Korean Journal of Parasitology*, 38:111-115, 2000.
98. Özkoç S, Delibaş SB, Akisu Ç. Trichinellosis tanısında Western Blot tekniğinin uygulanması. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 29:26-30, 2005.
99. Yopez-Mulia L, Morales-Hurtado R, Viveros-Guzman N, Cedillo-Rivera R, Hernandez-Luis F, Castillo R, Hernandez-Campos A, Munoz O. Evaluation of albendazole prodrugs in experimental trichinellosis. *Archive Medicinal Research*, 30:368-374, 1999.
100. Lopez-Garcia ML, Torrado S, Torrado S, Martinez AR, Bolas F. Methimazole-mediated enhancement of albendazole oral bioavailability and anthelmintic effects against parenteral stages of *Trichinella spiralis* in mice: the influence of the dose-regime. *Veterinary Parasitology*, 75:209-219, 1998.
101. Duman AD, Zorlugenç B, Evliya B. Kahramanmaraş'ta kırmızı biberin önemi ve sorunları. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen ve Mühendislik Fakültesi Dergisi*, 5: 111-118, 2002.
102. Szallasi A, Blumberg PM. Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacology Reviews*, 51:159-211, 1999.
103. Young-Soon S. More than spice: capsaicin in hot chilli peppers makes tumor cells commit suicide. *Journal of the National Cancer Institute*. 94:1263-1265. 2002.
104. Tae-Woong O, Ohta F. Dose dependent effect of capsaicin on endurance capacity in rats. *British Journal of Nutrition*, 90:515-520. 2003.
105. Neuhuber WL, Tiegs G. Innervation of Immune cells: Evidence for neuroimmunomodulation in the liver. *The Anatomical Record Part A* 280A: 884-892, 2004.
106. Marvizon J.C, Wang X, Matsuka Y, Neubert JK; Spigelman I. Relationship between capsaicin-evoked substance P release and neurokinin-1 receptor internalization in the rat spinal cord. *Neuroscience*, 118: 535-545, 2003.
107. Şahinler N. Arı ürünleri ve insan sağlığı açısından önemi. *Mustafa Kemal Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*. 5: 139-148, 2000.
108. Silici S. Propolisin bazı antimikrobiyel ve farmakolojik aktiviteleri üzerine bir araştırma. *Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Doktora tezi*. 2003.
109. Sahinler N, Kaftanoglu O. Natural product propolis: Chemical composition. *Natural Product Research*, 19:183-188 2005.
110. Lull C, Wichers Hj, Savelkul HFJ. Antiinflammatory and immunomodulating properties of fungal metabolites. *Mediators of Inflammation*, 2:63-80, 2005.
111. Zekovic DJ, Kwalatkowski S. Natural and (1-3)- $\beta$ -D-Glucans in health promotion and disease alleviation. *Critical Reviews in Biotechnology*. 25:205-230, 2005.
112. Brown GD, Gordon S. Fungal  $\beta$ -glucans and mammalian immunity. *Immunity*, 19:311-315, 2003.
113. Brown GD, Gordon S. Immune recognition of  $\beta$ -glucans. *Cellular microbiology*, 7:471-479, 2005.
114. Tsikitis VL, Albina JE, Reichner JS.  $\beta$ -Glucan affects leukocyte navigation in a complex chemotactic gradient. *Surgery*, 136:384-389, 2004.
115. Kapel CMO. Changes in the EU legislation on *Trichinella* inspection- New challenges in the epidemiology. *Veterinary Parasitology*, 132:189-194, 2005.
116. Fischer G. Immunomodulation produced by a green propolis extract on humoral and cellular responses of mice immunized with SuHV-1, Vaccine (2006), In Press.

117. Basu S, Srivatava P. Immunological role of neuronal receptor vanilloid receptor 1 expressed on DC. Proceedings Nationale Academy of Science, 102:5120-5125, 2005.
118. Dea-Ayuela M, Rodero M, Rodriguez-Bueno R, Bolas-Fernandez F. Modulation by Anapsos of the antibody responses against the nematode parasite *Trichinella spiralis*. Phytotherapy Research, 13:566-570, 1999.
119. Bany J, Zdanowska D, Zdanowski R, Skopinska-Rozewska E. The effect of herbal remedy on the development of *Trichinella spiralis* infection in mice. Poland Journal of Veterinary Science. 6:6-8, 2003.
120. Silva LM, Andrade ZA. Immunostimulation as adjuvant for the chemotherapy of experimental schistosomiasis. Revue Institue Medicina Tropicale. St Paulo, 39: 11-14, 1997.
121. Nöckler K, Serrano FJ, Boireau P, Kapel C.M.O., Poizo E. Experimental studies in pigs on *Trichinella* detection in different diagnostic matrices. 132: 85-90, Veterinary Parasitology, 2005.
122. Beck R, Mihaljevic Z, Marinculic A. Comparison of trichinelloscopy with a digestion method for the detection of *Trichinella* larvae in muscle tissue from naturally infected pigs with low infections. Veterinary Parasitology, 132:97-100, 2005.

## TEŞEKKÜR

Beni bilimsel çalışmaya sevk ederek, konu seçimi ve araştırmanın planlanmasında, bu konunun doktora tezi olarak bana verilisinde, gerek doktora tez çalışmalarında gerekse doktora eğitimim süresince büyük yardımlarını gördüğüm kıymetli danışman hocalarım, Prof.Dr.Recep TINAR ve Doç.Dr.H.Barbaros ORAL' a bilgi ve emeklerini benden esirgemedikleri için teşekkürü borç bilirim.

- Doktora eğitimimde prensiplerini düstur edindiğim kıymetli hocalarım Prof.Dr.Güher GÖRAL, Doç.Dr.Mehmet YAMAN, Doç.Dr.Veli ÇIRAK ve Yrd.Doç.Dr.Galip KAYA' ya,
- Prof.Dr.Şevki Z. COŞKUN, Prof.Dr.Semra OKURSOY, Prof.Dr.Volkan AKYOL' a, propolis temininde yardımlarını esirgemeyen Prof.Dr.Levent AYDIN' a, tezin değerlendirilmesinde bana güç veren Doç.Dr.Bayram ŞENLİK' e, değerli mesai arkadaşlarım Dr.Ender GÜLEĞEN, Vet.Hek Melih SELVER, Araştırma Görevlileri A.Onur GİRİŞGİN, Oya GİRŞGİN, Serkan BAKIRCI ve FİGEN SÖNMEZ'e,
- Araştırmamda bilgi ve tecrübelerini paylaşan Ege ve Dokuz Eylül Üniversitelerinin Tıp Fakülteleri Parazitoloji Anabilim Dallarında görev yapan Prof.Dr.Ahmet ÜNVER, Prof.Dr.Çiler AKİSU, Dr.Tönay İNCEBOZ, Dr.Serap ŞAHİN'e,
- Araştırmanın istatiki değerlendirmelerinde emeği olan Yrd.Doç.Dr.Faruk BALCI ve Dr.Abdülkadir ORMAN'a,
- Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi Veteriner Hekimi Sn.Faruk KÜÇÜKYILDIZ ve diğer çalışanlarına,
- Aileme ve meslektaşım Ali SORUCU' ya şükranlarımı sunarım.

## ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Gaziantep'te doğdum. İlk, orta ve lise (Anadolu lisesi) eğitimimi Gaziantep'te tamamladım. 1997 yılında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi' ne başladım. 2002 yılında mezun oldum. Kasım 2002' den itibaren Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı' nın Araştırma Görevlisi olarak vazife yaptım. Doktorama, 35. madde uyarınca YÖK tarafından görevlendirildiğim Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı' nda başladım. Halen bu kurumdaki görevime devam etmekteyim.

Tablo 1: *Trichinella* türlerinin ana biyolojik özellikleri , konakları ve coğrafik dağılımları (18).

Türler	Yayıış	Siklus	Konaklar	Enfektivite	Kollajen kapsül	Soğuga direnç	Klinik özellikler
<i>T. spiralis</i> (T1)	Kozmopolit	Domestik ve silvatic	Domuz, sıçan, etçiller	Yüksek	Var	Yok	Yüksek düzeyde patojen, ölümcül olabilir, 16. günde kistlenme başlar.
<i>T. nativa</i> (T2)	Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika'nın arktik ve subarktik bölgeleri	Silvatic	Ayı, at	Yüksek	Var	Yüksek	Orta derecede patojen, uzun inkübasyon, belirgin semptomlar, kist formasyonu 30. günde başlar.
<i>T. britovi</i> (T3)	Palearktik alanların ılıman bölgeleri	Silvatic, bazen domestik	Yaban domuzu, at	Orta	Var	Yok	Orta derecede patojen, uzun inkübasyon, GIS semptomu pek yok, düşük kas larva invazyonu, kist formasyonu 42. günde başlar.
<i>T. pseudospiralis</i> (T4)	Kozmopolit	Silvatic, bazen domestik	Memeliler, kuşlar	Orta	Yok	Yok	Sadece 1 insan olgusu bildirilmiş, kist formasyonu yok
<i>T. murelli</i> (T5)	Nearktik alanların ılıman bölgeleri	Silvatic	Etçiller	Düşük	Var	Düşük	Rapor edilmiş insan infeksiyonu yok, kist formasyonu 4 aydan önce gerçekleşmez
<i>T6 izolatu</i> (T6)	Avrupa ve Asya'nın ılıman bölgeleri	Silvatic	Etçiller	Düşük	Var	Yüksek	İnsan infeksiyonu bilinmiyor, kist formasyonu 32. günde başlar.
<i>T. nelsoni</i> (T7)	Tropikal bölgeler	Silvatic	Etçiller, bazen domuzlar	Yüksek	Var	Yok	Düşük patojenik, ölümcül değil, kist formasyonu 40. günde başlar.
<i>T8 izolatu</i> (T8)	Güney Afrika	Silvatic	Etçil	Düşük	Var	Yok	İnsan infeksiyonu bilinmiyor, kist formasyonu 40. günde başlar.
<i>T9 izolatu</i> (T9)	Japonya	Silvatic	Etçil	Bilinmiyor	Var	Bilinmiyor	Bilinmiyor
<i>T. papuae</i> (T10)	Papua Yeni Gine	Silvatic	Domuz	Düşük	Yok	Yok	Düşük-orta derece patojen.
<i>Trichinella</i> (T11)	Zimbabve	Domestik	Timsah	Bilinmiyor	Yok	Yok	Bilinmiyor