

T. C.
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

FERTİL VE İNFERTİL HİDATİK KİSTLERDE
(*Echinococcus granulosus*) B-KAROTEN,
VİTAMİN A VE VİTAMİN E DÜZEYLERİ

Ramazan AMANVERMEZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Samsun
Eylül - 1993

T.C.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

FERTİL VE İNFERTİL HİDATİK KİSTLERDE
(Echinococcus granulosus) β -KAROTEN,
VİTAMİN A VE VİTAMİN E DÜZEYLERİ

Ramazan AMANVERMEZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman: Doç.Dr.Cemil ÇELİK

Samsun

Eylül-1993

33105

T.C.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Bu çalışma jürimiz tarafından Biyokimya Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Muhlis ALVUR
Üye : Doc. Dr. Cemil ÇELİK
Üye : Yrd. Doc. Dr. Niyazi TAŞCI

ONAY

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. 13 / 9 / 1993



Prof. Dr. Cafer MARANGOZ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmalarım boyunca bilimsel teşvik ve yardımlarından dolayı değerli hocam Prof.Dr.Muhlise ALVUR'a, danışman hocam sayın Doç.Dr.Cemil ÇELİK'e, tezimin bilgisayarda yazılmasında emeği geçen Araş.Gör.Mehmet BOŐNAK'a ve yardımlarını esirgemeyen bütün arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
-β-karoten	4
-Vitamin A	6
-Vitamin E	11
-Hidatik kist ve hayat döngüsü	16
-Hidatik kist ve biyokimyası	20
-Paraziter canlılarda β-karoten, vitamin A ve E ..	23
MATERYAL VE METOD	29
-Hidatik kist örneklerinin toplanması	29
-Vitaminlerin spektrofotometrik tayini	30
BULGULAR	32
TARTIŞMA	37
TÜRKÇE ÖZET	42
İNGİLİZCE ÖZET	44
KAYNAKLAR	45

GİRİŞ

Echinococcus granulosus'un larval evresi olan hidatik kist (hidatidoz), Türkiye'nin de aralarında yer aldığı birçok Dünya Ülkesi'nin önemli bir paraziter hastalığıdır. Hidatidoz sağlık sorunu olmanın yanında aynı zamanda ekonomik bir problemdir (Merdivenci ve İçli, 1972; Merdivenci ve Aydınlikoğlu, 1982; Eckert ve ark.,1982; England ve Sher,1988; Bortoletti ve ark., 1990). Dünya sağlık teşkilatı (WHO) raporlarına göre her yıl 100.000'in üzerinde insan hidatik kist enfeksiyonuna yakalanmaktadır (Jansen ve ark., 1991). Hidatik kist hastalığının çiftlik hayvanlarında (koyun,keçi, sığır, manda) yaptığı ekonomik kayıp (et,süt,yapağı) milyonlarca dolarla ifade edilmektedir (Eckert ve ark., 1982).

Ülkemizde gerek insan sağlığı, gerekse hayvan sağlığı ve hayvansal gıda üretimi açısından hidatik kist önemli bir sorun olarak varlığını sürdürmektedir (Merdivenci, 1976; Merdivenci ve Aydınlikoğlu, 1982). Her yıl yüzlerce insan bu hastalık nedeniyle hastanelerde operasyona maruz kalırken, hastalıklı koyun ve sığırların neden olduğu ekonomik kayıplar (et,süt,yün kaybı, sekonder enfeksiyonlara yatkınlık, yavru atma v.b) ise milyarlarca lira ile ifade edilebilir (Merdivenci ve İçli, 1972; Merdivenci, 1976).

İnsanlarda cerrahi müdahalenin dışında, aşı yada ilaçla tedavisi mümkün olmayan (Todorov ve ark., 1992a; Todorov ve ark.,1992b) bu paraziter hastalığın, biyokimyası ile ilgili ilk ciddi çalışmalar 1923'lerde başlamıştır(Mazzocco, 1923).

Bugüne kadar hidatik kist sıvısının (kaya suyu), parazitin larvası olan protoskolekslerin, kist doğurgan tabakalarının (germinatif membran) ve hidatik kistli konak serumunun biyokimyası ile ilgilenilmiştir (Cmelik, 1952; Agosin ve ark., 1957; Klejian ve ark., 1961; Frayha ve Haddad, 1980; Çelik ve ark., 1989; Hurd, 1989; Jansen ve ark., 1991). Son 15-20 yıllık zaman süresince hidatik kist sıvısında karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmaları incelenmiştir (Varela-Diaz ve ark., 1973; Frayha ve Haddad, 1980; McManus ve Smyth, 1982; Çelik, 1986; Sheriff ve ark., 1989; Hurd, 1989; Jansen ve ark., 1991). Bunlara ilaveten farklı 5 konakçı grubun (insan, koyun, keçi, sığır, deve) kist sıvısında, parazitin erişkin ve larval formlarında bulunan enzimler incelenmiştir. Bu enzimlerin erişkin ve larval dönemlerinde parazitlerin metabolizmasındaki işlevleri tartışılmıştır (Macpherson ve McManus, 1982). Ayrıca insan hidatik kistlerinde serum ve kist sıvısında (karaciğer ve akciğer) bulunan immunoglobulinler (IgA, IgD, IgE, IgG ve IgM) araştırılmıştır (Matossian ve ark., 1976). Ülkemizde ise hidatik kist protoskolekslerinde üre ve primidin metabolizmaları ve kaya suyunun (kist sıvısı) biyokimyasal özellikleri araştırılmış, insan kist hidatik sıvısı ve kan serumunda bulunan bazı elektrolitler, metabolitler ve enzimler incelenerek bu konuya katkıda bulunulmuştur (Çelik, 1985,1986,1989).

Paraziter helmintlerde ve hidatik kistlerde vitaminler konusunda yapılan araştırmalara baktığımızda tatmin edici ve yeterli bilgilerin olmadığı görülmektedir (Barrett, 1981).

Vitaminlerin diğer birçok canlı grubunda ve mikroorganizmalardaki metabolizma ile ilişkisi araştırılmıştır (Clark ve ark., 1988; Willson, 1992; Snell, 1992; Vandamme, 1992). Özellikle vitamin A ve E'nin fertilite ile olan ilişkisi birçok canlı grubunda bilinmektedir (Soliman ve ark., 1974; Hennig ve ark., 1986 Schweigerd ve Zucker, 1988). Ancak paraziter helmintlerde özellikle de paraziter helmintlerin larval formlarında, vitamin A ve E'nin fertilite ile olan ilişkisi bugüne kadar araştırılmamıştır (Cheng, 1973;Barrett, 1981,1987).

Bu n çalışma ile ilk kez fertil ve infertil hidatik kistlerden aldığımız kist sıvılarında ve hidatik kistli konak canlıların (insan,koyun ve sığır) kan serumlarında β -karoten,vitamin A ve E düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bundan sonraki çalışmamızda ise parazit larvalarında (proto-skoleksler) vitamin düzeyleri incelenecek ve fertilite ile vitaminlerin arasındaki ilişki üzerinde durulacaktır.

Paraziter helmintlerin, fertilite ve infertiliteleri ile vitaminler arasındaki ilişkinin araştırılmasına kapı aralayan bu çalışmanın, moleküler parazitoloji ve moleküler farmakoloji alanında yapılan araştırmalara, küçük çapta da olsa katkıda bulunacağını düşünüyoruz.

GENEL BİLGİLER

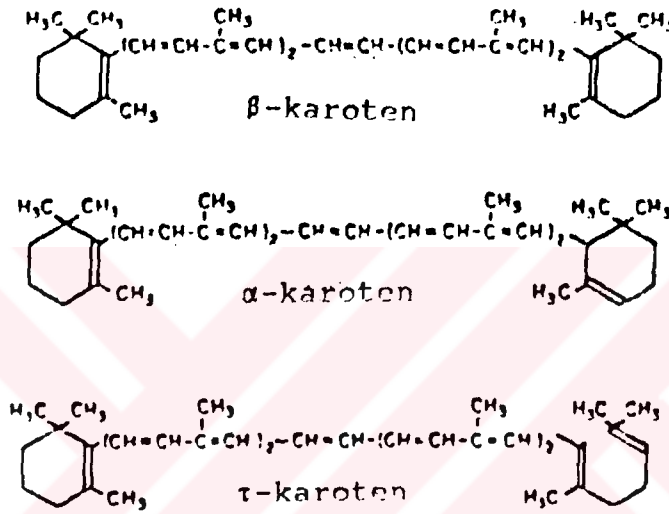
Mikrobeyinler olarak tanımlanan vitaminler; insan ve diğery canlıların metabolizmasında hayati bir yer tutarlar. Vitaminler vücut tarafından sentezlenemezler ve diyet ile alınmaları zorunludur. Eksiklikleri; moleküler temelde, metabolik bozukluklara sebep olacağından, birçok hastalığın oluşmasına yol açar. Günümüzde vitaminlerin, canlı organizmalardaki bilinmeyen fonksiyonlarının aydınlatılması için, yoğun bilimsel çalışmalar devam etmektedir. Dünya sağlık teşkilatı (WHO) canlıların sağlıklı kalabilmeleri için, diyetlerinde vitaminlerin belli oranlarda mutlaka bulunması gerektiğini bildirmektedir (Murray ve ark., 1991; Devlin, 1992).

Suda çözünen vitaminler koenzim veya enzimatik reaksiyonlarda kofaktör olarak görev yapan polar bileşiklerdir. Yağda çözünen vitaminler ise izopren türevleri olup apolar hidrofobik yapıdadırlar. Bu grup vitaminlerin bilinen genel fonksiyonlarının dışında; organ sistemlerinde moleküler düzeyde, daha birçok açıklanmamış işlevlerinin olduğu sanılmaktadır (Murray ve ark., 1991).

β -KAROTEN

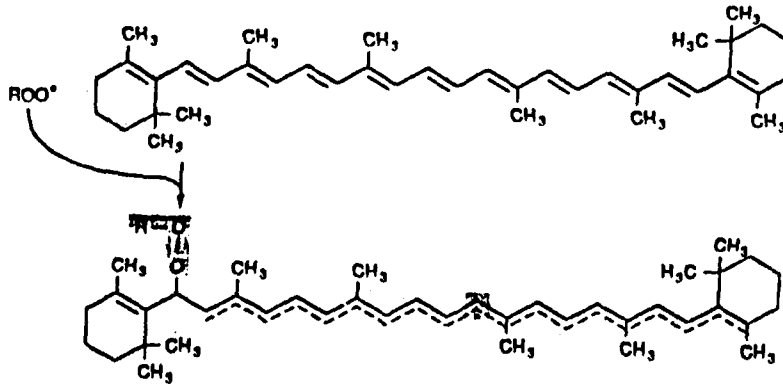
β -karoten vitamin A'nın provitaminidir. β , α ve τ -karotenler vitamin A'ya dönüşebilen en aktif karotenoidlerdir. Koyu yeşil ve sarı sebzeler karotenoidler açısından zengin besin kaynaklarıdır. Karotenlerin absorpsiyonu, misellerle olabileceği gibi intestinal mukozadan pasif diffüzyonla da

olduğu belirtilmiştir (Wolf, 1984) Karotenoidlerin insanlarda retinole (vitamin A) dönüşümü %100 dür. Dönüşüm olayı; enzimatik olarak ince barsak, karaciğer, akciğer, ovaryum, testis v.b gibi, organların hücrelerinde gerçekleşir (Devlin, 1992; Wolf, 1984). β -karoten'den 2 mol vitamin A, α ve τ -karotenden ise 1 mol vitamin A meydana gelir (Şekil:1.)



Şekil:1. β , α ve τ -karotenin moleküler yapısı (Wolf, 1984).

β -karoten düşük oksijen kısmi basıncında antioksidant olarak etkilidir. Serbest radikaller ve diğer kuvvetli oksidanlar tarafından oluşturulabilen kanser riskini azaltırlar.



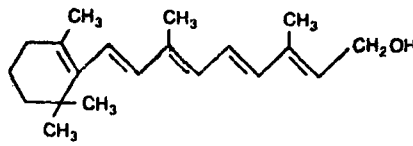
Şekil: 2. β -karotenin bir peroksi (ROO^\bullet) radikali ile birleşmesi (Devlin, 1992).

β -karoten serbest radikallerle geriye dönüşümsüz (irreversibl) birleşerek yeni bir ürün oluşturur (Şekil:2) (Devlin, 1992).

1.İÜ. retinol(RE)= 1 μ g retinol= 6 μ g β -karoten'dir. β -karotenin vitamin A'ya dönüşümü canlı türleri arasında farklılık gösterir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda β -karotenin hayvanlarda döl verimini etkileyen faktörler arasında yer aldığı gösterilmiştir. Örneğin, sığırlarda korpus luteumun vitamin A içermeyip buna karşılık çok yüksek oranda β -karoten içerdiği saptanmış ve fertilitate açısından önemi üzerinde durulmuştur (Özpınar ve ark., 1989).

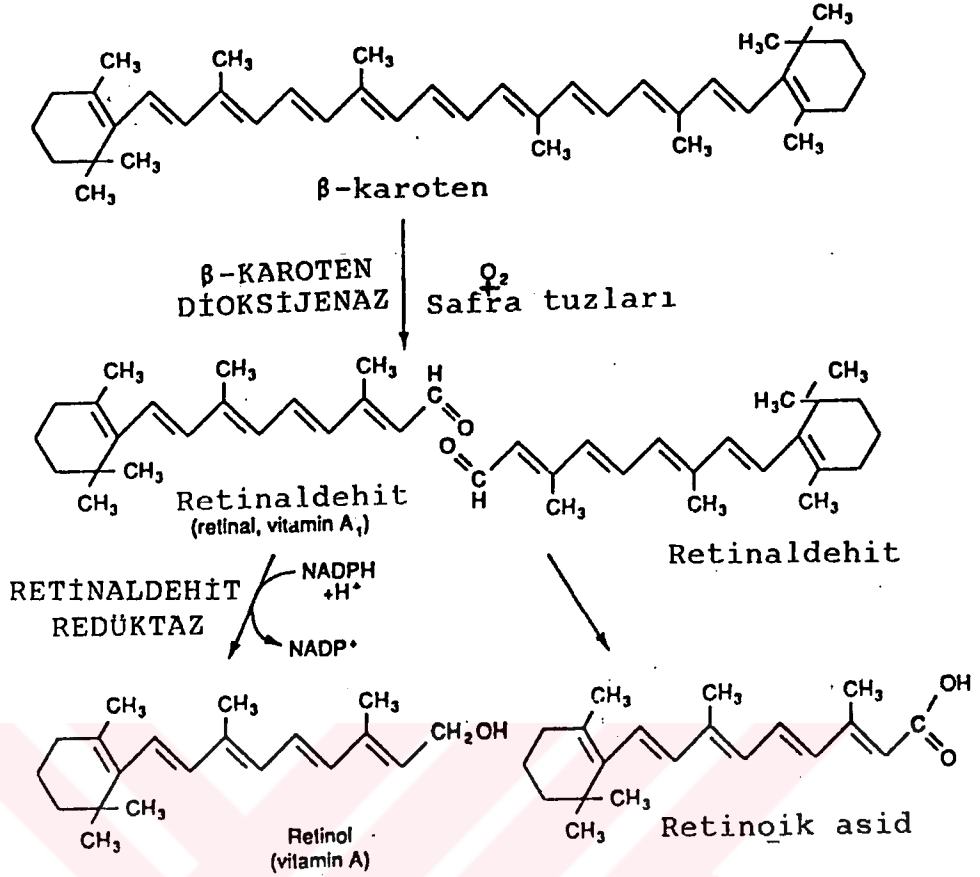
VİTAMİN A

Vitamin A yapısında bir sikloheksinil(β -iyonen) halkası taşıyan poliisoprenoid bir bileşiktir (Şekil: 3).

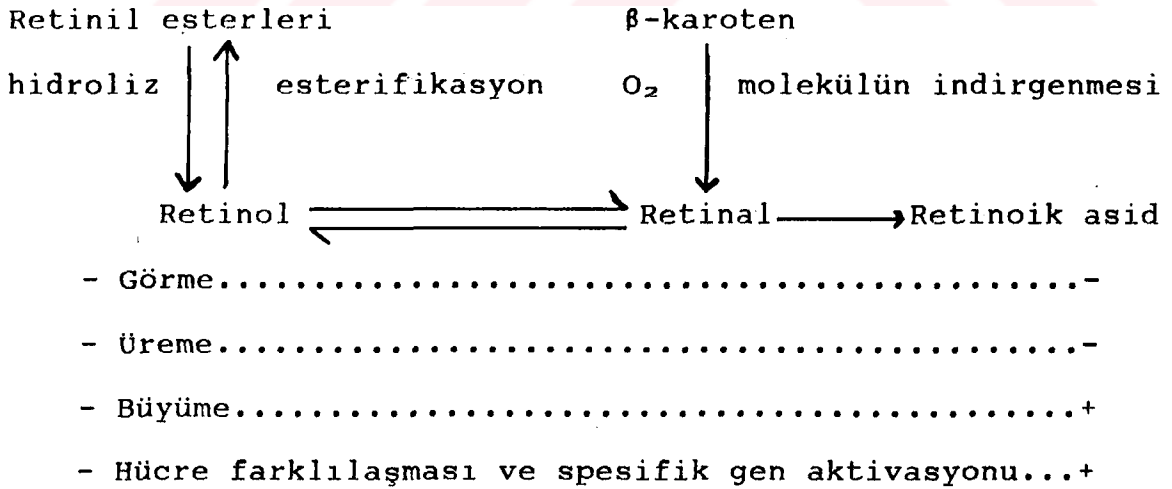


Şekil:3. Vitamin A (retinol)(Murray ve ark., 1991).

Vitamin A diyetle (havuç, taze fasulye, ıspanak, marul, tereyağ, süt, karaciğer v.b gibi) direkt olarak alınabileceği gibi, ayrıca diyetle bulunan β -karotenin intestinal sistemde safra tuzlarının yardımıyla oksidatif olarak indirgenmesi yoluyla da vitamin A'ya (retinol) dönüşebilir (Şekil:4) (Murray ve ark., 1991; Devlin, 1992).



Şekil:4. β -karotenden enzimatik olarak oluşan vitamin A ve esterleri (Murray ve ark., 1991).



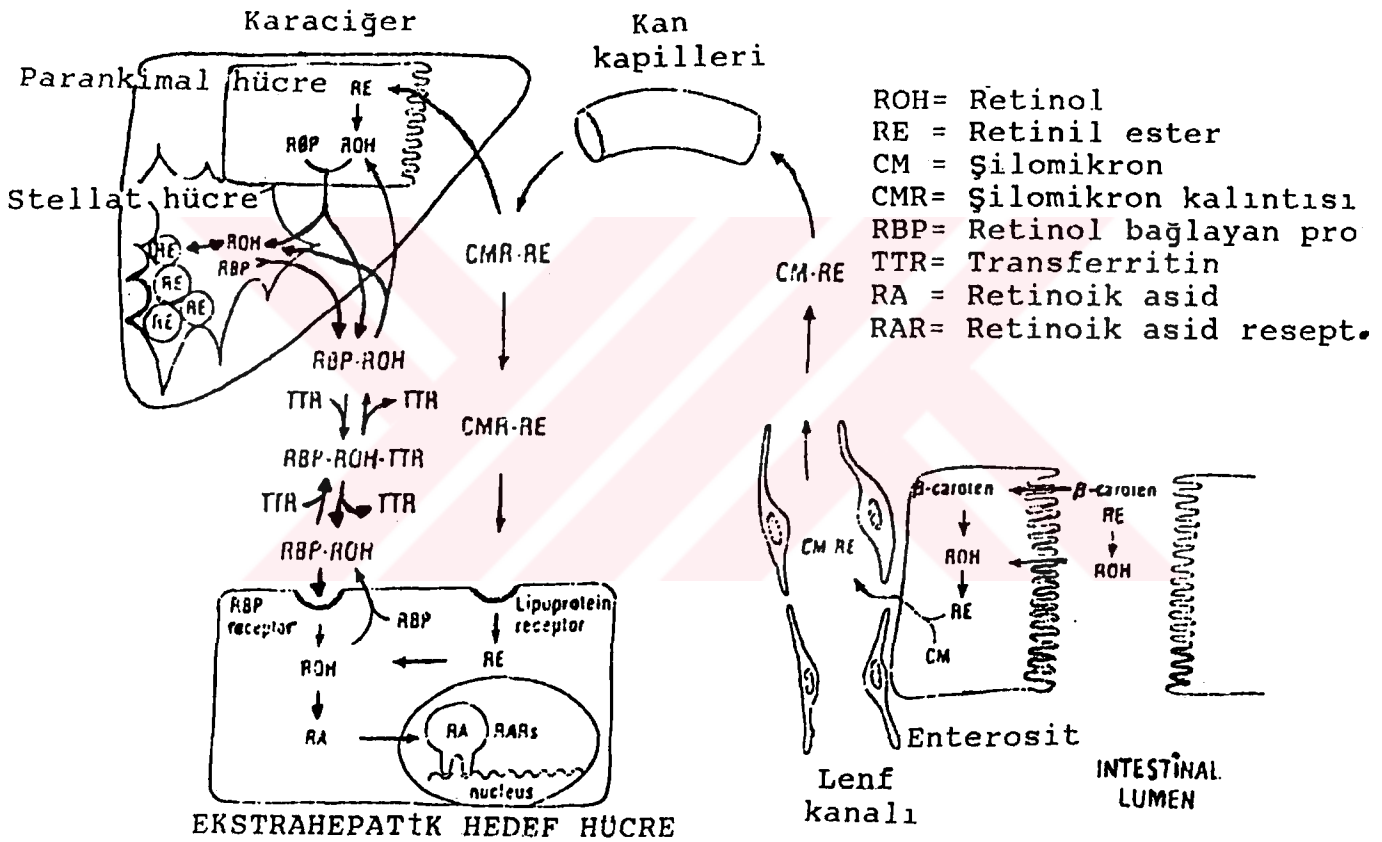
Şekil:5. Diyet ve hücrel retinoidler arasındaki biyokimyasal ilişki (Ross, 1993).

Vitamin A'nın sindirimi lipidlerle beraber ince barsakta gerçekleşir. Intestinal lümeninde vitamin A bazı ester formlarına dönüşebileceği gibi, lenf yoluyla absorbe olunduktan sonra da dolaşımında ester formları oluşabilir. Ayrıca vitamin A'nın hedef dokulardaki biyolojik fonksiyonuna bağlı olarak spesifik ester formları da oluşmaktadır (Ross, 1993).

Absorbe olunan retinol, uzun zincirli doymuş yağ asitleri ile yeniden esterifiye olur ve kan dolaşımına geçer. Büyük çapta retinil esterleri kanda şilomikronlarla taşınırlar (Şekil:6)(Blomhoff ve ark., 1992).

Karaciğer parankimal hücrelerine gelen retinil esterleri hidrolize olarak retinol oluşur veya retinol karaciğere dışındaki hedef hücrelere gidebilir. Retinol parankimal (hepatosit) hücrede sentezlenen retinol bağlayan protein(RBP) ile birleşerek karaciğer stellat hücrelerine transfer edilir ve retinil esterleri şeklinde depolanır. Karaciğerin stellat hücrelerinde vitamin A, retinil esterleri şeklinde lipid damlacıkları içinde (%70-90 oranında) depolanır. Depolanan retinil esterleri hedef hücrelerce ihtiyaç duyulduğunda, biyokimyasal işlemler sonucu RBP ile birleşir ve dolaşım yoluyla ekstrahepatik hedef hücrelere yollanır. Hedef hücrelerde membran RBP reseptörüyle birleşir ve sitoplazmaya geçer. Retinol sitoplazmada kalır, RBP ise dışarı çıkar. Retinol sitoplazmada esterleşerek retinoik asid oluşur. Bu iki ester form sitoplazmada selüler retinol bağlayan protein (CRBP) ve selüler retinoik asid bağlayan protein (CRABP) ile

birleşerek nükleusa taşınır. Burada nüklear hormon reseptörüyle birleşerek, genin retinol ve retinoik aside spesifik bölgesini uyarır. Spesifik gen bölgesinin aktivasyonu yoluyla, spesifik proteinlerin sentezine yol açar ve buna bağlı olarak, hücre büyümesi ve farklılaşması sağlanır.



Şekil:6. Vitamin A'nın absorpsiyonu,transportu,depolanması ve metabolizması.(Blomhoff ve ark., 1992)

Retinol ve retinoik asidin hücresel etki mekanizması tiroid ve steroid hormonlara benzer (şekil.6).Ayrıca retinol dolaşımında RBP ile taşınabileceği gibi albumin, prealbumin ve apo retinol bağlayan proteinlerle de taşınabileceği belirtilmiş-

tir (Wolf, 1984; Murray ve ark., 1991; Devlin, 1992; Blomhoff ve ark., 1992).

Vitamin A'nın ve ester formlarının yıkım ürünleri çoğunluğu karaciğerde glukronikasid ile konjuge olduktan sonra safra ile ince bağırsağa boşaltılır ve büyük çoğunluğu feçes ile olmak üzere, çok azı idrarla dışarı atılır (Blomhoff ve ark., 1992).

Vitamin A'nın bilinen ester formları (retinol, retinoik asid) dışında kalan diğer ester formlarının organizmadaki işlevleri tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Bunlardan retinil fosfatın belirli glikoproteinler ve mukopolisakkaritlerin sentezinde esansiyel olduğu bildirilmekte, büyüme ve mukus sekresyonunun düzenlenmesinde rol aldığı ileri sürülmektedir (Devlin, 1992).

Vitamin A'nın yukarıda anlatılan genel fonksiyonlarına ilave olarak transferrin sentezinde, enzimatik bir trans-cis izomerizasyonla görme olayında, epitel hücrelerinin yenilenmesi ve korunmasında (Devlin, 1992), immun sistemi güçlendirerek (vitamin A, E ve C kombinasyonu) anti-infektif olduğu bildirilmektedir (Penn ve ark., 1991). Ayrıca vitamin A'nın çeşitli kanser tiplerine karşı, koruyucu etkisinin olduğu ileri sürülmüştür. Bu etkisinin β -karotenin potansiyel etkisine bağlı olabileceği sanılmaktadır (Devlin, 1992). Vitamin A'nın tedavide yüksek dozda kullanılmasının organizmada, toksik etkili olduğu bilinmektedir. Vitamin A hastalıkları; hipervitaminozis ve hipovitaminozis vakalarının ayrı ayrı klinik semptomları belirtilmiştir (Clalk ve ark., 1988).

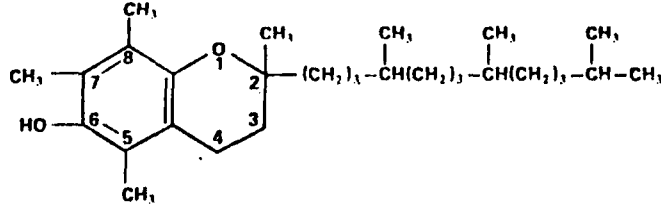
Vitamin A'nın canlı organizmalarda fertil ve infertilite üzerine etkileri araştırılmıştır. Burada ovaryum foliküllerinin büyüklüğünün artmasına paralel olarak, folikül sıvısındaki vitamin A'nın arttığı fakat β -karoten miktarının değişmediği saptanmıştır (Schweigert ve ark., 1986). Bir başka araştırmada ise gelişimini tamamlamış olan ovaryum foliküllerinin, gelişimini tamamlamamış olan foliküllerden üç kat daha fazla vitamin A içerdiği bildirilmiş ve vitamin A düzeyi ile β -17-östradiol düzeyi arasında pozitif bir korelasyon olduğu öne sürülmüştür (Schweigert ve Zucker, 1988). Bu araştırmacılar fertilitedeki esas rolün vitamin A'ya ait olduğunu, β -karotenin ise ovaryumda A vitaminine dönüşmekle indirekt bir rol oynadığını bildirmişlerdir (Schweigert ve ark., 1986; Schweigert ve Zucker, 1988).

Koyunlarda yapılan bir çalışmada; steril koç ve koyunların, fertil koç ve koyunlardan daha düşük plazma vitamin A düzeylerine sahip oldukları belirtilmektedir (Soliman ve ark. 1974).

VİTAMİN E

Vitamin E'nin (α -tokoferol), kimyasal yapısı 6-hidroksi kroman halkasına bağlı bir izoprenoid zincirden oluşmaktadır (şekil.7). Diyet kaynaklı $\alpha, \beta, \gamma, \tau$ -tokoferoller önemli olmakla birlikte, bunların dışında doğal olarak bulunan 6 farklı tokoferol'ün olduğu bilinmektedir (Freed, 1966). Bunların içerisinde α -tokoferol, vitamin olarak biyolojik aktivitesi en güçlü olanıdır. Vitamin E bitkilerde özellikle buğday, pirinç

ve pamuk çekirdeğinde v.b'de bulunan sıvı bir yağdır. 1 α -to-koferol ünitesi= 1mg α -tokoferol' dür (Murray ve ark.,1991; Devlin, 1992).



Şekil:7. Vitamin E (α -tokoferol) (Murray ve ark.,1991).

Vitamin E'nin sindirimi ve absorpsiyonu lipidlerle birlikte gerçekleşir. Karaciğer ve dolaşımda şilomikronların lipoprotein lipaz etkisiyle parçalanmasından sonra vitamin E'nin taşınımı lipoproteinlerle olmaktadır. Dolaşımda ihtiyaç fazlası vitamin E, düşük dansiteli lipoprotein ile (LDL) taşınır ve en çok yağ dokusunda depolanmak üzere diğer dokulara da gereksinimlerine göre geçebilir(Packer ve Landvik, 1990; Murray ve ark., 1991; Devlin, 1992). Yaş ile ilgili yapılan bir çalışmada plazma vitamin E seviyesi arttığında, LDL konsantrasyonunun da arttığı belirtilmiştir (Succari ve ark., 1991).

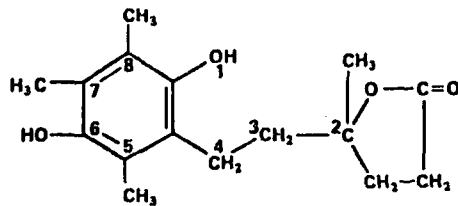
Sağlıklı insan dokularının α -tokoferol içeriği şöyledir (Tablo:I.) (Packer ve Landvik, 1990) .

Vitamin E lipofilik yapısından dolayı lipid molekülleri ile yakın ilişkilidir ve antioksidant olarak görev yapar. Selüler ve subselüler membran fosfolipidlerinin içerdiği , doymamış yağ asidlerinin peroksidasyona karşı, ilk korunmada

Tablo:I. İnsan dokularının vitamin E içeriği.

<u>Dokular</u>	<u>µg/g kuru ağırlık</u>
Yağ dokusu	150
Adrenal	132
Testis	40
Hipofiz	40
Trombositler	30
Kalp	20
Kas	19
Karaciğer	13
Ovaryum	11
Plazma	9.5
Uterus	9
Böbrek	7
Eritrosit	2.3

görev alır. Hücre sel metabolizma sonucu oluşan serbest radikallerin hücrede zararsız hale getirilmesi işi vitamin E, selenyum ve glutatyonperoksidaz sayesinde olur. Vitamin E' nin serbest radikallerle reaksiyonu geriye dönüşümsüzdür (irreversibl). Dolayısıyla vitamin E reaksiyone olduktan sonra tekrar kullanılamamaktadır (Şekil:8) (Devlin, 1992).



Şekil:8. α-tokoferolün serbest bir radikal ile reaksiyonu sonucu meydana gelen oksitlenmiş ürün (Devlin, 1992).

Vitamin E hücre solunumunda rol oynar. Elektronların koenzim Q'ya naklini ve koenzim Q'nun dayanıklılığını sağlar. Ayrıca ALA (α -levülinik asid) sentetaz ve ALA dehidrataz aktivitesini artırarak hem sentezine yardımcı olur (Murray ve ark., 1991; Devlin, 1992).

α -tokoferol eksikliğine bağlı olarak gelişen klinik semptomlar, canlılar arasında farklılıklar gösterir. Bunlar sterilite, kas distrofisi, santral sinir sistemindeki değişiklikler ve megaloblastik anemi semptomlarıdır. Ayrıca malabsorpsiyon sonucu vitamin E eksikliğine bağlı olarak eritrosit membranında çatlaklıklar(frajilite) ve nörolojik semptomlar gelişmektedir(Murray ve ark., 1991).

Prematür yeni doğanlarda, vitamin E eksikliği hemolitik anemiye neden olabilir.Yetişkinlerde yağ malabsorpsiyonu sonucu eritrositlerin yaşam süresi azalırken, çok nadir olarak anemi tablosu gelişebilir(Murray ve ark., 1991; Devlin,1992)

Yüksek oranda poliansatüre yağ asidlerinin(PUFA) diyetle alınımı kan kolesterol düzeyini düşürdüğü ve koroner kalp hastalıkları riskini azalttığı bildirilmiştir.Ancak diyetle fazla miktarda PUFA alınımı serbest radikallerin oluşumuna neden olduğundan, bu riskin azaltılmasında PUFA ile birlikte vitamin E'nin de alınması önerilmektedir (Saito ve ark., 1992).

α -tokoferol çok yüksek konsantrasyonda alındığında minimal toksik etkili olduğu bildirilmiştir.Vitamin E'nin metabolik ürünlerinin yıkımı büyük çoğunlukla karaciğerde konjugasyon reaksiyonları ile olur. Safra içeriğinin ince bar-

sağa akıtılmasıyla, konjugasyon ürünlerinin, fazlası feçesle atılır. Bunun dışında bir miktar konjugasyon ürünü ise idrarla dışarı çıkarılmaktadır (Devlin, 1992).

Vitamin E'nin ilaç kombinasyonları; kalp hastalıklarında, ateroskleroz'da, hipertansiyonda, periferel vasküler hastalıklarda, tromboflebit'te, yeni doğan hemolitik anemisinde, düşük yapma ihtimali olan bayanlarda (doğuma yaklaştıkça vitamin E azaldığı için), erkek sterilitesinde, seksüel organ bozukluklarında, fibrokistik meme hastalığında, infertilite'de, diabetes mellitus'ta, deri problemlerinde, hiperkolesterolemia'da, glomerulonefritis'de, şizofrenik vakalarda , thalasemia gibi hastalıklarda klinikte kullanılmasının faydalı olduğuna işaret edilmektedir (Clark ve ark., 1988).

Genç ve yaşlı erkekler ile bayanların kan serumlarında yapılan vitamin A ve E düzeyleri, yaş ile ilgili fizyolojik metabolik değişikliklere bağlı olarak, organizmanın lipid peroksidasyonuna (serbest radikaller) karşı vitamin A ve E'nin serum düzeylerinin arttığı belirtilmiştir (Succari ve ark., 1991).

Deneyisel araştırma sonuçlarına göre, vitamin E antioksidant özelliğinden dolayı prostaglandin, prostasiklin ve tromboksan gibi maddelerin ilk kaynağı olan araşidonik asid metabolizmasında önemli bir role sahiptir. Bağışıklık sistemiyle yakından ilişkili olan bu vitamin hayvanların hastalıklara karşı dirençli olmasını sağlar (Putman ve Comben, 1976).

Vitamin E'nin evcil hayvanlarda doğurganlık için gerek-

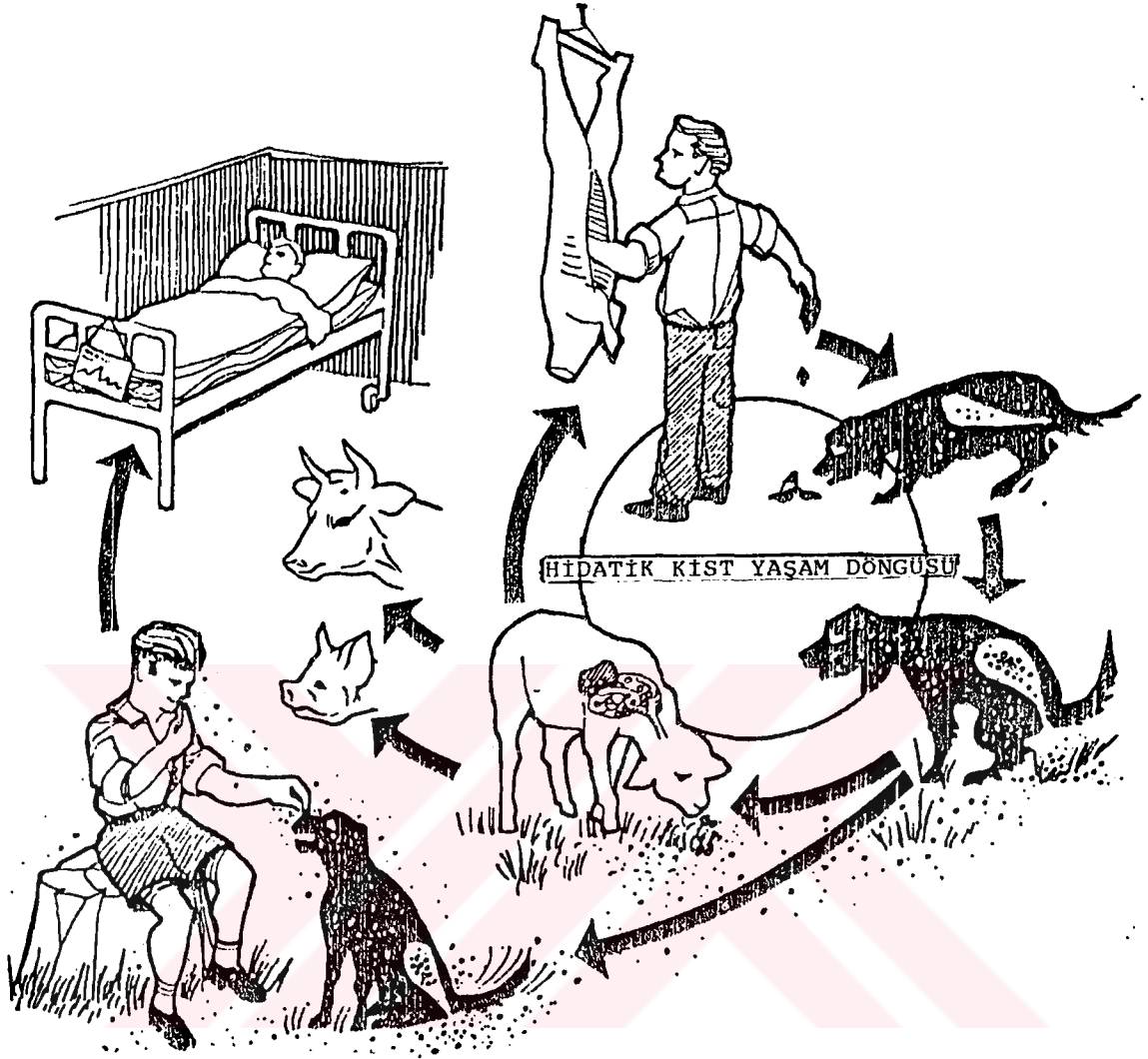
li olduğu belirtilmesine rağmen, insanlarda E vitamininin doğurganlık için gerekli olduğu tartışmalıdır (Murray ve ark., 1991).

α -tokoferol'ün sterilite üzerine etkisi sadece laboratuvar deney hayvanlarında gözlenebilmiştir. Vitamin E eksikliği erkek rat'larda testis atrofisi ve sterilite, dişilerde ise fetus rezorbsiyonu ve ölü yavru doğurmalara neden olmuştur (Smith, 1970).

Yapılan bir başka araştırmada; steril koyunların aynı yaştaki normal koyunlardan daha düşük kan serumu vitamin E düzeyine sahip oldukları belirtilmiştir (Soliman ve ark., 1974).

HİDATİK KİST VE HAYAT DÖNGÜSÜ

Cestod sınıfının Taeniida takımının Echinococcidae familyasının bir türü olan Echinococcus granulosus adı verilen parazitin yetişkinleri, yabani ve evcil-etcil hayvanlarda özellikle köpekler'in (Canidae) ince bağırsağında yaşar. İnsan ve evcil hayvanlar (koyun, sığır, manda, keçi, deve v.b) için hidatik kistin bulaşma kaynağı E.granulosus enfeksiyonlu köpeklerdir. Köpekler için enfeksiyon kaynağı ise hidatidozlu evcil hayvanlardır (Merdivenci ve İçli, 1972; Eckert ve ark., 1982; Englund ve Shere, 1988; Jansen ve ark., 1991) (Şekil:9) E.granulosus heteroksen bir parazittir (Merdivenci, 1976). Parazitin larval dönemi olan hidatik kist ise otçul memeli hayvanların ve insanların özellikle karaciğer, akciğer ve diğer organlarına yerleşir. Köpekler tarafından hidatik

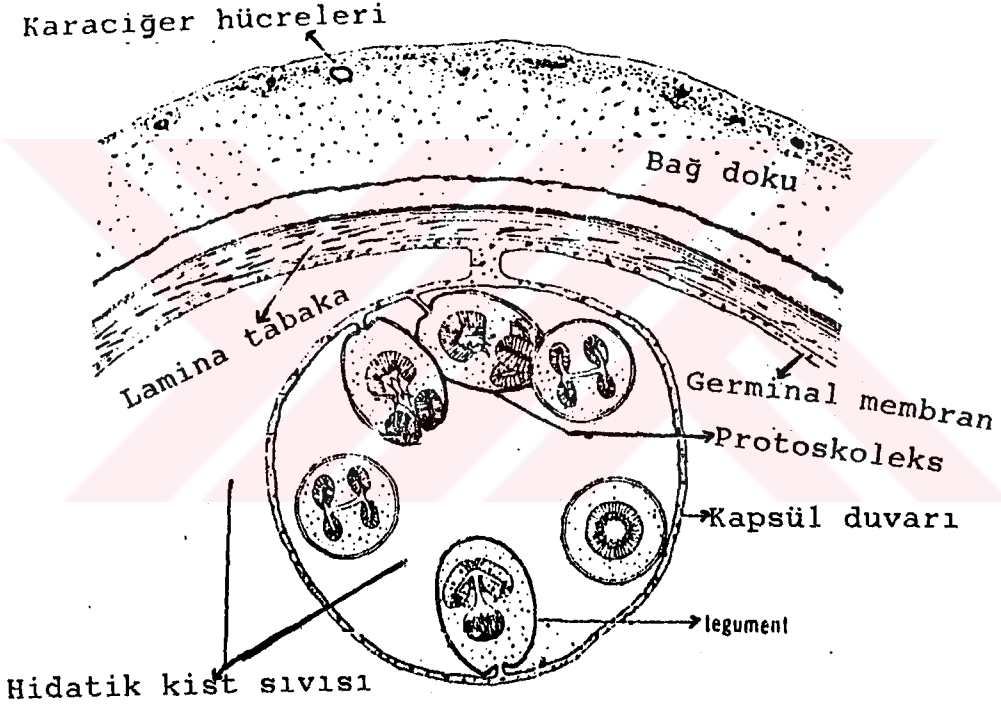


Şekil:9.Hidatik kist ve yaşam döngüsü (Eckert ve ark.,1982).

kistli organların yenilmesiyle alınan protoskoleksler, ince barsak çeperinin villusları arasına çengelleriyle tutunur ve 60-80 günde olgunlaşırlar. Sonra yumurtalar ve gebe halkalar dışkı ile dışarı atılırlar. Bu yumurtalar çevreden ikinci ara konakçılar vasıtasıyla alındığında, midede sindirim enzimleriyle açılır, ince barsakta çeperleri tamamen erir ve canlı parazit onkosfer çengelleri yardımıyla barsak mukozasına girer. Buradan da kan dolaşımı ile karaciğer, akciğer

ve diğer organlara geçer. Bu organlarda hidatik kistler gelişir (Merdivenci ve Aydınlikoğlu, 1982; Eckert ve ark., 1982).

Konak organ dokularında oluşan E.granulosus'un larval evresi olan kist hidatik; dışta konakçının fibröz bağ dokusu ile kuşatılmıştır. Bunun altında parazitin oluşturduğu dışta kutikül kat (lamine) ile onun altında germinal membran (çimlenme zarı), kist içerisine bakan veziküller (yavru keseler) ve protoskoleksler yer alır (Şekil:10).

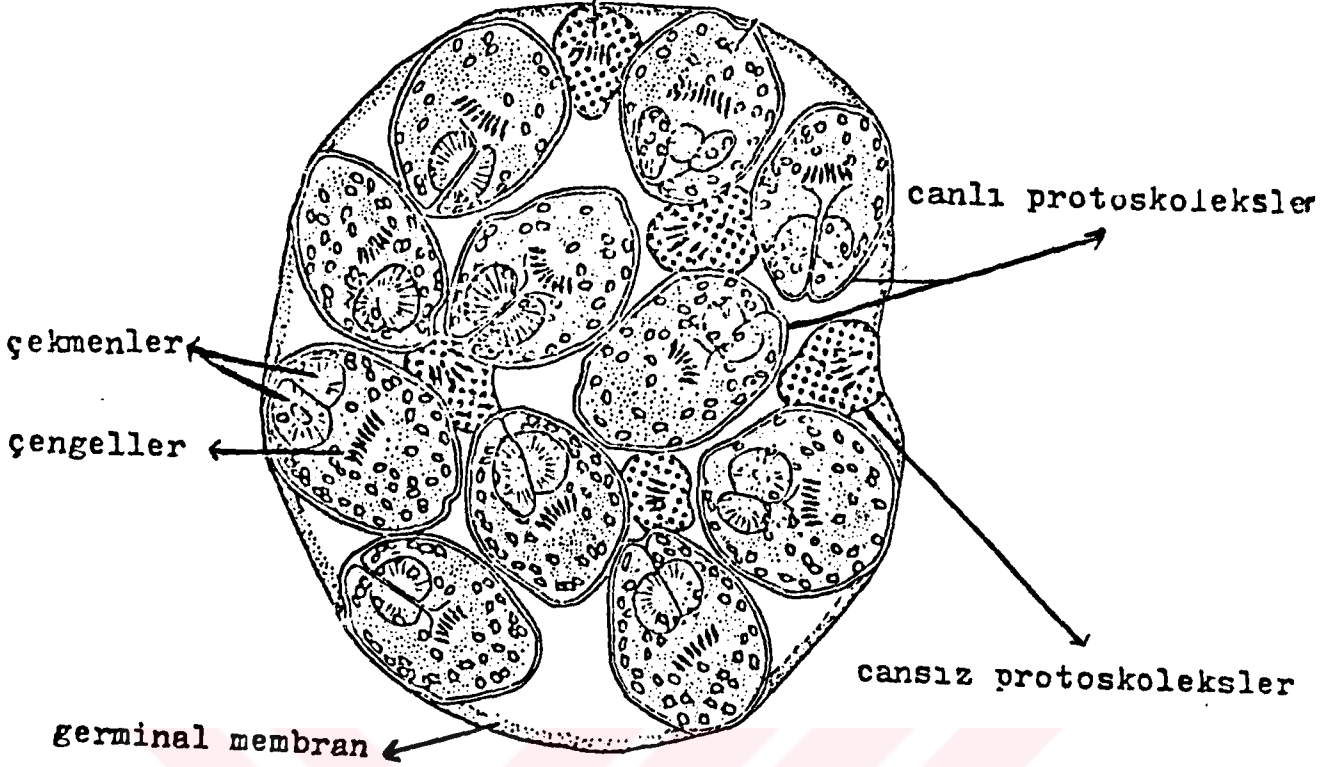


Şekil:10. E.granulosus'un hidatik kisti (Eckert ve ark., 1982).

Özellikle koyun hidatik kistlerinde germinal membran çok yüksek tomurcuklanma özelliğine sahiptir. Bir parazit yumurtasından binlerce protoskoleksin nasıl oluştuğu ve tabakaların nasıl meydana geldiği hala aydınlatılamamıştır. Protoskoleksin germinal membrandan üremeleri eşeysizdir. Kist

boşluğu, kist sıvısı adı verilen steril bir sıvı ile doludur ve bu sıvı konak canlı için antijenik karakterdedir, dolayısıyla bu kist sıvısı serolojik olarak hidatik kistin teşhisinde kullanılabilir. Aynı zamanda kistin herhangi bir nedenle patlaması halinde, sıvının kontaminasyonu ile konak canlıının anaflaktik şok neticesinde ölümüne sebep olabilir (Jansen ve ark., 1991). Bazı araştırmacılar bu sıvının bir kısmının konaktan geldiğini veya kistin endojen bir salgı ürünü olabileceğini belirtmişlerdir (Merdivenci, 1976; Merdivenci ve Aydınlikoğlu, 1982). Konak canlıda hidatik kistin gelişmesi, fertil ve infertil kistlerin oluşması, kist antijenik özelliği; konak canlıının genetik yapısıyla, yaşıyla ve immun mekanizmasıyla yakından ilişkilidir (Varela-Diaz ve Torres, 1977).

Son konakçılar, fertil kist hidatikleri yemekle enfekte olmaktadır. Böyle olmasına rağmen hidatik kistlerde her zaman canlı protoskolekse raslanılamamaktadır (infertil hidatik kistler). Fertilité açısından (canlı protoskoleks bulunması) koyun hidatik kistler %92 , domuz hidatik kistler %80, sığır hidatik kistler ise %10 dolayında protoskoleks içermektedirler (Merdivenci ve Aydınlikoğlu, 1982) (Şekil:11). Genellikle koyun hidatik kistleri fertil, sığır hidatik kistleri ise infertil özelliktedirler. Hastalığın bulaşmasında, koyun hidatik kistli materyal bundan dolayı daha etkindir (Bortoletti ve ark., 1990).



Şekil:11. E.granulosus hidatik kistlerinde protoskoleksler
(Çelik, 1985).

HİDATİK KİST VE BİYOKİMYASI

Hidatik kistlerin biyokimyası ile ilgili ilk bilgilere 1923'lerde rastlanılmaktadır (Mazzacco, 1923). Lamaire ve Ribere (1935) kist sıvısının kimyasal kompozisyonunda Na, Ca, üre, albumin, glikoz, kreatin, amino asitler, proteolitik enzimler ve glikolitik enzimlerin bulunduğunu bildirmişlerdir. Cmelik (1952) kist tabakalarında antijenik polisakkaridlerin, en fazla kolesterol olmak üzere lipidlerin bulunduğunu göstermiştir.

Klejien ve arkadaşları (1961) hidatik kist germinal membranında DNA oranları farklı üç tip çekirdek ile protoskolekslerde de asit ve alkalin fosfataz, germinal membranda ise sadece asit fosfataz aktivitesi tesbit etmişlerdir. Yine

bu araştırıcılar (Klejian ve ark., 1962), hidatik kist sıvısında glikozun varlığına işaret etmiş olup Agosin (1952); Echinococcus'un oksijenli ortamda TCA siklusunu kullandığını vurgulamıştır. Diğer bir çalışmada ise konak serum proteinleriyle kist sıvısında bulunan proteinler karşılaştırılmıştır (Goodchild ve Kagan, 1961).

Varela-Diaz ve grubu hidatik kistlerde germinal membranın tegüment, tegümental hücreler bölgesi ve iç bölge olmak üzere üç farklı bölgenin bulunduğunu göstermişlerdir. Makro moleküllerin kist içine girişinde, germinal membranın fiziksel bir engel oluşturduğunu ileri süren bu araştırma ekibi; konak immunoglobulinlerinin germinal membrandan geçerek kist sıvısına girdiğini ispatlamışlardır (Coltorti ve Varela-Diaz 1972; Varela-Diaz ve Coltorti, 1973; Coltorti ve Varela-Diaz, 1974).

Eşey hormonlarının hidatik kistlerin gelişimi üzerine olan etkileri Frayha ve arkadaşları tarafından incelenmiştir (Frayha ve ark., 1971). Başka bir çalışma da ise (Frayha ve Haddad, 1980) kist sıvısı ile protoskolekslerin biyokimyasal kompozisyonları karşılaştırılmıştır. Protoskoleksler; elektrolitler, nükleik asidler, proteinler, nitrojen metabolizması, karbonhidratlar ve lipidler yönünden analiz edilmiştir. Bu alışmada K, Mg ve Ca yönünden protoskolekslerle kist sıvısı karşılaştırıldığında bu elementlerin protoskolekslerde daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca protoskolekslerde GOT, GPT, LDH ve fosfatazların yüksek aktiviteye sahip oldukları bildirilen bu çalışmada, protoskolekslerde de kist

sıvısındaki proteinlerin albumin ve globulinlerden ibaret olduğu görülmüştür. Benzer bir çalışmada Mc Manus (1981), yetişkin *E. granulosus* ile protoskolekslerin farklı tür konak kist hidatiklerinin biyokimyasal kompozisyonunu karşılaştırmıştır.

Sheriff ve arkadaşları (1989) insan ve koyun karaciğer ile akciğer kist sıvılarında proteinler, lipidler, fosfolipidler kolesterol, trigliseridler, triaçilgliserol, diaçilgliserol, fosfotidilkolin ve fosfotidilinozitol tesbit ederek kist hidatiğin lipid metabolizması ile ilişkisini araştırmışlardır. Bir başka araştırmada (Çelik, 1985), hidatik kistlerin kist tabakaları, kist sıvısı ve protoskolekslerde üre ve primidin biyosentezi incelenmiştir. İnceleme sonucunda koyun ve sığırların hidatik kist tabakaları ve protoskolekslerin üre sentez edemediklerini ancak primidinleri, de nova ve salvage yolları ile sentez edebilecekleri belirtilmiştir. Yine aynı araştırmacı ve arkadaşları, insan hidatik kist sıvısının konak kan serumuyla karşılaştırmasını yapmıştır. Burada elektrolitler (Ca, P, Na, K, Cl), metabolitler (total protein, üre, ürik asid, kreatin, total lipid, trigliserid, kolesterol glikoz, bilirubin ve orotik asid) ve enzimleri (GOT, GPT, amilaz, arjinaz, ornitin karbomoil transferaz) analiz edilmiştir (Çelik ve ark., 1989). Benzer şekilde sığır karaciğer ve akciğer kist hidatik sıvısında bazı enzimler, metabolitler ve elektrolitler incelenmiştir (Mert ve Güler; Mert ve ark., Güler ve ark., 1991).

Özen ve arkadaşları (1992) insan ve koyun kist hidatikli

kan serumu ile kist sıvısında eser elementleri incelemişler ve kist sıvısında bulunan Cu ile Zn düzeylerini, kontrol ve konakçı serumlarına göre daha düşük olduğunu tesbit etmişlerdir. Ayrıca konakçı serumunda Cu düzeylerini kontrol serumuna göre anlamlı bulmuşlardır.

Hurd hidatik kist sıvısında bulunan serbest amino asitlerle, konak serumunda bulunan serbest amino asitleri karşılaştırmış ve kist sıvısında serbest amino asitlerin kan plazmasından daha konsantre olduğunu bildirmiştir (Hurd, 1989).

Jansen ve arkadaşları (1991), koyun orijinli hidatik kist sıvısı ve konak serumunda bulunan birçok parametreyi karşılaştırdığı çalışmada, hidatik kist sıvısında total lipid, total kolesterol, trigliserid, VLDL, LDL ve HDL düzeylerinin konakçı serumundan daha düşük seviyede bulunduğunu bildirmişlerdir.

Hidatik kistlerin biyokimyası ile ilgili bugüne kadar yapılan araştırmaları incelediğimizde, hidatik kistlerin biyokimyasal açıdan birçok yönleri aydınlatılmış olmakla birlikte vitamin düzeylerinin araştırılmamış olduğu dikkati çekmektedir (Cheng, 1973; Barrett, 1981; 1987).

PARAZİTER CANLILARDA β -KAROTEN, VİTAMİN A VE E

Parazitlerin; üreme, farklılaşma ve büyümelerinde vitaminlerin etkilerinin bulunduğu araştırmacılar tarafından vurgulanmaktadır. Paraziter canlıların gelişmelerinde farklı yaşam formlarının olduğu bilinmektedir (larval ve erişkin

form). Bu canlıların farklı gelişim evrelerinde ceryan eden moleküler biyokimyasal olaylarda bazı modifikasyonlar görülmektedir. Bu farklı modifikasyonlar, parazitin larval ve erişkin formları ile farklı çevre koşullarına adaptasyonundan kaynaklanmaktadır. Dolayısıyla farklı yaşam evrelerinde, parazitlerin gelişme ve çoğalmaları için ihtiyaç duydukları biyomoleküllerde de bazı değişiklikler olmaktadır. Bu biyomoleküller içerisinde vitaminlerinde yer aldığı bilinmektedir. Bundan dolayı parazitlerin metabolizmalarında değişken (variable) ve değişken olmayan (invariable) biyokimyasal metabolik yollara raslanılmaktadır. Parazitlerin moleküler biyokimyasal mekanizmalarının aydınlatılması; paraziter hastalıkların teşhisi, etkili aşı üretilmesi ve paraziter kemoterapi açısından oldukça önemlidir (Barrett, 1981; 1987).

Parazitlerin ihtiyaç duyduğu vitaminler(B12 hariç) ve kofaktörler konusu üzerinde şimdiye kadar fazla durulmamıştır. Paraziter helmintlerin vitamin ve kofaktör kompozisyonlarının aşağı yukarı diğer organizmalara benzer olduğu ileri sürülmüştür(Barrett, 1981). T.crassiceps, D.phoxini, N.brasiliensis, O.radiatum ve C.punctata türlerinin invitro kültür ortamında normal gelişmeleri için vitaminlere gereksinim duydukları görülmüş fakat vitaminlerin parazitlerin gelişmelerindeki metabolik önemi belirtilmemiştir. Ayrıca parazitlerde vitamin A bulunduğu bildirilmiş olup,diğer yağda eriyen vitaminlerin(D,E ve K) düzeyleri ise çok az araştırmaya konu olmuştur (Barrett, 1981). Parazitik helmintlerde, vitaminler konusunda yapılan çalışmalarda ençok B-kompleks grubu

vitaminler incelenmiştir. H.mikrostoma kültüründe, yağda çözüdür vitaminlerin (A,D₃,E) fazlalığının toksik etkili olduğu gösterilmiştir.Paraziter enfeksiyonun, konak canlının vitamin düzeylerinde azalmaya neden olduğu, dolayısıyla bu durum konak canlının, fizyolojik ve metabolik yapısında değişikliklere neden olacağı belirtilmiştir. Böylece konakçı vitaminlerinin, paraziter canlılar tarafından, parazitin metabolik aktivitesi için kullanıldığı bildirilmiştir(Barrett, 1981).

Parazitik enfeksiyonlarında,konak canlının özellikle de plazma retinol ve ester formları etkilenmektedir. Ascariaris ve giardiasis enfeksiyonlarından muzdarip çocuklar ve yetişkinlerde vitamin A absorpsiyonu azaldığından dolayı plazma retinol değerinin azaldığı görülmüştür.Kronik Salmonella enfeksiyonu ve karaciğer Schistosomiasis'den muzdarip olan yetişkinlerin karaciğer vitamin A depoları çok azalmış ve emiliminde bir bozukluk olduğu kanaatine varılmıştır.Intestinal Schistosomiasis ve malaryal parasitemia'lı çocuklar ile ratlarda vitamin A eksikliği hastalık şiddetine göre azalmaktadır. Böylece intestinal parazitler, başlıca vitamin A ve karotenoidlerin, absorpsiyonunun azalmasına tesir ettiği görülmüştür.Ayrıca karaciğer Schistosomiasis enfeksiyonunda, karaciğer fonksiyonlarını ve vitamin A deposunu da zayıflattırlar. Ayrıca sistemik enfeksiyonlarda ise vitamin A'nın plazma değerini enfeksiyonun şiddetine bağlı olarak azalmaktadır (West ve ark., 1989; Olson, 1991).

Onchocerca volvulus'ta yapılan bir çalışmada, retinol

konsantrasyonunun konak dokusundan 8 kez daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak retinoidlerin parazitteki fonksiyonları açıklanamamış fakat parazitin hayati biyolojik fonksiyonları, örneğin; üremeleri, farklılaşmaları ve büyümeleri için vitamin A'nın önemli olduğu öne sürülmüştür. Bu çalışmada parazitin retinoik asid bağlayan proteini (PRABP) ve parazit retinol bağlayan proteini (PRBP) de ayırt edilmiştir (Sani, 1980).

Yapılan diğer bir çalışmada ise, filarial parazitlerde; PRBP ve PRABP tesbit edilerek anti-parazitik ilaç olan ivermectin denenmiştir. Söz konusu ilağın retinol ve retinoik asidin PRBP ve PRABP'ye bağlanmasını engelleyerek etkili olacağı belirtilmiş, böylece parazitlerin (O.volvulus, O.gibsoni, D.viteae, B.phangi ve D.immitis) büyümesi, farklılaşması ve üremelerinin kontrol edilebileceği tezi ileri sürülmüştür (Sani ve ark., 1985; Sani ve Vaid, 1988).

Vitamin A' plazma düzeyinin 0.35 $\mu\text{mol/l}$ (100 $\mu\text{g/l}$)'den düşük olmasının tehlike göstergesi olduğuna inanılmaktadır. Malaryalı çocuklarda ve diğer şiddetli enfeksiyon hastalıklarında; plazma retinolü sıklıkla 0.35 $\mu\text{mol/l}$ 'nin altına düştüğü saptanmıştır. Malaryalı çocukların, iyileşme evresinde ise kan serumlarının vitamin A düzeyinde, yükselmeler görülmüştür (Thurnham ve ark., 1989).

Karotenoidlerin bulunduğu Ligula intestinalis(plerocercoid), Schitoccephalus solidus (plerocercoid), Taenia saginata (adult) gibi cestod türlerinde gösterilmiş fakat cestodların karotenoid metabolizması hakkında fazla birşey söylenmemiş-

tir. Bunun yanısıra parazitlerin karotenoid içeriğinin konağın kullandığı karotenoidleri yansıttığı ifade edilmiştir (Barrett, 1983).

A.lumbricoides'in vitamin A'yı direkt absorbe ettiği, vücut duvarında ve intestinal sisteminde β -karoteni vitamin A'ya çevirdiği belirlenmiştir (Barrett, 1981).

Farnesol, yüksek bir poliizoprenoid bileşiğidir.H.dimuta'da 2-trans, 6-trans farnesol'ün düzeyi ölçülmüştür.Ayrıca E.granulosus protoskolekslerinde ve T.hydatigena cysticerci'lerinde de farnesol'ün bulunduğu görülmüştür. Izoprenoid bileşiği olan farnesolün(ester formları dahil) son zamanlarda, cestodlarda muhtemelen hormonal bir rol oynadığı ve parazitlerde büyümeyi stimüle ettiği tartışılmaktadır (Frayha, 1974 Barret, 1983).

Trichinella spiralis ile enfekte edilen farelerde, B-kompleks grubu vitaminler ile vitamin A ve E'nin diyetle konağa verilmesinden sonra, konak kaslarında yaşayan parazit üzerine vitaminlerin etkileri incelenmiştir. Bu araştırma sonuçlarına göre, B-kompleks grubu vitaminler ile vitamin E'nin parazit larvalarının konak canlıdaki kas dokusunda sayısal olarak çoğalmasına neden olduğu, vitamin A'nın ise azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (Figallova ve Prokopic, 1988).

Diamond ve Cunnick(1991) insanlarda bir barsak patojeni olan Entamoeba histolytica ile enfekte hastalarda; serum serbest amino asitleri, karbonhidratları, B-kompleks grubu vitaminleri ve α -tokoferol düzeylerini tayin etmişlerdir.

Deneysel yapılan bir çalışmada, vitamin E'nin;PUFA içeren diyetle beslenen malarya enfeksiyonu oluşturulan farelerde, malarya etkeninin eritrositler üzerinde oluşturduğu patojen etkiyi azalttığı ileri sürülmüştür(Fujikawa ve ark., 1993).

Yukarıda adı geçen literatürlerin taramasından da anlaşılacağı gibi, hidatik kistler (kist sıvısı, protoskoleksler ve konak canlılar) ile vitaminler arasındaki ilişkilerin incelendiği bilimsel çalışmalara rastlanılamamıştır.



MATERYAL VE METOD

1. Hidatik Kist Örneklerinin Toplanması:

Araştırmada kullanılan E.granulosus'la enfekte olmuş 15 hasta koyun, 2 insan, ve 7 sığır karaciğer ve akciğer kist hidatik sıvıları ile 15 sağlıklı kontrol ve kist hidatik enfeksiyonlu, karayaka ırkı koyunların kan serumunda, β -karoten, vitamin A ve E düzeylerine bakıldı. Koyun ve sığır kist hidatikli hayvan materyali Amasya-Suluova E.B.K. Kesimevi ve Samsun Belediye Mezbahanesi'nden temin edildi. Kist hidatikli koyunlardan kesim esnasında venöz kan örnekleri steril tüplere alındı. Yaklaşık 30 dk sonra kesimevinde santrifüj edilerek serumları ayırıldı ve steril tüplere konuldu. Bu işlemle birlikte koyunların karaciğer ve akciğer hidatik kistli organları ayırıldı ve dış yüzeyleri su ile temizlendikten sonra bir enjektör yardımı ile kist içerisine girilerek kist sıvısı (kaya suyu) örnekleri alındı ve steril tüplere konuldu.

Sığır kist hidatik sıvısı örnekleri de aynı yöntemle toplandı. Serum ve kist sıvısı örnekleri maksimum 2 saat içerisinde uygun şartlarda laboratuvara getirildi. Kist örneklerinin içerdiği protoskolekslerin canlı olup olmadıkları Olympus marka(Olympus optical co, ltd.) mikroskopla incelendi. Böylece hidatik kistlerin fertil ve infertil larva taşıyıp taşımadığı saptandı.

Koyun kist örneklerinin fertil olanları ile sığırların infertil olan kist sıvısı ve kan serumu örnekleri vitamin

ölçümünde kullanılmak üzere -20°C 'de derin dondurucuya (deep freeze) konuldu. İnsan kaynaklı materyal ise Üniversitemiz Hastanesi'ne kist hidatik ameliyatı için gelen hastalardan temin edildi. Ameliyat sırasında kist sıvısı alınarak yukarıda anlatılan işlemler uygulandı. Örnekler 15-25 gün derin dondurucuda saklandı.

Vitamin ölçümlerine geçmeden önce örnekler derin dondurucudan çıkarılarak $+4^{\circ}\text{C}$ 'lik karanlık bir odada (vitaminlerin sıcaklık ve ışık etkisiyle oksitlenip bozulmaması için) çözüldü. Önce konak serumlarının vitamin ölçümleri ve sonrada kist sıvılarının vitamin ölçümleri yapıldı.

2. Vitaminlerin Spektrofotometrik Tayini:

a. Vitamin A'nın Ölçülmesi:

Serum ve kist sıvısında vitamin A tayini "Carr-Price" yöntemine göre yapıldı (Carr ve Price, 1926).

Yöntemin prensibi:

Vitamin A'nın tayini antimon triklorür (SbCl_3) interaksyonu ile oluşan stabil olmayan mavi rengin ölçülmesi esasına göre yapıldı. Örneklerin absorbanansı 620 nm'de okundu. Sonuçlar $\mu\text{g}/\text{dl}$ olarak hesaplandı.

b. β -karoten'in Ölçülmesi:

Serum ve kist sıvısında vitamin A ölçümleri yapılırken, 450 nm'de okunan örnek absorbanansları carr-price yöntemindeki formüle göre $\mu\text{g}/\text{dl}$ olarak değerlendirildi (Carr ve ve Price, 1926).

c. Vitamin E Ölçülmesi:

Serum ve kist sıvısında vitamin E tayini; Quaife ve arkadaşlarının geliştirdikleri "Mikro metod"a göre yapıldı (Quaife ve ark., 1929).

Yöntemin prensibi:

Demir III (ferri) iyonları serbest tokoforel etkisiyle redüklenerek demir II (ferro) iyonlarına dönüşür. Bundan sonra a,a'-dipridil ile oluşturdukları kırmızı renkli bir kompleksin konsantrasyonları 520 nm'de spektrofotometrede absorbanslar okunur. İlgili deney yönteminde yer alan absorbans formülüne göre $\mu\text{g/dl}$ olarak vitamin E düzeyleri tayin edildi.

Spektrofotometrik ölçüm esasına dayanan vitamin ölçümleri "UV.160 A SHIMADZU" model spektrofotometre ile yapıldı. Deneylerde kullandığımız kimyasal maddeler bilimsel saflıkta olup, proje karşılığı Merck ve Sigma firmalarından temin edildi.

İstatiksel değerlendirmelerde "student-t testi" ve "varyans analizi" kullanıldı (Sümbüloğlu, 1990). Sonuçların istatistiksel önemlilikleri; $P < 0.05$ fark vardır (anlamlı) ve $P > 0.05$ fark yoktur (anlamsız) olarak belirtildi.

Deney parametrelerinin ilgili ortalamaları, aritmetik ortalama (\bar{X}) \pm standart sapma (SD) şeklinde verildi.

BULGULAR

Çalışmamızda 15 hidatik kistli ve 15 sağlıklı kontrol gurubunu oluşturan koyunların kan serumlarında ve fertil hidatik kistli karaciğer (n=8) ve akciğer (n=12) kist sıvılarında β -karoten, vitamin A ve E düzeyleri ölçüldü. Aynı şekilde 7 sığır karaciğer (n=7) ve akciğer (n=5) infertil hidatik kist sıvılarında da β -karoten, vitamin A ve E düzeylerine bakıldı. Bunlara ilaveten karaciğer (n=2) fertil hidatik kistli insan olgusunda da yukarıda adı geçen vitaminlere bakıldı. Sonuçlar tablo haline getirildi.

Koyun hidatik kist sıvısında ölçülen β -karoten, vitamin A ve E düzeyleri Tablo I'de gösterildi. Tabloda görüldüğü gibi karaciğer ile akciğer kist sıvısında ölçülen β -karoten; vitamin A ve E düzeyleri arasında istatistiksel anlamda fark bulunamadı ($p>0.05$).

Sığır hidatik kist sıvısında ölçülen β -karoten, vitamin A ve E düzeyleri Tablo II'de gösterildi. Sığır hidatik kist karaciğer ve akciğer kist hidatik sıvısında β -karoten; vitamin A ve E düzeyleri arasında istatistiksel önemde fark görülmedi ($p>0.05$).

İnsan, koyun ve sığır kist hidatik sıvısında ölçülen β -karoten, vitamin A ve E değerleri ise Tablo III'de gösterildi.

İnsan, koyun ve sığır karaciğer kist hidatik sıvılarında ölçülen β -karoten, vitamin A ve E düzeyleri arasındaki ilişkinin belirtilmesi için " Varyans Analizi" yapıldı. Test sonucu insan, koyun ve sığır karaciğer hidatik kist sıvısının-

da ölçülen β -karoten, vitamin A ve E değerleri arasında fark anlamlı bulundu.

Aynı tabloda yer alan sığır akciğer hidatik kist sıvısı ile koyun akciğer hidatik kist sıvısı β -karoten, vitamin A ve E düzeylerinin karşılaştırılması "Student-t Testi" yapılarak değerlendirildi. Karaciğer koyun kist sıvısı ile sığır karaciğer kist sıvısı β -karoten; vitamin A ve E düzeyleri arasında anlamlı farklılığın olduğu tesbit edildi ($p < 0.05$). Koyun akciğer kist sıvısı ile sığır akciğer kist sıvısı β -karoten düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$). Koyun akciğer kist sıvısı ile sığır akciğer kist sıvısı vitamin A ve E düzeyleri arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p < 0.05$).

Hidatik kistli koyunlarda serum ve kist sıvısı β -karoten, vitamin A ve E düzeyleri Tablo IV'de gösterildi. Hidatik kistli koyun serumu ile karaciğer kist sıvısı β -karoten; vitamin A; vitamin E düzeyleri arasında istatistikî anlamda farkın olduğu görüldü ($p < 0.05$). Hidatik kistli koyun serumu ile akciğer kist hidatik sıvısı β -karoten; vitamin A ve E düzeyleri arasındaki farklılıklar anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Hidatik kistli ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan koyunlarda, serum β -karoten, vitamin A ve E düzeyleri Tablo V'de verildi. Sağlıklı kontrol ve hidatik kistli koyunların serum β -karoten düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$). Sağlıklı kontrol koyunların serumu ile kist hidatikli koyunların kan serumu vitamin A ve E düzeyleri arasındaki fark ise anlamlı çıktı ($p < 0.05$).

TABLO: I. KOYUN HİDATİK KİST SIVISINDA β -KAROTEN, VİTAMİN A VE E DÜZEYLERİ

HİDATİK KİSTLİ ORGAN	ÖRNEK SAYISI (n)	β -KAROTEN ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	VİTAMİN A ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	VİTAMİN E ($\mu\text{g}/\text{dl}$)
KARACİĞER	8	43.40 \pm 2.96 ^a	16.65 \pm 2.73 ^a	165 \pm 40 ^a
AKCİĞER	12	42.95 \pm 5.29 ^b	16.78 \pm 3.34 ^a	166 \pm 34 ^a

a,b: p>0.05; c,d: p>0.05; e,f: p>0.05

TABLO: II. SIĞIR HİDATİK KİST SIVISINDA β -KAROTEN, VİTAMİN A VE E DÜZEYLERİ

HİDATİK KİSTLİ ORGAN	ÖRNEK SAYISI (n)	β -KAROTEN ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	VİTAMİN A ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	VİTAMİN E ($\mu\text{g}/\text{dl}$)
KARACİĞER	7	39.62 \pm 2.15 ^a	35.39 \pm 1.33 ^a	226 \pm 22 ^a
AKCİĞER	5	40.18 \pm 1.42 ^b	35.74 \pm 2.37 ^a	225 \pm 17 ^a

a,b: p>0.05; c,d: p>0.05; e,f: p>0.05

TABLO:III. İNSAN, KOYUN VE SIĞIR HİDATİK KİST SIVILARINDA β -KAROTEN, VİTAMİN A VE E DÜZEYLERİ

KONAKÇI	HİDATİK KİSTLİ ORGAN	ÖRNEK SAYISI (n)	β -KAROTEN ($\mu\text{g/dl}$)	VİTAMİN A ($\mu\text{g/dl}$)	VİTAMİN E ($\mu\text{g/dl}$)
İNSAN	KARACİĞER	2	43.13 \pm 0.77 ^a	48.44 \pm 11.29 ^e	221 \pm 21 ^k
	KARACİĞER	8	43.40 \pm 2.96 ^b	16.65 \pm 2.73 ^a	165 \pm 40 ^l
KOYUN	AKCİĞER	12	42.95 \pm 5.29 ^c	16.78 \pm 3.34 ^b	166 \pm 34 ^m
	KARACİĞER	7	39.62 \pm 2.15 ^d	35.39 \pm 1.33 ^c	226 \pm 22 ⁿ
SIĞIR	KARACİĞER	5	40.18 \pm 1.42 ^e	35.74 \pm 2.37 ^d	225 \pm 17 ^o
	AKCİĞER				

İnsan, koyun ve siğir karaciğer hidatik kist sıvılarında β -karoten, vitamin A ve E düzeyleri için "Varyans Analizi" yapıldı. β -karoten, vitamin A ve E düzeylerinin dağılımları arasında fark vardır.

Koyun karaciğer ve akciğer hidatik kist sıvısı ile siğir karaciğer ve akciğer hidatik kist sıvısı β -karoten, vitamin A ve E düzeylerinin istatistiksel karşılaştırılması.

b,d: p<0.05; g,i: p<0.05; l,n: p<0.05; c,e: p>0.05; h,j: p<0.05; m,o: p<0.05

TABLO: IV. HİDATİK KİSTLİ KOYUNLARDA SERUM VE KİST SIVISI β -KAROTEN, VİTAMİN A VE VİTAMİN E DÜZEYLERİ

	ÖRNEK SAYISI (n)	β -KAROTEN ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	VİTAMİN A ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	VİTAMİN E ($\mu\text{g}/\text{dl}$)
KAN SERUMU	15	60.49 \pm 11.44 ^a	49.31 \pm 8.24 ^a	320 \pm 88 ^a
HİDATİK KİST SIVISI	KARACİĞER	43.40 \pm 2.96 ^b	16.65 \pm 2.73 ^c	165 \pm 40 ^b
	AKCİĞER	42.95 \pm 5.29 ^c	16.70 \pm 3.34 ^c	166 \pm 34 ^c

a,b: p<0.05; a,c: p<0.05; d,e: p<0.05; d,f: p<0.05; g,h: p<0.05; g,i: p<0.05

TABLO: V. SAĞLIKLI KONTROL VE HİDATİK KİSTLİ KOYUNLARDA SERUM β -KAROTEN, VİTAMİN A VE VİTAMİN E DÜZEYLERİ

GRUPLAR	ÖRNEK SAYISI (n)	β -KAROTEN ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	VİTAMİN A ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	VİTAMİN E ($\mu\text{g}/\text{dl}$)
SAĞLIKLI KONTROL GRUBU	15	53.41 \pm 11.26 ^a	60.24 \pm 8.62 ^a	221 \pm 23 ^a
HİDATİK KİSTLİ GRUP	15	60.49 \pm 11.44 ^b	49.31 \pm 8.24 ^a	320 \pm 88 ^a

a,b: p>0.05; c,d: p<0.05; e,f: p<0.05

TARTIŞMA

Dünyanın, önemli sağlık ve ekonomik sorunlarından biri olan paraziter hastalıklara karşı 1970'li yıllardan itibaren etkin kemoteropötik ilaçlar ve aşular geliştirmeye gayret edilmektedir. Bu çalışmaların başarılı olarak yürüyebilmesi ise paraziter canlıların moleküler biyokimyasal metabolizmalarının aydınlatılmasını gerektirmektedir .

Belirtmiş olduğumuz bu öneminden hareket edilerek, paraziter canlıların biyokimyasal yönden araştırıldığı, giriş ve literatür bilgilerdeki çalışmalara baktığımızda, paraziter canlılarda (özellikle larval dönemde) vitaminler konusu üzerinde fazla durulmadığı anlaşılmaktadır(Cheng, 1973; Barrett, 1981,1987).

Özellikle, bu araştırmanın konusunu teşkil eden hidatik kistlerde (kist sıvısı ve protoskoleks) vitaminlerin araştırılmamış olduğu dikkati çekmektedir(Barrett, 1982).

Koyunlarda oluşan hidatik kistler genel olarak fertil özellik taşıdığından, hastalığın yayılmasında koyun hidatik kistli (fertil) materyal(karaciğer ve akciğer) önem taşımaktadır. Özellikle bu hidatik kistler, canlı parazit larvalarını (protoskoleksler) içermektedir(Merdivenci ve Aydınlikoğlu, 1982; Bortoletti ve ark., 1990).

Hidatik kist sıvısı içersinde yaşamlarını sürdüren larvaların gelişmeleri için, konak canlıının birçok metabolitini kullandığı bildirilmektedir(Frayha ve Haddad, 1980; Çelik, 1985; Hurd, 1989; Çelik ve ark., 1989; Jansen ve ark.,1991).

Literatür bilgilerinde birçok parazitin, konak canlıının mevcut olan vitamin kaynağını, gelişmesi için kullandığı bildirilmiştir(Sani, 1980; Barrett, 1981).

Şayet bu larval parazitler içinde böyleyse, fertil hidatik kistlerin içerdiği protoskoleksler, infertil (larva içermeyen) kistlere göre daha çok vitamine gereksinimleri olacak ve buna bağlı olarakta, konak canlıının vitamin depolarını daha fazla kullanma ihtiyacı duyacaklardır. Bu bilgiler ışığında, hidatik kistli koyunların kan serumu β -karoten, vitamin A ve E düzeyleri ile sağlıklı koyunların vitamin düzeylerini gösteren Tablo V.'deki verilerimizi irdelenecek olursak, tabloda görüldüğü gibi sağlıklı koyunlarda kan β -karoten düzeyi hidatik kistli grubtan düşüktür($p>0.05$). Oysa vitamin A düzeyi ise hidatik kistli koyun grubunda yüksek çıkmıştır ($p<0.05$). Vitamin E düzeyi ise sağlıklı kontrol grubu ile hidatik kistli grub karşılaştırıldığında, hidatik kistli grupta yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.05$).

West ve arkadaşları (1989) ile Olson (1991) çeşitli parazitler enfeksiyonlarda konak kan serumu vitamin A düzeyinin düştüğünü belirtmişlerdir. Bu çalışmada ise fertil hidatik kistli koyunların kan vitamin A düzeyinin kontrol gruba göre düşük çıkması, bu araştırmacıların sonuçları ile paralellik göstermektedir. Parazitler canlılardaki vitamin A; Barrett'in (1981) diğer parazitler için belirttiği gibi, benzer bir amaçla, hidatik kistlerin germinal membranın doğurganlığı ve kist sıvısında bulunan larvaların (protoskoleksler) biyolojik fonksiyonları için gerekli olabilir. Bu görüşümüzü

fertil hidatik kist sıvısındaki (karaciğer ve akciğer) vitamin A düzeyinin, infertil hidatik kist sıvısından (karaciğer ve akciğer) düşük düzeyde çıkması da desteklemektedir. Bunun anlamı, larvaların ve doğurganlık özelliği son derece yüksek olan germinal membranın vitamin A'yı kullanmasından kaynaklanıyor olabilir.

Araştırmamızda; insan, koyun ve sığır hidatik kist sıvılarında ölçülen β -karoten değerleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (sırasıyla insan karaciğer hidatik kist sıvısı β -karoten değeri; 43.13 ± 0.77 $\mu\text{g}/\text{dl}$, koyun karaciğer hidatik kist sıvısı β -karoten değeri; 43.40 ± 2.96 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ve akciğer hidatik kist sıvısı β -karoten değeri; 42.95 ± 5.29 $\mu\text{g}/\text{dl}$, sığır karaciğer hidatik kist sıvısı β -karoten değeri; 39.62 ± 2.15 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ve akciğer hidatik kist sıvısı β -karoten değeri; 40.18 ± 1.42 $\mu\text{g}/\text{dl}$) (Tablo III.). Ancak sağlıklı kontrol grubunu oluşturan koyunların, kan β -karoten düzeyinin, hidatik kistli koyunların kan β -karoten düzeyinden düşük olduğu görülmüştür (Tablo: V). β -karoten düzeyleri arasındaki bu farklılık anlamlı çıkmasına karşın, rakamsal olarak çok farklı değildir (sağlıklı kontrol grubu koyunların kan β -karoten değeri; 53.41 ± 11.26 $\mu\text{g}/\text{dl}$, hidatik kistli grup koyunların kan β -karoten değeri; 60.49 ± 11.44 $\mu\text{g}/\text{dl}$). Fertil ve infertil hidatik kist sıvısında ölçülen β -karoten düzeyleri arasında anlamlı bir farkın görülmemesi, β -karotenin larvaların biyolojik fonksiyonlarıyla direkt bir ilişkisinin olmadığına işaret edebilir. Şayet β -karotenin larval parazitlerin metabolizmasıyla doğrudan bir ilişkisi olsaydı, fertil

ve infertil kist sıvısındaki düzeylerinin farklı olması gerekmezmiydi ?.

Belki de Schweigert ve arkadaşlarının (1986) ovaryumlarında belirttiği gibi, fertil hidatik kist sıvısında da β -karoten enzimatik bir yol ile vitamin A'ya dönüşebilir ve indirekt olarak larvalar tarafından metabolize edilebilir.

Vitamin E ile ilgili deney sonuçlarımıza baktığımızda, sağlıklı kontrol grubu kan serumu vitamin E düzeyinin (221 ± 23 $\mu\text{g/dl}$), fertil hidatik kistli grubun vitamin E düzeyinden (320 ± 88 $\mu\text{g/dl}$) düşük olduğu görülmektedir (tablo V.) ($p < 0.05$).

Deney sonuçlarına göre hidatik kistli koyunlarda kan vitamin A düzeyleri, sağlıklı kontrollerden düşükken, vitamin E düzeylerinin ise bunun tersine hasta grubunda (fertil hidatik kist) daha yüksek olması ilginçtir. Oysa fertil ve infertil hidatik kist sıvılarındaki vitamin E düzeylerine baktığımızda ise larvaları içeren hidatik kist sıvısındaki vitamin E düzeylerinin (Tablo III.) (koyun karaciğer kist sıvısında; 165 ± 40 $\mu\text{g/dl}$ ve akciğer kist sıvısında; 166 ± 34 $\mu\text{g/dl}$) ve infertil kist sıvısında (sığır karaciğer kist sıvısı; 226 ± 22 $\mu\text{g/dl}$ ve akciğer kist sıvısı; 225 ± 17 $\mu\text{g/dl}$) ölçülen vitamin E düzeylerinden düşük olduğu görülmektedir.

Figallova ve Prokopic'in (1988), Trichinella spiralis ile yaptıkları deneysel çalışmada, vitamin A ile B-kompleks grubu vitaminlerin ve vitamin E'nin bu parazit larvalarının konak canlıda (kaslar) gelişmesi üzerine olan etkilerini incelemişlerdir. Bu araştırma sonuçlarına göre B-kompleks grubu vitaminler ve vitamin E'nin, parazit larvalarının konak

canlının kas dokusunda sayısal olarak artmasına neden olduğunu bildirmişlerdir. Bulgularımızda görüldüğü gibi, fertil hidatik kistli koyunlarda kan vitamin E düzeyi sağlıklı kontrol grubundan yüksek çıkmıştır. Ancak fertil hidatik kist sıvısında ise infertil hidatik kist sıvısına göre vitamin E düzeyi düşüktür (Tablo III.). Bu sonuçlar bir bakıma germinal membranların ve larvaların üreme ve gelişmesi için vitamin E 'yi kullanabileceğini düşündürebilir. Fakat bunun doğru olabilmesi için fertil hidatik kistli koyunların kan serumu vitamin E düzeylerinin de sağlıklı kontrol grubu koyunlardan düşük çıkmasını gerektirmezmiydi?. Vitamin E ile fertil hidatik kistler ve larvalar arasındaki ilişkinin daha ileri çalışmalar ile aydınlatılması gerekmektedir.

Parazit larvalarında (protoskoleksler) koyun, insan (fertil) ve sığır (infertil) hidatik kistlerinde ve konakların kan düzeylerinde daha fazla örnekten elde edilecek verilerle, konunun incelenmesi yararlı olacaktır. Larval parazitlerin (protoskoleksler), özellikle vitamin E ile ilişkisinin açıklanabilmesi daha ileri (in vivo ve in vitro) biyokimyasal çalışmaların yapılmasını gerektirmektedir. Konuyla ilgili bundan sonraki yapacağımız araştırmalar bu yönde olacaktır.

ÖZET

FERTİL VE İNFERTİL HİDATİK KİSTLERDE (*Echinococcus granulosus*) β -KAROTEN, VİTAMİN A VE E DÜZEYLERİ

Echinococcus granulosus'un larval evresi olan hidatik kist Türkiye'nin de aralarında yer aldığı birçok Dünya ülkesinin önemli bir paraziter hastalığıdır.

Bu araştırma ile hidatik kistli 2 insan (2 karaciğer hidatik kisti; fertil), 15 koyun (8 karaciğer hidatik kisti ve 12 akciğer hidatik kisti; fertil) ve 7 sığırın (7 karaciğer hidatik kisti ve 5 akciğer hidatik kisti; infertil) kist sıvıları(kaya suyu) ile hidatik kistli koyunların kan serumlarında β -karoten, vitamin A ve E düzeyleri ölçüldü. Ayrıca 15 sağlıklı koyunun (kontrol grubu) kan serumu β -karoten, vitamin A ve E düzeylerine bakıldı.

Sağlıklı koyunların ve hidatik kistli koyunların kan vitamin düzeyleri ile fertil ve infertil kist sıvısı vitamin düzeyleri birbirleriyle karşılaştırıldı.

Hidatik kistli koyunların kan vitamin değerleri (β -karoten; 60.49 ± 11.44 $\mu\text{g/dl}$, vitamin A; 49.31 ± 8.24 $\mu\text{g/dl}$ ve vitamin E; 320 ± 88 $\mu\text{g/dl}$) ve kontrol koyunların kan değerleri (β -karoten; 53.41 ± 11.26 $\mu\text{g/dl}$, vitamin A; 60.24 ± 8.62 $\mu\text{g/dl}$ ve vitamin E; 221 ± 23 $\mu\text{g/dl}$) ile karşılaştırıldığında, aralarındaki farkın anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.05$).

Hidatik kistli koyunların kan serumu ile hidatik kist

(karaciğer ve akciğer) sıvısında bulunan vitaminlerin düzeyleri karşılaştırıldığında, kist sıvısında bulunan β -karotenin 0.33 katı, vitamin A'nın 3 katı ve vitamin E'nin 2 katı kan serumundan daha az düzeyde olduğu görüldü.

Fertil hidatik kist sıvısında vitamin A ve E'nin, infertil hidatik kist sıvısından düşük oluşu; fertil hidatik kistlerde germinal membranın tomurcuklanması ile larvaların (protoskoleksler) gelişimi için vitamin A ve E'nin gerekli olabileceğini düşündürmektedir.



SUMMARY

β -CAROTENE, VITAMIN A AND E LEVELS OF FERTILE AND INFERTILE (Echinococcus granulosus) HYDATID CYSTS

Hydatid cysts is one of the most important parasitic zoonose throughout the world and is a larval stage of Echinococcus granulosus .

The values of β -carotene, vitamin A and E were measured in the hydatid cyst fluids (fertile 2 liver human, fertile 8 liver and 12 lungs of sheep,infertile 7 liver and 5 lungs of bovine) 15 sheep blood sera with hydatid disease and blood sera of 15 healty control.

The values of β -carotene, vitamin A and E were found in sera of sheep with hydatid disease (60.49 ± 11.44 $\mu\text{g/dl}$, 49.31 ± 8.24 $\mu\text{g/dl}$ and 320 ± 88 $\mu\text{g/dl}$) and healty control group(53.41 ± 11.26 $\mu\text{g/dl}$, 60.24 ± 8.62 and 221 ± 23 $\mu\text{g/dl}$) respectively. When we compared the vitamin levels (β -carotene, vitamin A and E) in sera of infected animals, in control group and in cyst fluids of fertile and infertile hydatid cyst. There was significant difference between groups mentioned above ($p < 0.05$).

β -carotene, vitamin A and E levels in cyst fluid (liver and lung) were found 0.33, 3 and 2 times lower than in sera of infected sheep respectively.

Levels of vitamin A and E in fertile cyst fluid are lower than those in infertile hydatid cyst fluids. Therefore, it can be concluded that vitamin A and E may be necessary for burgeoning of germinal membrane in fertile hidatid cyst and for development of larvas (protoscolexes).

KAYNAKLAR

1. Agosin, M., Brand, T.V., Rivera, G.F. and McMahon, P., Studies on the metabolism of *Echinococcus granulosus* I. general chemical composition and respiratory reactions. Exp.Parasitol., 6, 37-51, 1957.
2. Agosin, M., Studies on the metabolism of *E. granulosus* II. some observations on the carbohydrate metabolism of hydatid cyst scoleces. Exp.Parasitol., 6, 586-593, 1957.
3. Barret, J., Biochemistry of parasitic helminths. Macmillan Publishers Ltd., London, 65-250, 1981.
4. Barret, J., Lipid metabolism. Biology of the Eucestoda, London, Academic Press, 2, 391-415, 1983.
5. Barret, J., Developmental aspects of metabolism in parasites. Int.J.Parasitol., 17, 105-110, 1987.
6. Blomhoff, R., Green, M.H., and Norum, K.R., Vitamin A: Physiological and biochemical processing. Annu.Rev.-Nutr., 12, 37-57, 1992.
7. Bortoletti, G., Gabriele, F., Seu, V., and Palmas, C., Epidemiology of hydatid disease in sardinia: A study of fertility of cysts in sheep. J.Helminthol., 64, 212-216, 1990.
8. Carr, F.H., and Price, E.A., Colour reactions attributed to vitamin A. J.Biochem., 20, 497-498, 1926.
9. Cheng, T.C., General parasitology. New York Academic Press 510-515, 1973.
10. Clark, H.W., D.M., D.J., Sees, K.L., O.D., Nathan, J.A., D.M., Clinical and legal aspects of nonphysician pres-

- cription of vitamins, amino acids and other nutritional supplements. J.Physicoactive Drugs, 20(3), Jul-Sep, 1988
- 11.Cmelik, S., A zur kenntnis der lipoide aus den system membranen von taenia Echinococcus. II.Physiol.Chem. , 289, 78-89, 1952.
- 12.Coltorti, E.A., and Varela-Diaz, V.M., IgG levels and specificity in hydatid cysts fluid. The J.Parasitol., 58, 753-765, 1972.
- 13.Coltorti, E.A., and Varela-Diaz, V.M., E.granulosus: Penetration of macromolecules and their localization on the parasite membranes of cysts. Exp.Parasitol., 35, 225-231, 1974.
- 14.Çelik, C., E.granulosus hidatik kistlerinde üre ve primidin biyosentezi üzerine araştırmalar. Fırat Üni.Sağl. Bil.Enst.(doktora tezi), 1985.
- 15.Çelik, C., E.granulosus hidatik kistlerinde üre biyosentezi. Doğa Tr.Vet.ve Hay.D.C., 10, 2-6, 1986.
- 16.Çelik, C., Şahinoğlu, H., Alvur, M., İnsan hidatik kist sıvısının (E.granulosus) biyokimyasal kompozisyonu. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma Dergisi, 7, 4-7, 1989.
- 17.Devlin, T.M., (Ed.), Textbook of Biochemistry with clinical cerrelations. 1115-1144, 1992.
- 18.Diamond, L.S., and Cunnick, C.C., A serum free, partly defined medium, PDM-805, for axenic cultivation of Entamoeba histolytica schandinn, 1903 and other Entamoeba. J.Protozool., 38(3), 211-216, May-Jun, 1991.

19. Eckert, J., Gemmel, M.A., Soulsby, E.J.I., and Matya, Z. (coord.), FAO animal production and health paper. Echinococcosis/Hydatidosis. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Rome, 1982.
20. Englund, P.T., and Sher, A., Hydatid disease and Trichinosis. The Biology of Parasitism., Alan, R., Liss, inc, New York, 9, 27-32, 1988.
21. Figallovo, V., and Prokopic, J., Effect of vitamins on *Trichinella spiralis* Owen, 1835 infection in mice. Folia Parasitologica., 35, 157-163, 1988.
22. Frayha, G.J., Lawlor, W.K., and Dajani, R.M., Echinococcus granulosus in Albino mice: Effect of host sex and sex hormones on the growth of hydatid cyst. Exp. Parasitol., 29, 255-262, 1971.
23. Frayha, G.J., Synthesis of certain cholesterol precursors by hydatid protoscolices of *E. granulosus* and cysticerci of *Taenia hydatigena*. Comp. Biochem. Physiol., 49B, 93-98, 1974.
24. Frayha, G.J., and Haddad, R., Comparative chemical composition of protoscolices and hydatid cyst fluid of *E. granulosus* (cestoda). Int. J. for Parasitol., 10, 359-364, 1980.
25. Freed, M., Methods of vitamin assays. The association of vitamin chemists inc., London, 1966.
26. Fujikawa, M., Kamitani, T., Tanru, I.S., Yamazaki, K., and Hamazaki, T., Antimalarial effects of purified and α -tocopherol-fortified n-3 polyunsaturated fatty acids.

J.Nutr.Biochem., 4, march, 1993.

27. Goodchild, C.G., and Kagan, I.G., Comparison of proteins in hidatid fluid and serum by means of elektroforesis. The J.Parasitol., 47, 174-180, 1961.
28. Güler, A.H., Mert, N., Pekşen, U., Özkan, K., Kist hidatik sıvılarının biyokimyasal içeriği II. metabolitler. Uludağ Üniv.Vet.Fak.Der., Sayı:1,2,3, Cilt:10,11, 1991.
29. Hennig, A., Marckwardt, E., and Richter, G., A relation between vitamin E supply and the fertility of laying hens. Arch.Tierernahr., 36 (6): 519-529, Jun, 1986.
30. Hurd, H., E.granulosus: a comparison of free amino acid concentration in hydatid fluid from primary and secondary cysts and host plasma. Parasitology., 98, 135-143, 1989.
31. Jansen, D., Rueda, M., De Rycke, P.H., and Osuana, A., Host parasite relationship in hydatidosis: comparative analysis of hydatid cyst fluid and sheep serum. Belg. J.Zool., 121 (2), 179-191, 1991.
32. Klejian, A., Schinazi, L.A., and Schwabe, C.W., Host-parasite relationships in Echinococcosis V. histochemical observations on E.granulosus. The J.Parasitol., 47, 181-188, 1961.
33. Klejian, A., Sauer, K., and Schwabe, C.W., Host-parasite relationship in Echinococcosis VIII. infrared spectra and chemical composition of the hydatid cyst. Exp.Parasitol., 12, 377-392, 1962.
34. Lemaire, G., and Ribere, R., Sur la composition chimique

- du liquide hydatique. Compt.Rend.Soc.Biol., 188, 1578-1579, 1935.
35. Macpherson, C.N.L., and McManus, D.P., A comparative study of *E. granulosus* from human and animal hosts in Kenya using isoelectric focusing and isoenzyme analysis. Int. J. Parasitol., 12, (6), 515-521, 1982.
36. Matossian, R.M., Alami, S.Y., Salti, I., and Araj, G.F., Serum immunoglobulin levels in human hydatidosis. Int. J. Parasitol., 6, 367-371, 1976.
37. Mazzacco, P., Composition de liquid hydatique. Comp.Rend. Soc.Biol., 88, 342-343, 1923.
38. McManus, D.P., A biochemical study of adult and cystic stages of *E. granulosus* of human and animal origin from Kenya. J. Helminthol., 55, 21-27, 1981.
39. McManus, D.P., and Smyth, J.D., Intermediary carbohydrate metabolism in protoscoleces of *E. granulosus* (horse and sheep strains) and *E. multilocularis*. Parasitology., 84, 351-366, 1982.
40. Merdivenci, A., ve İçli, N., Türkiye'de Hidatidozun epidemiyolojisi ve epizoolojisi. Cerr.Tıp F.Der., 3, 382-387, 1972.
41. Merdivenci, A., Türkiye'de hidatik kist hastalığı. Ist. Üniv.Cerr.Tıp F. Yayınları., 38-44, İstanbul, 1976.
42. Merdivenci, A., ve Aydınlikoğlu, K., Hidatidoz (hidatik kist hastalığı). Ist.Ünv.Cerr.Tıp F.Yayınları., No.97, İstanbul, 1982.
43. Mert, N., Güler, A.H., Günşen, U., ve Müftüoğlu, A., Kist

hidatik sıvılarının biyokimyasal içeriği I.enzimler.

Uludağ Ün.vet.F.Der., Sayı:1,2,3, Cilt:10, 1991.

- 44.Mert, N., ve Güler, A.H., Kist hidatik sıvılarının biyokimyasal içeriği III.elektrolitler., Uludağ Ün.vet.F.Der., Sayı:1,2,3, Cilt:10, 1991.
- 45.Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A.and Rodwel, V.W., Harper's Biochemistry., 547-562, 1991.
- 46.Olson, J.A., Handbook of vitamins: Vitamin A. Lawrence J. Machlin (ed.), 1991.
- 47.Özen, N., Çelik, C., Özkan, K., Malazgirt, Z., Isimer, A. ve Sayal, A., Trace elements in hydatid disease. J.Trace.Elem.Electrolytes Health Dis., 6, 67-70, 1992.
- 48.Özpınar, H., Şenel, H.S., Özpınar, A., ve Çekgöl, E., İneklerde döl verimi ile serum β -karoten, vitamin A ve E düzeyleri arasındaki ilişkiler. Doğa Tr.Vet. ve Hay.D., 13, 3-8, 1989.
- 49.Packer, C., and Landvik, S., Vitamin E in biological systems. Antioxidants in Therapy and Preventive Medicine., Plenum press, New York, 1990.
- 50.Penn, N.D., Purkins, L., Kelleher, J., Heatley, R.V., Mascie-Taylor, B.H., and Belfield, P.W., The effect of dietary supplementation with vitamins A,C and E on cell mediated immune function in elderly long-stay patients: A randomized controlled trial. Age and Ageing., 20, 169-174, 1991.
- 51.Putmen, M.E., and Comben., N., Vitamin E. Veterinary Record., 121, 541-545, 1976.

52. Qualife, M.L., Scrimshaw, N.S., and Lowry, O.H., A micro-method for assay of total tocopherols in blood and serum. J.Biol.Chem., 180, 1229, 1949.
53. Ross, A.C., Retinoids: Cellular metabolism and activation J.Nutr., 123, 344-346, 1993.
54. Saito, M., Nakatsugawa, K., Oh-Hashi, A., Nishimuta, M, and Kodama, N., Comparison of vitamin E levels in human plasma, red blood cells and platelets following varying intakes of vitamin E. J.Clin.Biochem.Nutr., 12, 59-68, 1992.
55. Sani, B.P., Parasite retinoid-binding proteins. Proc.Natl. Acad.Sci.,U.S.A, 71, 6211, 1980.
56. Sani, B.P., Vaid, A., Compley, J.C., and Montgomery, J.A. Novel retinoid-binding proteins from flarial parasites. Biochem.J., Dec., 232(2), 577-583, 1985.
57. Sani, B.P., and Vaid, A., Specific interaction of ivermectin with retinol-binding protein from flarial parasites. Biochem.J., Feb, 249(3), 929-932, 1988.
58. Schweigert, F.J., Lutterbach, A., Rambeck, W.A., and Zucker, H., Vitamin A and β -carotene concentrations in bovine follicular fluid in relationship to follicle size. J.Vet.Med., 33(A), 360-364, 1986.
59. Schweigert, F.J., and Zucker, H., Concentrations of β -caroten, vitamin A and E in individual bovine follicles of different quality. J.Reprod.Fertility., (in press), 1988
60. Sheriff, D.S., El Fakhri, M., and Kidwai, S.A., Lipids in hydatid fluid collected from lungs and livers of she-

- ep and man. J.Helminthol., 63, 266-268, 1989.
- 61.Smith, S.H., Vitamins: In ducks physiology of domestic animals. Ithaca and London, 8.th.ed.(Sewenson, M.J.), Comstock Publishing Ass., 633-659, 1970.
- 62.Snell, E.E., Microorganisms in vitamin and biofactor research. J.Nutr.Sci.Vitaminol., Tokyo, 34-39, 1992.
- 63.Soliman, M.K., Soliman, F.A. and Mikkawy, F.M., Vitamin A and E levels in the serum of sheep during the various reproductive conditions. Indian Vet.J., 51, 9/10, 601-609, 1974.
- 64.Succari, M., Garric, B., Ponteziere, C., Miocque, M. and Cals, M.J., Influence of sex and age on vitamin A and E status. Age and Ageing, 20, 413-416, 1991.
- 65.Sümbüloğlu, K. ve Sümbüloğlu, V., Biyoistatistik, Hatib-oğlu Yayınevi, 3.Baskı, Ankara, 1990.
- 66.Thurnham, D.I., Kwiatkowsky, D., Hill, A.V.S. and Greenwood, B.M., The influence of malaria on plasma retinol. Trans.R.Soc.Trop.Med and Hyg., 83, 721-723, 1989.
- 67.Todorov, T., Vutova, K., Mechkov, G., Georgiev, P., Petkov, D., Tonchev, Z. and Nedelkov, G., Chemotherapy of human cystic Echinococcosis: Comparative efficacy of mebendazole and albandazole. Annals of Tropical Medicine and Parasitology, 86 (1), 59-66, 1992a.
- 68.Todorov, T., Vutova, K., Mechkov, G., Tonchev, Z., Georgiev, P., and Lazarova, I., Experience in the chemotherapy of severe, in operable Echinococcosis in man. Infection, 1, 20, 1992b.

69. Vandamme, E.J., Microbial production of vitamins and bio-factorus: An overview. J.Nutr.Sci.Vitaminol., Tokyo, 224-227, 1992.
70. Varela-Diaz, V.M., and Coltorti, E.A., The presence of host immunoglobulins and hydatid cyst membranes. The J. Parasitol., 59, 484-488, 1973.
71. Varela-Diaz, V.M., and Torres, J.M., Antigenic characterization of E.granulosus cysts. Boll.Ist.Sieroter.Milaneese, Argentina, 56, 4-6, 1977.
72. West, K.P., Howard, G.R., and Sommer, A., Vitamin A and infection: Public health implications. Annu.Rev.Nutr., 9, 63-86, 1989.
73. Wilson, R.L., Free radical-induced biological damage and the critical roles of vitamin A, C, D, E and copper, iron, selenium and zinc. J.Nutr.Sci.Vitaminol., Tokyo, 541-544, 1992.
74. Wolf, G., Multiple functions of vitamin A. Physiol.Rev., 64, 3, July, 1984.

ÖZGEÇMİŞ

1965 yılında Samsun'un Terme ilçesi Kocaman kasabasında doğdum. 1976 yılında ilkokul, 1979 yılında ortaokul ve 1983 yılında da lise öğrenimimi tamamladım. 1985 yılında Ondokuz mayıs Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'ne kayıt yaptırdım. 1989 yılında aynı bölümden mezun oldum. Eylül 1990'da Ondokuz mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünde (Biyokimya Anabilim Dalı) yüksek lisans yapmaya başladım. Şubat 1992 tarihinden itibaren ise adı geçen Enstitünün kadrolu araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.