

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi
Başkanlığı

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi

Cilt:48–No:2
(1991)

TURKISH BULLETION OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY
REVUE TURQUE D'HYGIENE ET DE BIOLOGIE EXPERIMENTALE
TÜRKISCHE ZEITSCHRIFT FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE
BIOLOGIE

TÜRK HIJ.DEN.BIYOL.DERC.

Vol.48–No:2
(1991)

Alte planlaması ve Ana Çocuk Sağlığı Genel Müdürlüğü
Matbaası — ANKARA

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi

Sorumlu Yayın Yönetmeni: Kim.Yük.Müh. Mustafa ULUSOY-BAŞKAN V.

Teknik Yönetmen

Dr.Mehmet ÖZDEN

Yayın ve Dokümantasyon Müdürü

Yayın Kurulu

Editorial Board

Dr.Med.Vet.Melimet BOZKURT

Kim.Yük.Müh.Serpil ŞENELT

Farm.Ecz.Tambay TAŞKIN

Bak.Tülin TUNCER

Bak.Çiğdem ARTUK

ISSUED BY
PUBLIE PAR
HERAUSGEGEBEN VOM

REFİK SAYDAM HIFZISSIIHA MERKEZİ BAŞKANLIĞI
YAYIN VE DOKÜMANTASYON MÜDÜRLÜĞÜ
ANKARA

Mizanpaj : Nevzat IŞIK

Murat DUMAN

IBM Dizgi : Nesrin AYABAKAN

Senede iki defa çıkar

The Bulletin is issued twice a year.

Revue paraissent deux fois par an.

Die Zeitschrift erscheint zweimal jährlich.

YENİ YAZIM KURALLARI

1- Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, epidemiyoloji, kimya, mikrobiyoloji, immünoloji, farmakoloji, entomoloji, patoloji, fizyopatoloji ve benzeri bilim dalları ile halk sağlığını ilgilendiren çeşitli konular üzerinde yapılmış orjinal laboratuvar çalışmalarını ve bu konularla ilgili görüş ve gözlemleri yayınlar.

2- Yazılar beyaz kağıda, solda 3 cm boşluk bırakılarak ve 2 satır aralıklı olarak daktilo ile yazılarak TÜRKÇE ya da İNGİLİZCE üç kopya halinde gönderilmelidir.

3- Orjinal araştırmalar: Türkçe başlık, İngilizce başlık, Türkçe özet (50-100 kelime), İngilizce özet (50-100 kelime), Giriş (en fazla 200 kelime), Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Kaynaklar bölümlerini içermelidir.

Eserin başlığı metne uygun, kısa ve açık olmalı, yazar ya da yazarların adı soyadı, başlık altına yazılarak, ünvan ve tam adresleri yıldızla işaretlenip dipnot olarak verilmelidir.

4- Kaynaklar: Metinde parantez içinde (örneğin (1) biçiminde) numaralandırılıp belirtilmeli, metin sonunda eser içinde verilmiş sırasına göre yazılmalıdır. Kaynak verişte şu özelliklere uyulmalıdır:

Kaynak bir makale ise: Yazarın soyadı, adının baş harfi, makalenin tam başlığı, Derginin adı (varsa uluslararası, kısaltmaları), Cilt No: sayı, başlangıç ve bitiş sayfa No. Yıl.

Kaynak bir kitap ise: Yazarın soyadı, adının baş harfi, kitabın adı (varsa editörü) Yayınlandığı yer, Yayınlayan, Yayın Yılı.

Kaynak kitaptan bir bölüm ise: Bölüm Yazarının soyadı, adının baş harfi, bölümün adı, bölümün alındığı kitabın adı, yayınlandığı yer, yayınlayan bölümün sayfa no yıl, varsa seri kaydı.

5- Şekil ve tablolar, çini mürekkebi ile aydınlatılmış kağıt ya da beyaz kuşe kağıda çizilmeli, resimler parlak fotoğraf kartına siyah-beyaz ve net 12 X 8 ebadında basılmış olmalıdır. Eserde kullanılan grafik ve fotoğraflar da şekil olarak isimlendirilip numaralandırılmalıdır. Şekil 13 X 18 cm. den daha büyük olmamalıdır. Şekil ve tabloların altında kısa açıklayıcı bir cümle veya başlık bulunmalıdır.

6- Kısa bildirimler: Üç sayfayı aşmayan, önemli sonuçları zaman kaybetmeden yayınlayan orjinal yazılardır. Kısa bildirimlerde özet yazılmaz.

7- Deleme yazılar: Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özet, yazar adı ve metnin sonunda yazılan kaynaklardan oluşur.

8- Çalışma herhangi bir kurum desteği ile gerçekleştirilmiş ise kurumun adı ilk sayfa altına yazılmalıdır. Örnek: Bu çalışmayı TÜBİTAK (Ankara) desteklemiştir (TAG-605).

9- Türkçe yazılarda Türkçe imla kurallarına uyulmalı, cümleler açık ve anlaşılır olmalıdır. Kısaltmalar uluslararası kabul edilen şekilde olmalıdır.

10- Dergide yayınlanan yazıların her türlü sorumluluğu yazarlarına aittir.

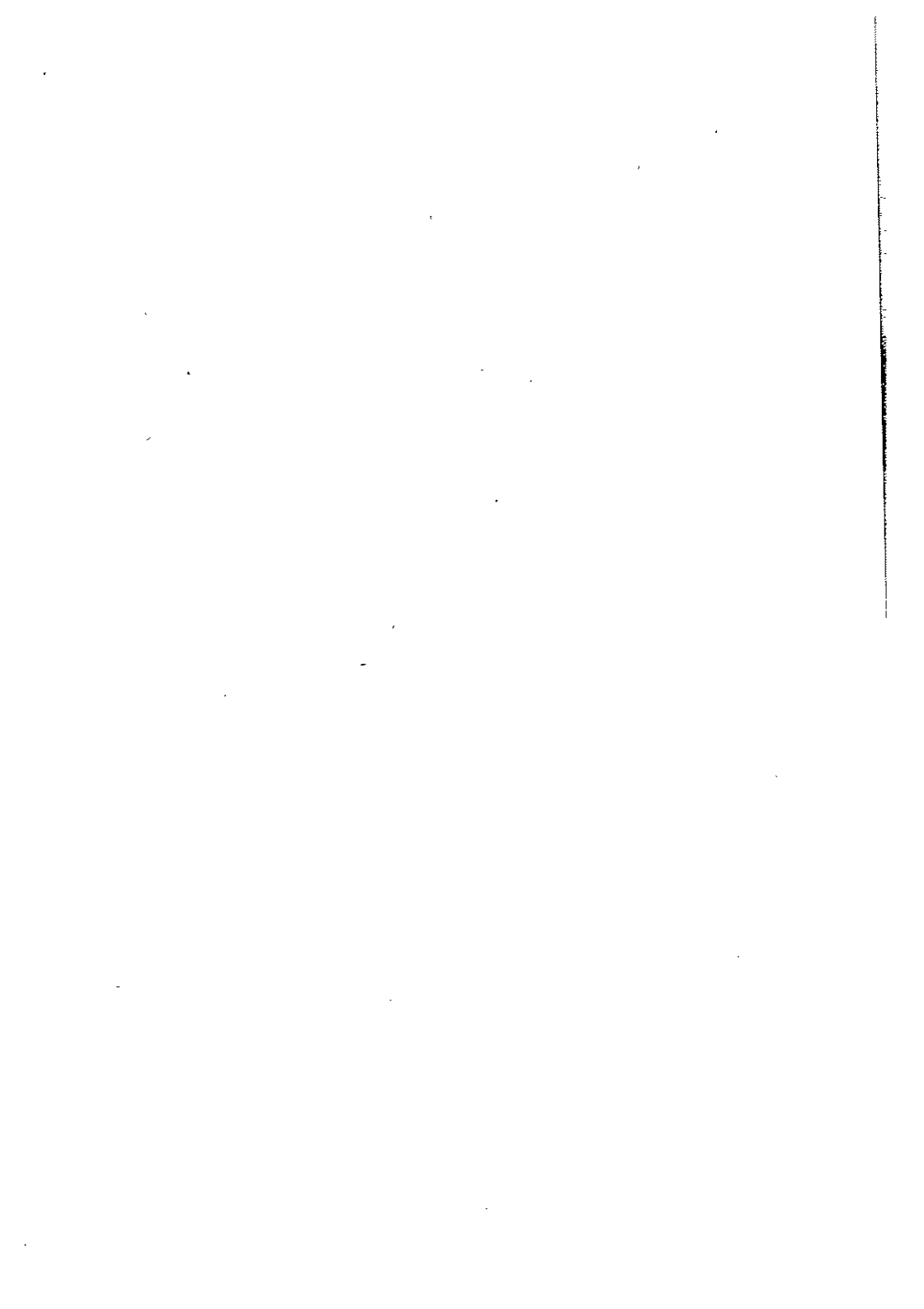
11- Yazılar yayın kurulunun uygun göreceği kişilerce denetlenir. Denetleyen ve denetlenen yazı sahiplerinin isimleri gizli tutulur.

12- Yayınlanmayan yazılar geri gönderilmez.

Yazılar aşağıdaki adrese gönderilmelidir.

Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı
Türk Hijyen Deneysel Biyoloji Dergisi
Yayın Dokümantasyon Müdürlüğü
ANKARA

YAYIN KURULU



İÇİNDEKİLER

SAYFA

- 1- Tülin TUNCER, Cahit BABÜR, Uğur ÇİFTÇİ
Süperfişiyel GAstirit Tanısı Konulan Olgularda *Campylobacter Pylori*
Araştırılması. 153
- 2- A.Tevfik CENGİZ, Mehmet KIYAN, Hasan KILIÇ, Haluk ATAÖĞLU
Üst Solunum Yolu İnfeksiyonu Bulunan Olguların Boğaz ve Burun Kültürlerinden
Üretilen Bakteriler ve Serum ASO,CRP-RHEUMA FACTOR Değerlerinin
İncelenmesi 161
- 3- Erdoğan BERKMAN
Ankara'da İzole Edilen *Shigella*'ların Epidemiyolojisi, Serotipleri ve Antibiyotiklere
Dirençlilikleri 171
- 4- Aziz HACİBEKTAŞOĞLU, Alaaddin PAHSA, Seyit SERBES, Altuğ BARUT
Pekcan DEMİRÜZ
Tetanoz Aşısı Yapılanlarda Tetanoz Antitoksin Düzeylerinin Araştırılması 181
- 5- Firdevs AKTAŞ, Nihal KARABİBER, Hasan KILIÇ
Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Salmonella* Suşlarında Antibiyotik
Duyarlılığı 191
- 6- Tahir AKBAY, Pekcan DEMİRÜZ, Sami SAYER, Metin HASDE, Çakır GÜNEY
Sağlık Meslek Lisesi Öğrencilerinde Beta Hemolitik Streptokok Yaygınlığının
Araştırılması. 199
- 7- Ömer KOCABEYOĞLU, Yalçın ÜZKAPTAN, Gürol EMEKDAŞ
Baş-Boyun Bölgesi Kansellilere Ait Serumlarda HSV-I ve EBVÇA İFAT
İgG Antikorları Dağılımı. 209
- 8- İlhan KERSE, Ömer KOCABEYOĞLU, Gürol EMEKDAŞ, Nevin YÜCEL
Erkek ve Kadın İnfertilite Olgularında Antisperin Antikor Sıklığı 217
- 9- H.Tanju BESLER, Meral AKSOY
Akut Miyokart Enfarktüsü Geçiren ve Eskiden Geçirmiş Hastalarda Serum Kalsiyum
Magnezyum, Bakır, Çinko ve Kan Lipit Düzeyleri 225
- 10- Güven URAZ, Neslihan GÜNDOĞAN
Beta-Laktamaz (+) ve Beta - Laktamaz (-) *Staphylococcus Tür*'lerinin Ampisilin
ve Sulbaktam-Ampisilin'e Duyarlılık Durumlarının Karşılaştırılması 231
- 11- Güven URAZ, Neslihan GÜNDOĞAN
Staphylococcus Tür'lerinin Beta-Laktamaz Enzim Aktivitelerinin Tayini, Vankomisin
ve Çeşitli Grupları Antibiyotiklere Karşı Duyarlılıklarının Karşılaştırılması. 239
- 12- Latife MAMIKOĞLU, İbrahim YILDIRIM
Mycobacterium Tuberculosis Suşlarının Bazı Antitüberküloz İlaçlara Karşı İn
Vitro Duyarlılığı 253

CONTENTS

- 1- Tülin TUNCER, Cahit BABUR, Uğur ÇİFTÇİ
Detecting Of *Campylobacter Pylori* In The Cases With The Daignosis Of
Superficial Gastritis. 153
- 2- A.Tevfik GENÇİZ, Mehmet KIYAN, Hasan KILIÇ, Haluk ATAOĞLU
Bacteria Isolated From Throat And Nose Of The Patients With Upper Respiratory
Infections And Evaluation Of ASO, CRP And Rheuma Factor 161
- 3- Erdoğan BERKMAN
The Concepts About The Epidemiology, Serotypes And Antibiotic Resistencies Of
1632 Shigellae Strains Isolated In 8 Years 171
- 4- Aziz HACIBEKTAŞOĞLU, Alaaddin PAHSA, Seyit SERBES, Altuğ BARUT,
Pekcan DEMİRÖZ
Detection Of Tetanus Antitoxin Rate In Those Who Have Been Tetanus
Vaccinated. 181
- 5- Firdevs AKTAŞ, Nihal KARABİBER, Hasan KILIÇ
Antibiotic Susceptibility Of Salmonellae Isolated From Various Samples 191
- 6- Tahir AKBAY, Pekcan DEMİRÖZ, Sami SAYER, Metin Hasde, Çakır GÜNEY
The Search For The Frequency Of Beta Hemolytic Streptococcus Infection
Among The Students Of Health Care High School 199
- 7- Ömer KOCABEYOĞLU, Yalçın ÖZKAPTAN, Gürol EMEKDAŞ
The Distribution Of IgG Antibody Against HSV-1 And Ebea In Sera From
Patients With Head And Neck Carcinoma 209
- 8- İlhan KERSE, Ömer KOCABEYOĞLU, Gürol EMEKDAŞ, Nevin YÜCEL
The Frequency Of Antisperm Antibodies In Infertile Males And Females 217
- 9- H.Tanju BESLER, Meral AKSOY
The Serum Levels Of Some Minerals And Lipids In The Healthy-People And With
Acute As Well As Old-Myocardial Infarction. 225
- 10- Güven URAZ, Neslihan GÜNDOĞAN
Comparison Of The Sensitivity Of Beta Lactamase (+) And Beta Lactamase (-)
Staphylococcus Strains To Ampicillin And Sulbactam Ampicillin 231
- 11- Güven URAZ, Neslihan GÜNDOĞAN
Determination Of B-Lactamase Activity In Staphylococcus Strains And Their
Sensitivity To Vancomycin And Antibiotics From Various Groups 239
- 12- Latife MAMIKOĞLU, İbrahim YILDIRIM
Susceptibility Of Mycobacterium Tuberculosis Strains To Various Antituberculosis
Drugs. 253

SÜPERFİSİYEL GASTRİT TANISI KONULAN OLGULARDA CAMPYLOBACTER PYLORI ARAŞTIRILMASI

Tülin TUNCER *

Cahit BABÜR **

Uğur ÇİFTÇİ ***

ÖZET

Bu çalışmada, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Mikrobiyoloji Bölümü laboratuvarında *Campylobacter pylori*'nin biyopsi materyalinden hazırlanan gram boyalı direkt preparatlardaki mikroskopik görüntüleri incelenmiş ve kültürleri yapılmıştır. Dispeptik yakınması olan ve endoskopi yöntemi ile süperfisiyel gastrit tanısı konulan 50 olgudan prepylorik antrumdan alınan biyopsi örneklerinde *Campylobacter pylori* prevalansını araştırdık.

Mikrobiyolojik yöntemlerden gram boyalı direkt preparatta % 84, kültürlerde % 64 *Campylobacter pylori* tespit edilmiş olup üreaz testinde % 92 pozitif sonuçlar bulunmuştur. Histopatolojik çalışmalarda bulgularımızı desteklemiştir.

DETECTING OF CAMPYLOBACTER PYLORI IN THE CASES WITH THE DAIGNOSIS OF SUPERFICIAL GASTRITIS

SUMMARY

In this study, mikroskopik images of *Campylobacter pylori* in direct preparations harvested from the biopsy material were examined and cultures of *Campylobacter pylori* were processed. We have investigated who have dyspeptic symptoms and the superficial gastritis diagnosed by endoscopic method, the prevalence of *Campylobacter pylori* which were detected in biopsy samples taken from prepyloric antrum, in 50 cases.

In microbiological methods such as gram-dyed direct preparations and cultures, *Campylobacter pylori* was detected in 84 % and 64 % of cases, respectively, and 92 % of cases was found to be positive in urease test. Histopathologic studies confirmed our findings.

* Refik Saydam Hıfz.Merkezi Başkanlığı Salgın Hast.Araşt.Müdürlüğü, Bakt.

** Refik Saydam Hıfz.Merkezi Başkanlığı Salgın Hast.Araşt.Müd.Uzmanı, Bakt.

*** Düzen Laboratuvarı, Dr.

GİRİŞ

Campylobacter'lerin gastrointestinal kanalın bazı hastalıklarında rolü olabileceği yıllardan beri bilinmektedir. Son zamanlarda Campylobacter pylori adı verilen mikroorganizma gastritis ve peptik ülserde etiyolojik faktörlerden biri olarak öne sürülmüştür.

1983 de Warren ve Marshall'ın Campylobacter pylori'yi izole etmelerinden sonra, dünyanın birçok merkezinde yeni bakterinin kimliği hakkındaki çalışmalar hızlanmış (15, 21).

C.pylori, spiral veya S şeklinde bir bakteridir (12, 13, 20). Scanning elektron mikroskop çalışmaları, bakterinin 0.5 - 2.5 mikrometre boyutlarında olup, unipolar 4 - 6 adet flagellası bulunduğunu göstermiştir.

Flagellaların ucunda diğer Campylobacter'lerde bulunmayan yumru şeklinde bir oluşum mevcuttur (13) C.pylori gram (-), mikroaerofilik, oksidaz (+) ve katalaz (+) bir bakteridir (13). Bakteri yüksek üreaz aktivitesine sahiptir (Proteus vulgaris'ten 1.000 kat fazla (17). En iyi 37° C de nemli ortamda, beyin kalp infüzyon agarda ürer (4, 5, 6). Bakteri katı besiyerinde 3-4 günde 1 mm çapında şeffaf, yuvarlak "S" tipi koloniler oluşturur. Kanlı besiyerlerindeki koloniler zayıf ve geç (5-6 günde) hemoliz gösterir (13). Kültürde karakteristik spiral şekli kaybolma eğilimindedir. Bakteri eski kültürlerde kokoid görünüm alır (13).

C.pylori'nin gastroduodenal mukozaya özel bir affinitesi vardır. Bakteri son derece kıvrılabilir bir yapıda ve aşırı viskoz konsantrasyonlarda "tirbuşon" şeklinde hareket etme özelliğine sahiptir (18-20). Bakteri, predominant olarak gastrik epitel hücrelerinin intersellüler bileşkelerinde mikrovillus'larda E.coli'nin adersan pedestal (yapışma ayakçık) lerine benzeyen organelleri ile tutunmuş olarak gösterilmiştir (2, 7, 20).

Steer ve arkadaşları, potansiyel kemotoksinler ile üre, hemin gibi üreme faktörlerinin parasellüler yol ile gastrik epitele geçtiğini göstermişlerdir. Bu, bakterinin gastrik epitel hücrelerinin intersellüler bileşkelerine olan affinitesini açıklar. Bakteri, üre hemin gibi üreme faktörlerinin varlığında üreaz ve hemolizin enzimleri meydana getirir (13, 17, 18).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmadaki hastalar, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesinde Süperfisiyel gastrit tanısı olan hastalardan seçilmiş ve örnekler 50 hastadan alınmıştır. Hastaların 17 adedinde kontrol amacıyla 2. kez, 3 adedinde 3. kez örnek alınmış ve üzerinde çalışılmıştır.

Endoskopik incelemesinde gastrit görülen 50 olguda Campylobacter pylori prevalansı araştırıldı. Dispeptik yakınmaları olan fakat endoskopik olarak malign bir hastalığı, peptik ülseri ve gastriti saptanmayan 10 olgu ise kontrol grubu olarak seçildi.

YÖNTEM

Önceden biyopsi örneği alınmak üzere gün verilen hastaların biyopsi materyallerinin kültür ve boyalı preparatlarını hazırlamak üzere tüm araç ve gereçler biyopsi odasında hazır bulunduruldu.

Her hastadan endoskopi muayenesini takiben alınan dört adet biyopsi materyalinden birincisi üreaz testi için derhal CLO plate'e aktarıldı. İkincisi ise histopatolojik inceleme için % 10 formalin ihtiva eden küçük şişelere alındı. Üreaz testi, olguların 50'sinde Hazell'in mikrotiter yöntemi (16) ile, 20 olguda ise bu yöntem ek olarak Marshall'ın CLO testi ile yapıldı. Üçüncü parça gram boyalı preparat yapmak üzere önce steril bistüri ve penset yardımı ile küçük parçalara bölündü ve özellikle mukuslu bölümlerden 2 adet lam üzerine sürüldü ve lamlar boyalı preparat hazırlamak üzere ayrıldı. Dördüncü parça ya derhal ekildi ya da ekime alınana kadar kısa bir süre transport mediyuma alındı. Bu parça steril bir petri kutusu içinde steril bistüri ve penset yardımı ile küçük parçalara bölündü ve bu parçalardan erimiş at kanı ve selektif ajanlar içeren Brain Heart Infusion Agar (BHIA) plağına eklemi yapıldı.

Ekilen plaklar derhal anaerobik jara yerleştirildi. Mikroaerofil ortamı sağlamak için jarın katalisti jardan çıkarıldı ve Oxoid Gas-pack BR 38 poşetlerinden birine 10 ml. su doldurularak jara yerleştirildi. Yeterli nem oranını temin etmek için, ıslak bir pamuk parçasının jarda yer alması sağlandı. Jarın kapağı sıkıca kapatılarak 37° C etüvde 5-6 gün süre ile enkübe edildi.

Bu enkübasyon süresi sonunda, üreme görülen plaklar koloni morfolojisi yönünden incelenerek, *Campylobacter* şüpheli koloniler seçilerek, identifikasyon için, gram preparat, katalaz, oksidaz, üreaz, hippurat hidroliz, nitrat redüksiyon ve Indol testleri yapıldı. Selektif BHIA'da üreyen kolonilerden kanlı agar, çikolata agar ve karbonhidrat fermentasyonu için glikoz, laktoz, maltoz, mannit, sakkaroz, adenitol ve arabinoz ihtiva eden karbonhidratlı besiyerlerine ekim yapıldı. Ekim yapılan petri kutuları ve tüpler derhal jara yerleştirildi. Aynı şartlarda enkübe edildi. Kanlı ve çikolata agarda az ve zayıf bir üreme gözlemlendi. Karbonhidrat fermentasyonu gözlenmedi. Selektif BHIA'da üreyen kolonilerden kanlı agara pasaj yapıldı ve 5 gün aerob atmosferde 37° C de enkübe edildi, üreme gözlenmedi.

Endoskopi esnasında alınan ve gram boyama için ayrılmış olan preparat alkol ile tespit edildi. Gram boyama yapıldı, preparatta ince, bükümlü, spiral, vibrio şeklinde veya "martı uçuşu" şeklinde morfoloji gösteren gram negatif bakteriler görüldüğünde direkt preparat pozitif olarak kaydedildi.

Campylobacter pylori kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar için Tablo I.deki diagnostik kriterler alındı.

TABLO-1: Campylobacter Pylori'nin Diagnostik Kriterleri

Gram boyama özelliği	-
Morfoloji	İnce, bükümlü, sipiral, vibrio
Hareket	+
Oksidaz	+
Katalaz	+
Üreaz	+
Hippurat hidroliz	+
Nitrat redüktaz	-
Karbonhidrat (Asit)	-
İndol	-
Aerob enkübasyonda üreme	-

BULGULAR

Endoskopik olarak süperfisiyel gastrit tanısı konulan 50 olgudan alınan örneklerin tümünde gram boyalı direkt preparat, C.pylori kültürü ve üreaz tetkikleri yapılmıştır. Bunlardan 45 tanesinde histopatolojik tetkik de yapılmıştır. Bu çalışmada, 50 olgunun 46'sında uygulanan her üç yöntemden en az birisi ile olmak üzere 46 (% 92) adet vakada C.pylori saptanmıştır.

Mikrobiyolojik yöntemlerden gram boyalı direkt preparatta 42/50 (% 84) kültürde 32/50 (% 64) pozitif netice elde edildi. Üreaz testinde ise 46/50 (% 92) pozitif sonuç alındı (Tablo 2).

Histopatolojik inceleme için alınan 45 biyopsi örneğinden kesitler hazırlanarak hematoxilen eozin, gerekli olgularda ek olarak PAS ile boyanarak 36'sında (% 82) C.pylori saptandığı rapor edilmiştir (Tablo 2).

TABLO-2: C.pylori'nin tanısında Kullanılan Yöntemlerin Pozitif Oranları.

Gram boyamada C.pylori görülen	Kültürde Üreme Olan	Üreaz Testi Pozitif olan	Histopatolojisi Pozitif Olan
42/50 (% 84)	32/50 (% 64)	46/50 (% 92)	36/45 (% 82)

C.pylori araştırılan 50 olgudan 20'sinde üreaz testi hem Hazeli'nin mikrotiter yöntemi, hem de Marshall'ın CLO testi ile yapıldı. 20 CLO testinden 19'u pozitif 1'i negatif sonuç verdi. İki test sonuçları arasında fark bulunamamıştır.

Dispeptik yakınmaları olan fakat endoskopisinde mide mukozası normal görülen 10 kişilik kontrol grubunda ise 6 olguda C.pylori saptandı. Kültürde üreme 5 olguda tespit edildi (Tablo 3).

TABLO-3: Kontrol Grubunda Pozitiflik Oranı

Gram Boyamada C.pylori Görülen	Kültür Pozitif Olan	Üreaz Testi Pozitif Olan
6/10 (% 60)	5/10 (% 50)	6/10 (% 60)

Kültür plaklarında elde edilen üreme, diagnostik kriterler esas alınarak incelen-
dikten sonra pasajları yapıp ayrı ayrı aerob ve mikroaerofilik koşullarda inkübe
edildiler. Aerobik kültürlerin hiçbirinde üreme olmadı. Mikroaerofilik kültürlerde
ise büyük çoğunlukta üreme sağlanamamış ancak üç tanesinde zayıf bir üreme elde
edilmiştir. Bu üç suşun antibiyotik duyarlılık testleri Kirby-Bauer yöntemi esas
alınarak yapıldı ve testin sonucunda C.pylori, penicillin'e, eritromisin'e, tetrasik-
lin'e, gentamisin'e, amikasin'e, kloramfenikol'a, sefalotin'e, rifamisin'e, suibaktam-
ampisililin'e, klavulonik asid-amoksisilin'e duyarlı, nalidiksik asid, vankomizin
ve trimethoprim-sulfametoksazole dirençli bulundu.

C.pylori saptanan olguların tedavi bitiminden en az 14 gün geçtikten sonra
17 olgunun kontrolleri yapıldı. 17 olgunun 11'inde C.pylori saptanamadı. 6 olgudan
3'ünde ise testler 3.kez yapılan kontrollerde de pozitif bulundu.

TARTIŞMA

C.pylori, gastrointestinal mukozada bulunması, aynı morfolojik yapı ve DNA
bazı çifti oranına sahip olması, katalaz ve oksidaz reaksiyonlarının pozitif olması,
glikozu metabolize edemeyişi, özel atmosferde üremesi nedeni ile Campylobacter
alesinin yeni bir üyesi olarak kabul edilmiştir. 1983'de Marshall ve arkadaşları,
C.pylori'nin non-ülser dispepsi, gastrit ve peptik ülser temelinde major bir etken
olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Goodwin ve Rollason, Dooley, Glanella ve arkadaşları C.pylori'nin hasara
uğramış mukozayı tutma eğilimi gösteren fırsatçı bir patojen olduğunu ileri sürmüş-
lerdir (4, 13). Cpylori ve gastrit ile gastrik mukozanın PNL infiltrasyonu arasında
yakın bir ilişki mevcuttur (13, 14). Bakterinin, gastrik (antral tip) epitele aderans
özelliği ve PNL'de intraselüller bulunuşu fırsatçı (non-patojen) bir bakteri olma-
dığını gösterir (13, 17, 20).

C.pylori gerçekten patojen bir bakteri ise lokal ve sistemik antikor cevabı
beklenebilir. Çeşitli serolojik tetkiklerle yapılan çalışmalarda, C.pylori(+) kişi-
lerin serumlarından kontrol grubuna göre yüksek titrelerde IgG ve IgA antikorları
saptanmıştır (15,20). Yapılan birçok çalışmada, histolojik olarak normal mide mu-
kozasına sahip kişilerde deneysel olarak C.pylori'ye bağlı gastrit meydana getiril-
miştir (2, 13). Özellikle genç populasyonu kapsayan çalışmalarda, sekonder gastrit
enflamasyonlu (gastroduodenal crohn hastalığı, lenfonodüler hiperplazi, drog ile

ilişkili gastrit) vakalarda *C.pylori* tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda *C.pylori*, primer antral gastrit ile ilişkili bulunmuştur (5, 11, 12, 19).

Çalışmamızda, endoskopik yöntemle süperfisiyel gastrit görülen 50 olguda, *Campylobacter pylori* prevalansını mikrobiyolojik yöntemlerden gram boyalı direkt preparat ve kültür, üreaz testi ayrıca 45 olguda histopatolojik yöntemle araştırdık. Mikrobiyolojik yöntemlerden gram boyalı direkt preparatta 42/50 (% 84), kültürde 32/50 (% 64) pozitif netice elde edildi. Üreaz testinde ise 46/50 (% 92) pozitif sonuç saptandı. Histopatolojik inceleme yapılan 45 olgunun 36'sında (% 82) *C.pylori* saptandığı rapor edilmiştir (Tablo 2).

Marshall ve Warren'in ortaklaşa çalışmasında, vakaların % 55'inde *C.pylori* tespit edilmiştir. Czinn ve arkadaşları, vakaların % 85'inde Jones ve arkadaşları vakaların % 75'inde, Drumm ve arkadaşları, vakaların % 86'sında Rathbone ve arkadaşları, kronik gastritli vakaların % 95.2'sinde *C.pylori* tespit etmişlerdir. Yardley ve Paull, 1648 mide biyopsisinin % 50'sinde bu mikroorganizmanın saptandığını bildirmektedirler (3). Rauws ve arkadaşları, prevalansı ülser olmayan dispeptik yakınmaları olan olgularda % 70, asemptomatik kontrol grubunda % 20 olarak bildirmektedir. Güney Finlandiya'da yapılan 179 olguluk çalışmada, *C.pylori*, normal antrum ve corpus mukozasında % 5 ve % 11, süperfisiyel gastritte % 71 ve % 91 oranlarında saptanmıştır. Chicagı'da üst gastrointestinal sistem yakınmaları olan 115 olguluk bir çalışmada *C.pylori* 20 yaşın altındaki grupta % 25,50 yaşın üstündeki grupta % 61 bulunmuştur (1). Denver'de asemptomatik 113 olguda, *C.pylori* 20-29 yaş grubunda % 10, 30-39 yaş grubunda % 27,40-49 yaş grubunda % 35,50-59 yaş grubunda % 38,60-69 yaş grubunda % 47,70'in üzerindekiilerde % 27 oranında saptanmıştır (10). Hollanda'da Sağlıklı tıp öğrencilerinde *C.pylori* % 24, üst gastrointestinal yakınmaları olan 50 olguda % 64 oranlarında saptanmıştır (9). Duodenal ülser'li olgularda ise, prevalans Fiocod tarafından % 90 olarak bildirilmiştir. Gastrik crezyonu olan sirozlu olgularda ise % 96 oranında bildirilmiştir.

DeneySEL çalışmalarda, histopatolojik olarak normal mide mukozasına sahip kişilerde *C.pylori* inokülasyonu ile gastrit meydana getirilmiştir (2, 11). Blzmut tuzları tedavisi uygulanarak bakterinin eradike edilmesi ile gastritin histolojik olarak iyileştiği görülmüştür (8,13,14,15).

Mikrobiyolojik yöntem titiz ve zaman alan bir çalışma gerektirmesine rağmen altın standart olma özelliği taşımaktadır. Histopatolojik değerlendirme ise bakterinin tespitine ek olarak doku histopatolojisininide bilginize sunmaktadır. Üreaz testi ise endoskopi laboratuvarında çabuk, kolay ve güvenilir yaklaşım sağlayabilecektir (16).

Kontrol grubunda 10 olgudan 6'sında *C.pylori* saptanması endoskopik yöntemle mide mukozasının değerlendirilmesinin hatalı olabileceğini, dispeptik yakınmaları olan olgularda biyopsi alınarak inceleme yapmanın daha doğru olacağını düşündürmektedir.

C.pylori saptanan ve tedavi programına alınan olgulardan 11/17'sinde bakterinin erken dönemde eradike edilmesi ve yakınmalarının geçmesi, süperfisyel gastritten başka patolojl saptanmayan, C.pylori pozitif olguların tedavisinde yeni bir yaklaşım sağlar mı ? ileride yapılacak prospektif çift kör çalışmalar bu konuya açıklık getirecektir.

KAYNAKLAR

- 1- Attar, B.Go.B., Kocka., Levendoğlu, F: The Incidence of Campylobacter Infection among patients of a GI—endoscopy unit In a metropolitan hospital. Gastroenterology, A 14: 94(5), 1988.
- 2- Axon, A.T.R.: Campylobacter pyloridis: What role In gastritis and peptic ulcers ? Brit.med.J.293:772, 1986.
- 3- Bartett, J.G.: Campylobacter pylori: Fact or fancy ? Gastroenterology, 94: 229—38, 1988.
- 4- Barthel, J.S., Westblom, U., Havey, A.D.: Gastritis and Campylobacter pylori In healthy, asemptomatic volunteers. Arch. Inter.Med. 148: 1149—1151, 1988.
- 5- Buck, G.E., Smlth, J.S.: Medium Supplemetatlon for growth of Campylobacter pyloridis. J.clin. Microb. 25: 597—599, 1987.
- 6- Buck, G.E., Gourley, W.K., Lee, W.K., Subramanyam, K., Latlmer, J.M., DiNuzzo, A.R.: Relatlon of Capmylobacter pyloridis to gastritis and peptic ulcer. J.Infec Dis, 153:664—669, 1986.
- 7- Buck, G.E.: Campylobacter pylori: New organism Involved In gastritis and possibly peptic ulcers. Labmedica, S: 25—28, 1988.
- 8- Coghlan, J.G., Humprles, H., Dooley, C., Keane, C., Gilligan, D., Mckenna, D., Sweeney.E.: Campylobacter pylori and recurrence of duodenal ulcers—A 12—month follow—up study. Lancet. 1: 1109—1111, 1987.
- 9- Cynthia, W.P., Appleman, M.D., Cohen, H., Valenzuela, J.E., Chandrasoma, P.laine, A.: Prevalance of Campylobacter pylori and associatlon with antral mucosal histology In subjects with or without uppur gastrointestinal symptoms. Dig.Dis.Sci. 33(6): 649—653, 1988.
- 10- Dooley, C., P.,Fitzgibbons, P., Cohen, H., Appleman, M.D., Perez, G.P., Blazer, M.J.: Prevalance and distribution of C.pylori in on asymptomatic populatlon. Gastroenterology, 94(5): A 102 1988.
- 11- Drumm.B., O'Brien, A., Cutz, E., Sherman.P.: Campylobacter pyloridis-associated primer gastritis In children. Pediatrics. 80:192—195,1987.
- 12- Drumm.B., Sherman, P., Cutz, E., Karmali, M.: Associatlon of Campylobacter pylori on the gastrik mucosa with antral gastritis In children. New Eng.J.Med.316:1557, 1987. 987.
- 13- Dooley, C.P., Cohen, H.: The clinical significance of Campylobacter pylori. Ann.Inter. Med. 108:70—79, 1988.

14. Graham, D.Y., Doyle, J., Evans, Jr., Lesley, C.A., Klein, P.D., Dolores, C.E., Opekun, A.R., Boutton, T.W.: *Campylobacter pylori* detected noninvasively by the C.urea breath test. *Lancet*, 1:1174-1177, 1987.
15. Goodwin, C.S., Blake, P., Blincow, E.: The minimum inhibitory and bactericidal concentrations of antibiotics and anti-ulcer agents against *Campylobacter pyloridis*. *J.Antimic. Chemother.* 17:309-314, 1986.
16. Hazell, S.L., Borody T.J., Gal, A.: *Campylobacter pyloridis* gastritis I: Detection of urease as a marker of bacterial colonization and gastritis *Am.J.Gastroenterol*, 82 (4): 292-6, 1987.
17. Hazell, S.L., Lee, A.: *Campylobacter pyloridis*, urease, hydrogen ion back diffusion and gastric ulcers. *Lancet*, 2:15-17, 1986.
18. Hazell, S.L., Lee, A., Brady, L., Hennessy, W.: *Campylobacter pyloridis* and gastritis: Association with intercellular spaces and adaptation to on environment of mucus as important factors in colonization of the gastric epithellum. *J.Infec.Dis.* 153: 658-663, 1986.
19. Hill, R., Pearman, J.Worthy, P., Caruso, V., Goodwin, S., Blincow, E.: *Campylobacter pyloridis* and gastritis in children. *Lancet*, 1:387, 1986.
20. Hernick, R.B: Peptic ulcer disease: A bacterial infection? *New Eng.J. Med*: 316-1598-1600, 1987.
21. Hul, W., Lam, S.H., Lul, J.: Chronic antral gastritis in duodenal ulcer. *Gastroenterology*, 91:1095-1101, 1986.

ÜST SOLUNUM YOLU İNFEKSİYONU BULUNAN OLGULARIN BOĞAZ VE BURUN KÜLTÜRLERİNDEN ÜRETİLEN BAKTERİLER VE SERUM ASO, CRP-RHEUMA FACTOR DEĞERLERİNİN İNCELENMESİ

A.Tevfik CENGİZ *

Mehmet KIYAN **
Haluk ATAÖĞLU **

Hasan KILIÇ **

ÖZET

Bu çalışmamızda akut veya kronik üst solunum yolu enfeksiyonu bulunan 100 olgu incelenmiştir (Erkek: 42, Kadın: 58). Bu olgulardan 82'sinde (% 82) boğaz ağrısı ve yanma, 82 olguda (% 82) beden ısısında yükselme, ve 76'sında (% 76) tonsillerde kızamık belirlenmiştir. Boğaz ve burun sürüntü örneklerinin bakteriyolojik kültürlerinde: 91 olguda normal boğaz florası ve 89 olguda normal nazal flora bakterileri üretilmiş, 12 olguda Staph. aureus, 7 olguda Beta hemolitik Streptococcus (A grubu: 4, B grubu: 1, D grubu: 2) ve 1 olguda Proteus elde edilmiştir. Bu olgularda serum ASO, CRP ve RF ölçümleri yapılmış ASO: 75 olguda negatif, 2 olguda 166 Todd Ü, 23 olguda 250-1250 Todd Ü, CRP: 63 olguda negatif ve 37 olguda pozitif bulunmuştur. RF ise 95 olguda negatif ve 5 olguda pozitif sonuç vermiştir. Bakteriyolojik ve serolojik bulgularımız karşılıklı olarak incelenmiş ve akut-kronik üst solunum yolu enfeksiyonlarındaki tanı değerleri tartışılmıştır.

BACTERIA ISOLATED FROM THROAT AND NOSE OF THE PATIENTS WITH UPPER RESPIRATORY INFECTIONS AND EVALUATION OF ASO, CRP AND RHEUMA FACTOR

SUMMARY

In this study 100 patients with acute or chronic upper respiratory tract infection were examined (42 men, 58 women). In 82 (% 82) of these patients throat pain and fever and again in 72 (% 72) patients hyperemia of the tonsils were found. The results of the swab cultures taken from the throat and nose of the patients are as follows: 91 normal throat flora, 89 normal nasal

-
- * Prof.Dr.A.Ü.Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı
** Yrd.Doç.Dr.: A.Ü.Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı.
** Bakteriyoloji Uzmanı: T.Yüksek İhtisas Hastanesi Bakteriyoloji Lab.

flora, 12 Staph. aureus, 7 B hemolitik Streptococcus (group A:4, group B:1, group D:2) and 1 Proteus. From the sera of these patients ASO: CRP and RF values were estimated. ASO values were found to be negative in 75 patients and in 2 patients 166. Todd U. and in 23 patients values found to be 250—1250 Todd U. CRP were positive in 37 and negative in 63. RF were positive in 5 and negative in 95 patients in the study group. Bacteriological and serological findings were evaluated and their diagnostic value were discussed.

GİRİŞ

Akut veya kronik üst solunum yolu infeksiyonlarının, toplum sağlığını ilgilendiren çok önemli yönleri bulunmaktadır. İş gücü ve ekonomik kayıplar yanında, poststreptokoksik önemli komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Çeşitli bakteriyel, mikotik veya viral etkenler üst solunum yollarında yerleşerek, akut veya kronik infeksiyonlar meydana getirmektedir. Bu olgularda serum Antistreptolysin O (ASO) ve C reactive protein (CRP) titreleri tanıya yardımcı olmakta, Rheuma factor (RF) ile daha geniş bilgilere ulaşılabilmektedir (14, 17, 19, 21, 31, 32).

Streptokok hemolizinerinden Streptolysin—O ısı ve asitlere dirençli oksijene duyarlı, antijenik özelliği olan bir protein olarak tanımlanmıştır. Streptokok infeksiyonları ile meydana gelen ASO antikorları, Streptolysin—O toksinini inhibe edebilmektedir. Streptokok infeksiyonlarının indirekt tanım yollarından birisi de, serum ASO ölçümüdür (2, 3, 14, 16, 17, 32). Bir akut faz proteini olan CRP, iltihabi ve nekrozla seyreden çeşitli olgularda, hastalığın aktivasyon dönemini belirlemektedir (14, 27, 30). Romatoid artritli olguların serumunda ve dokularında % 85—90 oranında bulunabilen hemaglutinasyon yapıcı RF, Waaler ve daha sonra Rose ile arkadaşları tarafından açıklanmıştır (14, 20, 33).

Biz de bu çalışmamızda akut veya kronik üst solunum yolu infeksiyonu bulgularını tesbit ederek, boğaz—burun bakteri florasını, serum ASO-CRP-RF varlığını araştırmayı, aralarındaki ilgiyi belirlemeyi düşündük.

GEREÇ ve YÖNTEM

Boğaz ağrısı, halsizlik, beden ısısında yükselme ve eklem ağrısı gibi sağlık sorunları ile akut veya kronik üst solunum yolu infeksiyonu tanısını alan 100 olgu incelenmiştir. Bu olguların klinik ve diğer bulguları belirlendikten sonra,

- a. Boğaz—burun sürüntü örneklerinden bakteriyolojik araştırma,
- b. Serum ASO, CRP ve RF ölçümleri yapılmıştır.

a. Bakteriyolojik identifikasyon : Kuru ve steril eküvyonlarla boğaz ifrazatı ve nazal akıntı örnekleri alınarak kanlı agar, Mac Concey agara aerop ve anaerop olarak kültür edilmiştir. Besiyerinde üreyen mikroorganizmaların koloni, boyanma, hareket, hemoliz, biyokimyasal ve enzimatik niteliklerine bakarak, bakteriyolojik

identifikasyona gidilmiştir (7, 8, 9, 10, 12, 13). Bu arada plazma koagülaz testi de uygulanmış ve beta hemolitik Streptococcus'ları gruplandırmak üzere AVISTrep Latex ağnutinasyon yöntemi uygulanmış, bu amaçla AVISTREP kitleri kullanılmıştır (24).

b. Serolojik Yöntemler:

1. ASO testi: Bunun için laboratorios—Knickerbocker S.A.E nin Reactivos Cromatest yöntemi ile ASLO—Latex test uygulanmıştır (23).

2. CRP testi: Hasta serumlarında CRP, Behring'in Rapitex—CRP yöntemi ile belirlenmiştir (4).

3. Romatoid faktör (RF) testi: Behringwerke firmasının reaktifleri kullanılarak, Latex Slide aglutination yöntemi ile RF aranmıştır (5, 6).

BULGULAR

Akut veya kronik üst solunum yolu infeksiyonu bulunan 100 olgu (erkek 42, kadın 58) incelenmiştir. Bu olgularda boğaz ağrısı, yanma, beden ısısında yükselme tonsiller hiperemi—hipertrofi bulguları alınmış ve Tablo-1 de gösterilmiştir.

TABLO-1: Akut veya kronik üst solunum yolu infeksiyonu bulunan olguların klinik ve fizik bulgularının dağılımı.

Semptom bulgular	Olgu Sayısı				Toplam
	Akut		Kronik		
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	
Boğazda ağrı-yanma	40	24	12	6	82
Ateş yükselmesi	38	26	8	10	82
Yutma güçlüğü	24	18	6	6	54
Tonsiller hiperemi	34	24	8	10	76
Tonsiller hipertrofi	30	22	8	6	66
Servikal lenfadenopati	34	20	6	8	68
Eklem ağrısı	20	12	10	10	52
Halsizlik-yorgunluk	42	24	14	10	90
iştahsızlık					

Sık tekrarlama, uzun süreli olma ve diğer klinik bulgu özelliğine bakarak çalışma grubumuz akut üst solunum yolu infeksiyonlu 68 olgu (erkek:26, kadın:42) ve kronik üst solunum yolu infeksiyonlu 32 olgu (erkek: 16 kadın:16) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

Bu olguların boğaz kültürlerinde ve nazal akıntı kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların dağılımı Tablo.2'de verilmiştir. Staphylococcus epidermidis, alfa hemolitik Streptococcus, Neisseria ve Streptococcus pneumoniae normal boğaz

florası bakterileri olarak değerlendirilmiştir. Staphylococcus epidermidis ve corynebacterium'larda nazal akıntı da normalde bulunabilen mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır.

TABLO-2: Boğaz sürüntü ve nazal akıntı kültürlerinde üretilen mikroorganizmaların dağılımı:

Mikroorganizma	Olgu Sayısı		Toplam
	Boğaz Kültürü	Burun Kültürü	
Normal boğaz flora bakterileri	91	-	91
Normal burun flora bakterileri	-	89	89
Staph. aureus	2	10	12
B hemolitik A grubu	4	-	4
Streptococcus B grubu	1	-	1
D grubu	2	-	2
Proteus	-	1	1
Toplam	100	100	200

Boğaz kültürlerinden 91 inde normal flora bakterileri elde edilmiş, 7'sinde beta hemolitik Streptococcus (A grubu:4, B grubu: 1 D grubu: 2) ve 2 sinde Staphylococcus aureus elde edilmiştir. Nazal akıntı kültürlerinden 89'unda normal flora bakterilerine rastlanmış ve 10 olguda Staph. aureus, 1 olguda proteus izolmanı yapılmıştır.

Serum ASO titre dağılımı tablo-3 de verilmiştir. ASO olguların 75'inde negatif ve 2 sinde 166 Todd ünitesi bulunmuştur. Bunların dışındaki 23 olguda ise 250-1250 Ü titre dağılımı belirlenmiştir.

TABLO-3: Akut ve kronik üst solunum yolu infeksiyonlu olgularda ASO titre dağılımı

ASO titresi (Todd ünitesi)	Olgu sayısı
Negatif	75
166	2
250	2
333	3
500	3
625	7
833	6
1250	2
Toplam	100

Serum CRP'si 63 olguda negatif ve 37 olguda pozitif bulunmuştur. RF ise 95 olguda negatif, ancak 5 olguda pozitif bulunmuştur.

Tablo.4'de ise ASO ve CRP bulguları karşılıklı olarak incelenmiş ve özetlenmiştir.

TABLO-4: Akut ve kronik üst solunum yolu infeksiyonu bulunan olgularda serum ASO-CRP varlığı

ASO titresi (Todd ünitesi)	CRP		Toplam
	Pozitif	Negatif	
Negatif	22	53	75
166	-	2	2
250	2	-	2
333	3	-	3
500	2	1	3
625	4	3	7
833	3	3	6
1250	1	1	2
Toplam	37	63	100

Bu tabloda görüldüğü üzere ASO titresi negatif 75 olgudan 22'sinde CRP pozitif bulunmuştur. Serum ASO titresi 250-1250 ünite arasında dağılım gösteren 23 olgudan 15'inde CRP pozitif sonuç vermiştir.

Bu çalışmada boğaz flora bakterileri ile ASO arasındaki ilgide incelenmiştir. Boğazda normal flora bakterileri bulunan olgularda ASO,70'inde negatif, 1'inde 166 Ü, 2'sinde 250 Ü bulunmuş ve 18 olguda 333-1250 Ü arasında dağılım göstermiştir. A grubu beta hemolitik Streptococcus'lu 4 olgudan 2'sinde negatif, 1'inde 166 Todd ünitesi olarak tesbit edilmiş ve 1 olguda 625 Todd ünitesine ulaşılmıştır. B ve D grubu beta hemolitik Streptococcus üretilen 3 olgunun serumunda ise ASO negatif bulunmuştur. Boğaz kültüründe Staph.aureus üretilen 2 olgunun serum ASO titresi ise 625 Todd ünitesi olarak belirlenmiştir.

TABLO-5: Boğaz kültürlerinde üretilen mikroorganizmalar ve serum ASO titresindeki ilişki

Mikroorganizma	ASO titresli (Todd ünitesi olarak)								Toplam
	Negatif	166	250	333	500	625	833	1250	
Normal flora Bak.	70	1	2	3	3	4	6	2	91
Staph.aureus						2			2
B.ilem. Strep.	A grubu	2	1			1			4
	B grubu	1							1
	D grubu	2							2
Toplam	75	2	2	3	3	7	6	2	100

TARTIŞMA

Akut veya kronik üst solunum yolu infeksiyonlarında çeşitli mikroorganizmalar sorumlu bulunmaktadır. Bu patojen veya potansiyel patojen mikroorganizmaların etkinliği ile üst solunum yolu infeksiyonlarında yorgunluk, iştahsızlık, ateş yükselmesi, baş, bel ve etraf ağrıları ile tonsillalarda kırmızılık ve büyüme bulguları görülebilmektedir (25, 26). Bizim çalışmamızda en belirgin olarak 82 olguda (% 82) boğaz ağrısı ve yanma, 82 (% 82) olguda beden ısısında yükselme ve 76 (% 76) olguda tonsillerde kırmızılık bulguları alınmış ve konu ile ilgili sonuçlar Tablo-1'de verilmiştir.

Akut veya kronik üst solunum yolu infeksiyonlu 100 olgunun boğaz kültürlerinden 91'inde (% 91) normal boğaz florası bakterileri, nazal akıntı kültürlerinden 89'unda (% 89) normal burun florası bakterileri üretilmiştir. Bunların dışında kalan boğaz ve burun kültürlerinden 12'sinde (Hemoliz:pozitif, plazma koagülaz: Pozitif) Staph.aureus üretilmiş ve 7 boğaz kültüründe ise beta hemolitik Streptococcus görülmüştür. Bunlardan 4'ünün A grubu beta hemolitik 1'inin B grubu ve 2'sinin D grubu olduğu anlaşılmıştır. Gerçekten akut veya kronik üst solunum yolu infeksiyonlarında çeşitli mikroorganizmalar rol oynamakta ve bunlardan anjinler, tonsillofarenjitler ortaya çıkmaktadır (10, 12, 18, 25, 26). A grubu beta hemolitik Streptococcus'ların etkinliği ile serum ASO titresi yükselmektedir.

Üst solunum yollarının akut veya kronik streptokoksik infeksiyonlarında, hastanın streptokok ve toksini ile karşılaşma süresine ve tepkisine bağlı olarak, genellikle infeksiyonu izleyen ilk 3-4 hafta içinde ASO antikorları en üst titreye ulaşabilmektedir (2, 3, 31, 32). Hastalardaki ASO titresinin kıymetlendirilebilmesi için, ortalama ASO değerinin bilinmesi gerekmektedir (2, 3, 11, 14, 32). Klein ve ark. (21) yaşa bağımlı olmak üzere 85-170 Todd Ü, Özsan (28), 130.8 Todd Ü, Gülmezoğlu (18), 125 Todd Ü, Gooder (17) ise 200 Todd Ü, Cengiz ve ark. (11) 160 ± 14.08 Todd Ü değerlerini fizyolojik titreler olarak açıklamışlardır. ASO titrelene yöntemi standardı 166 Todd Ü olarak açıklanmıştır (15,23). Bizim çalışmamızda A grubu beta hemolitik Streptococcus izolmanı yapılan 4 olgudan 3'ünde ASO negatif bulunmuş ve 1 olguda 625 ünite tesbit edilmiştir. Bu durum infeksiyonun yeniliğine ve 3 olgu için akut infeksiyon bulgusuna uymaktadır. B ve D grubu beta hemolitik Streptococcus izolmanı yapılan olgularda ise ASO negatif bulunmuştur. Boğaz kültürlerinde normal flora bakterileri üreyen 91 olgudan 70'inde negatif ve 1'inde 166 Todd ünitesi olarak belirlenmiş ve 20 olguda 250-1250 ünite arasında pozitiflik gözlenmiştir. Bu 20 olguda, önceden belirgin veya gizli A grubu beta hemolitik Streptococcus infeksiyonu meydana geldiği ve bu infeksiyonlara bağlı olarak ASO titresinin yükseldiği anlaşılmıştır. Çalışma grubumuzdaki olgulardan 52'sinde eklem ağrıları gözlenmiştir. Bu bulgumuz üst solunum yolu infeksiyonu ve A grubu beta hemolitik streptococcus etkinliğine işaret etmektedir.

ASO titresi belirtili veya belirtisiz geçirilen beta hemolitik Streptococcus infeksiyonuna işaret etmektedir. Bu sebeple bakteriyolojik verilerle birlikte değerlendirilmesinde yararlı sonuçlara ulaşılır. Çeşitli durumlarda A grubu beta hemolitik Streptococcus elde edilmediğinde, ASO titre değişimlerinin izlenmesi ile, streptokoksik ve poststreptokoksik hastalıkların tanımlanmasında, prognozun ve rezidivlerin açıklanmasında, ASO değerli serolojik yöntem özelliğini göstermektedir. Serum ASO titresi 250–1250 arasında bulunan 23 olgudan 15'inde CRP de pozitif bulunmuştur. Bu bulgumuz akut veya kronik üst solunum yolu infeksiyonlarında ASO–CRP ölçümlerinin önemini ve yararını vurgulamaktadır. ASO: negatif, CRP: pozitif olgu sayısı ise 22 dir. Bu bulgumuzda akut veya kronik üst solunum yolu infeksiyonlarında doku harabiyetini ve iltihabi reaksiyonunun önemini ortaya koymaktadır.

Bir akut faz proteini olan CRP, bizim çalışmamızda 37 olguda (% 37) pozitif ve 63 olguda (% 63) negatif bulunmuştur.

Bir akut faz proteini olan CRP, bizim çalışmamızda 37 *olguda (% 37) pozitif ve 63 olguda (% 63) negatif bulunmuştur. Pnömonokların tipe özgü olmayan polisakkaridi ile presipitasyon oluşturan CRP, çeşitli inflamatuvar hastalıkların akut döneminde ortaya çıkan, en az iki komponentten oluşan, bir alfa globulin niteliğindeki bu maddenin yapımına bakteriyel infeksiyonlar, pirojenik ajanlar ve doku harabiyetli ile ortaya çıkan ürünler neden olmaktadır (1, 14, 30). CRP, romatizmal aktivitenin duyarlı bir göstergesidir (14, 27,30). C–reaktif protein akut eklem romatizması dışında malignitelerde, akut romatoid artrit, gut hastalığında, infeksiyöz hepatit, su çiçeği ve kabakulak gibi viral infeksiyonlarda, pnömoksik pnömoni, aktif tüberküloz, akut tonsillit ve kızıl gibi bakteriyel infeksiyonlarda, karaciğer sirozunun akut döneminde ve miyokard infarktüsünde de pozitif bulunmaktadır (22, 27, 29, 30). Hepatik orijinli bir plazma proteini olan CRP'nin akut ve kronik üst solunum yolu infeksiyonlarında ASO ile birlikte değerli bilgiler verdiği anlaşılmaktadır.

Primer kronik poliartritis ile akut poliartritisin ayırıcı tanısında büyük değeri olan Romatoid faktör (RF), otoantikör özelliğinde ve serumun makrogamma globulin bölümünde bulunan bir faktör olarak tanımlanmıştır. RF çok defa IgM 19S yapısında olup, serolojik sistemlerdeki 7SIgG ile reaksiyon vermektedir (14, 20, 27, 33). Bu çalışmamızda latex aglutinasyon yöntemi ile RF aranmış ve % 95 olguda negatif ve ancak 5 olguda pozitif bulunmuştur. Bu 5 olgudan 3'ünde ASO pozitif ve 2 olguda negatif bulunmuştur. Bu 5 olgunun boğaz–burun kültürlerinde ise normal flora bakterileri üretilmiştir. Romatoid artritli hastaların serumda yüksek oranlarda bulunduğu bildirilen bu faktör, çalışma grubumuzun yaş, klinik bulgular ve diğer verilere uygun olarak ancak 5 olguda pozitif sonuç vermiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Abruzzo, J.L., Christian, C.L.: The induction of a rheumatoid like substance in rabbit., J.Exp.Med.114:791, 1961.
- 2- Ayoup—E.M., Wannamaker, I.W.: Evaluation of streptococcal desoxy-ribonuclease B and diphosphopyridine nucleotidase antibody test in acute rheumatic fever and acute glomerulonephritis., Pediatrics 29: 527, 1962.
- 3- Bernheimer, A.W.: Hemoisins of Streptococci: Characterization and effect on biological membranes streptococci and streptococcal diseases (ed): Wannamaker, L.W., Matson, J.M.) 1972, A.P.P: 19.
- 4- Behringwerke, A.G.: Rapitex—CRP. 197 Marburg, W.Germany, 1987 (Prospectus)
- 5- Behring Institute: Latex RF reagent for the determination of the Rheumatoid factors, 1984 (Prospectus).
- 6- Behringwerke, A.G.: Rapitex—RF. 208, Marburg, W.Germany, 1987.
- 7- Berkman, E.: Çocuklarda akut otit media'da nazofarengal kültürlerin değeri., Mikrobiyol Bül 10: 135, 1976.
- 8- Berkman, E.: Boğaz kültürlerinin değeriendirilmesi., Mikrobiyol Bül. 19:172, 1985.
- 9- Bilgehan, H.: Vücutun normal florası., Genel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi., İzmir, Bilgehan Matbaası, 1984. Sayfa: 250.
- 10- Bilgehan, H., Serter, F.: Streptokoklar., Klinik Mikrobiyoloji, İzmir, E.Ü.Matbaası. 1978. Sayfa: 143.
- 11- Cengiz, A.T. Özsan, M., Poyraz, F., Karaduman, S., Miskioğlu, M. Karabaş, Ö.: Günümüz toplumunda anti—streptolysin—O (ASO) nun normal değeri. Mikrobiyol. Bül. 17: 13, 1983.
- 12- Christensen, F., et al.: Preliminary identification of beta hemolytic Streptococci in throat swab cultures with a commercial blood agar slide (Streptocult). J.Clin Microbiol 15:981, 1982.
- 13- Çelın, E.T.: Besiyerinde üretime (Kültür) metodları., Pratik Mikrobiyoloji. İst., İsmail Akgün Matbaası, 1965. Sayfa: 185.
- 14- Demirçi, A.V.: Romatizmada laboratuvar bulguları., Dirim 50 (7): 312, 1975.
- 15- Difco laboratories.: Reagents for the anti—streptolysin—O(ASO) tier determination., Detroit Michigan USA, 1978. Sayfa: 1091.
- 16- Dillon, S.C., Reeves, M.S.A.: Streptococcal immune responses in nephritis after—skin infection., Am J.M.56:333, 1974.
- 17- Gooder, H.: Anti—Streptolysin—O: Its interaction with streptolysin—O, its titration and a comparison of some standart preparation., Bull Wild Health Org. 25: 171, 1961.
- 18- Gülmezoğlu, E.: Çeşitli klinik tablolarda tesbit edilen ASO titreleri., Mikrobiol Bül. 2: 85, 1967.

19. Gürer, İ., Renzulman, A.: 222 streptokoksik anjlin vak'asında ASO (Anti-Strepto-Lysin-O) titreleri, Gül. As.Tıp Akad.Bült. 2:91, 1969.
20. Gürin, E.: Romatizmal hastalıkların teşhisinde serolojik testler, DİRİM XLIV (9-10): 228-235, 1967.
21. Klein, G.C., Baker, C.N., Jones, W.I.: "Upper limits of normal" anti-streptolysin-O and antideoxyribonuclease B titers., AP pl Microbiol 21:999, 1971.
22. Kroop, I.G., Sharman, N.H.: Level of C-Reactive protein as a measure of acute myocardial infarction., Proc. Soc. Exp.Biol.Med. 86: 95, 1954. (Ref.: Int.J.Lep 27: 2, 1959).
23. Laboratorios-Knickerbacker S.A.E.: Chromatest-Serodiagnostics Reumatoldeo (ASLO-Latex test-Slide test)., Conde Borrell, 158-08015, Barcelona-M 138.
24. Omega Diagnostics Lmd.: AVISTrep (Streptococcal Identification scheme)- 1988. United Kingdom (Prospectus).
25. Onul, B.: Anjinitler., İnfeksiyon Hastalıkları., A.Ü.Basımevi, 1980. Sayfa: 567.
26. Onul, M.: Solunum sistemli infeksiyonları., Sistemik İnfeksiyon Hastalıkları., Ayyıldız Matbaası, Ank. 1971. Sayfa: 91.
27. Özbek, Ş., Öz, N.: Romatizma serolojisi., 15. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 28-30 Eylül 1972.
28. Özsan, M.: Normal kimselerde bulunan Anti-Streptolysin-O titreleri., Mikrobiol.Bült. 2:85, 1967.
29. Shetler, M.R., et al.: Comparison of serum C-Reactive protein, glycoprotein and seromucoid in cancer, arthritis, tuberculosis and pregnancy., Proc. Soc. Exp. Biol.Med. 88: 107, 1955. Ref.: Int. J.Lep. 27: 2, 1959.
30. Sonnenwith, A.C., Jarett, L.: Immunology, bacteriology, serology of infectious diseases., Gradwohl's. Clinical Laboratory methods in diagnosis.p. 1209, 1319, 2243.The C.V.Mosby Co., London, 1980.
31. Tezok, Ö.F.,Bırol, İ.K.: Akut ateşli romatizma ve tanısında Anti-Streptolysin-O Testinin değeri., Deniz Tıp Bülteni 1: 100, 1969.
32. Wannamaker, L.W., Ayoup, E.M.: Antibody titers in acute rheumatic fever., Clrculation 21: 598, 1969.
33. Yorulmaz, T.: Romatoid artritte elektroforetik araştırmalar., Doçentlik tezl., Ankara 1973.

ANKARA'DA İZOLE EDİLEN SHİGELLA'LARIN EPİDEMİYOLOJİSİ, SEROTİPLERİ VE ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇLİLİKLERİ

Erdoğan BERKMAN *

ÖZET

Bu makalemiz 30 yılı aşkın süredir çalışmakta olduğumuz değişik hastanelerin laboratuvarlarında izole edilmiş olduğumuz ve üzerlerinde toplamış olduğumuz bilgiler muhtelif çalışmalarımızla (1,2,3,4) bildirmiş olduğumuz Shigella'lar hakkındaki son 8 yıllık birikimimizi derleyecektir. Bu sürede 1632 Shigella suşu izole edilmiştir. Daha önceki iki yayınıımızda Ankara'da Shigella Salgın aylarının Temmuz ve Ağustos olduğunu bildirmiştik. 1982-1989 döneminde kapsayan bu son çalışmamız pik aylarının Ağustos-Eylül'e kaydığını göstermiştir. 8 yılda toplam 432 izolasyonla Eylül en çok Shigella vak'asının görüldüğü ay olmuştur. Daha önce belirtilmiş olan serotiplik konversiyon (4) da devam etmektedir. 8 yıllık toplam Flexneri % 46.8, Sonnel % 43.9, yalnız çalışmanın son yılı olan 1989 alınacak olursa yukarıdaki sıralama ile bulgular % 29.8 ve % 58.2 olarak ortaya çıkmaktadır. Antibiyotik dirençliliği konusunda 1989 için kayda değer bulgu trimetoprim-sulfa, ampicillin ve cephalothin'e karşı kaydedilmiş olan dirençliliklerdir. Ampicillin için Flexneri suşları Sonnel suşlarına göre bir miktarda fazla dirençli olarak bulunmuşlardır. Cephalothin'e karşı genel direnç de % 78.3 gibi çok yüksek düzeyde saptanmıştır.

THE CONCEPTS ABOUT THE EPIDEMIOLOGY, SEROTYPES AND ANTIBIOTIC RESISTENCIES OF 1632 SHIGELLAE STRAINS ISOLATED IN 8 YEARS

SUMMARY

In Hacettepe Children's Hospital Microbiology 1632 Shigellae strains were isolated during an 8 years period of time which lasted from 1982 to 1989. In our previous papers it was shown that the epidemic season of Ankara for Shigellae were July and August (1, 2, 3, 4). During the remaining months of the year Shigellae infections were seen sporadically. Predominating serotype of these months were Flexneri strains. But during the epide-

* Prof.Dr.Hacettepe Çocuk Hastanesi Klinik Patoloji Laboratuvarı Şefi

mic season Sonnei isolation figures are increasing so this serotype is becoming the predominating strain. According to these findings, it is possible to claim that the epidemic is dependent to the relative increase of Sonnei serotype. First article giving the results of our laboratory was published in 1965 (5). In that, percentages given for Flexneri strains were 85 % and for Sonnei 15 %. If only the figures of the last year were taken this ratio is 29, 2% for Flexneri and 58,2 % for Sonnei. The comparison of these figures shows us the conversion from Flexneri to Sonnei. In present paper it is also seen that the epidemic season extended from 2 to 5 months. In their words from July to November. September being the month for highest isolation figures. As it was documented in one of our previous papers (4) the ratio of multiply antibiotic resistant strains are not increasing during epidemic season. So the antibiotic resistance is not a determining factor of the epidemic spread of strains.

1989 results of antibiotic sensitivity studies showed an increase in trimethoprim—sulfamethoxazole and ampicillin resistant strains. The former being 37,3 % and the latter 33,3 % But the most important finding in this area is the sharp increase in resistance for cephalothin detected in Shigellae strains. This was 80,1 % for Flexneri and 73,4 % for Sonnei strains. On the other hand ampicillin resistancies of the same strains were 22,0 % and 44,1 %. These findings show that some cephalothin resistant strains were sensitive to ampicillin. This could be explained by the presence of a chromosomally mediated cephalosporinase.

GİRİŞ

Bu çalışmamızda, Ankara'da 30 yılı aşkın bir süredir çalışmakta olduğumuz hastanelerde izole etmiş olduğumuz ve muhtelif makalelerimizle (1, 2, 3, 4) haklarında edindiğimiz bilgileri aktarmış olduğumuz Shigella'lar üzerindeki son 8 yıllık birikimimizi değerlendirecektir. Bu süre içerisinde laboratuvarımızda 1632 Shigella suşu izole edilmiştir. Ankara Amerikan Hava Kuvvetleri, Dr.Sami Ulus Çocuk ve Hacettepe Çocuk Hastanelerinde bulunmuş olan Shigella suşları hakkındaki bilgiler 1976 tarihli bir yayımlımızda verilmişlerdi (2). Bu birbirlerinden farklı 3 sağlık kurumunda elde edilen sonuçlara göre Ankara için Temmuz ve Ağustos ayları "Salgın ayları" olarak ortaya çıkmışlardır. Bu bulgu, Hacettepe Çocuk Hastanesi için, takibeden 6 yıllık dönemde de (1976-1981) aynı kalınmıştır (4). Halbuki bu makalemizde de izah etmeye çalışacağımız gibi son 8 yıl içinde salgının pik ayları Ağustos-Eylül'e kaymıştır. 8 yılda toplam 432 izolasyonla Eylül en fazla Shigella vakasını saptadığı ay olmuştur. İkinci bulgu da daha önce üzerinde tartışmış olduğum (4) Flexneri'den Sonnei'ye dönüşümün

devam etmekte olduğudur. Hastanemiz Mikrobiyoloji Laboratuvarının bu konudaki çalışmalarına bir başlangıç oluşturan Akman'ın 1957-1964 arasındaki bulgularında Flexneri oranı % 81., Sonnei ise % 15. olarak verilmiştir (5). Halbuki bizim bu makalede vereceğimiz son 8 yıllık sonuçlara göre Flexneri % 46,8, Sonnei % 43,9 oranlarında eğer yalnız son çalışma yılı olan 1989 alınacak olursa, Sonnei % 58,2, Flexneri ise % 29,8 olarak bulundular. Bu Flexneri serotipinden Sonnei serotipine dönüşümün hiç değilse hastahanemize başvuran hastalar için çok açık bir göstergesidir. 1989 yılında izole edilen Shigella suşlarını antibiyotik duyarlılık deneyleri sonuçlarında da trimethoprim-sulfamethoxazole ve ampicillin dirençliliklerinin sırasıyla % 37,3 ve 33,3 olarak bulunmuş olduğu görülür. Ampicillin için Flexnerli suşları Sonnei suşlarına göre bir misli daha fazla sayıda dirençli olarak bulunmuşlardır. Cephalothin'e direnç ise suşların % 78,3'nü kapsıyacak şekilde çok yüksek oranda bulunmuştur.

MATERYAL ve METOT

Standard yöntemlerle izole edilmiş olan Shigella suşları biyo-kimyasal ve serolojik metotlarla idantifiye edilmişlerdir. Antibiyotik duyarlılık deneyleri Mueller Hinton besiyerinde yapılmış ve değerlendirme için Kirby-Bauer yöntemi kullanılmıştır.

BULGULAR

1982-1989 dönemini kapsayan 8 yılda izole edilmiş olan 1632 Shigella suşunun aylık, yıllık izolasyon sayıları ve sero grupları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo-1: 8 Yılda İzole Edilmiş Olan 1632 Shigella Suşunun Dökümü

Yıllar/Ay	1981			1982			1983			1984			1985			1986			1987			1988			1989			AYLIK Top.						
	O	F	S	O	F	S	O	F	S	O	F	S	O	F	S	O	F	S	O	F	S	O	F	S	O	F	S							
OCAK	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	1	1	1	10	10	0	40			
ŞUBAT	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	11	1	11			
MART	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1	0	1	1	0	11	1	10	20			
NİSAN	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	26	0	41			
MAYIS	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	26	0	11	11			
HAZİRAN	0	20	0	1	0	0	0	1	0	11	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	26	0	11	11		
TEMMUZ	0	11	0	10	0	10	0	10	0	11	0	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	14	0	45	41			
AĞUSTOS	1	22	1	11	0	0	1	10	0	10	1	20	0	11	1	11	0	11	0	11	0	11	0	11	0	0	1	10	0	0	101	101		
EYLÜL	1	10	0	1	1	11	0	11	1	1	11	0	20	1	11	11	11	0	11	1	10	0	1	10	1	11	1	10	11	160	26	26		
EKİM	0	11	1	11	1	4	0	0	10	1	0	10	1	1	0	10	0	0	0	1	11	0	11	0	1	1	1	10	11	45	120	41	41	
KASIM	1	0	0	1	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	11	1	10	11	101	
ARALIK	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	11	0	10	10
Yıllık Top.	196			207			165			197			111			114			101			170			1011			1631						

O ~ OXYFENTERIAS
F ~ FLEXNERI

0 ~ BOYDII
0 ~ SONNEI

Tablo 1'deki sayılara dayanılarak hazırlanmış olan Tablo 2 ve 3'de Flexneri ve Sonnei suşlarının 8 yıldaki ve son 1 yıldaki genel izolasyon içindeki yerleri oran ve miktar olarak gösterilmiştir. Bu tablolar sayısal değişimini gösterebilmek için hazırlanmıştır.

TABLO-2: Araştırmanın kapsadığı 8 yıllık sürede laboratuvarımızda izole edilmiş olan 1632 shigella suşunun serogruplarına göre ayırışımı.

Flexneri	765	% 56.8
Sonnei	718	% 43.9
Boydii	110	% 6.7
Dysenteriae	39	% 2.3
TOPLAM	1.632	% 99.7

TABLO-3: 1989 yılında izole edilmiş olan 278 shigella suşunun serogruplarına göre ayırışımı .

Sonnei	162	% 58.2
Flexneri	83	% 29.8
Boydii	27	% 9.7
Dysenteriae	6	% 2.1
TOPLAM	278	% 100.0

Daha önceki bir çalışmamızda salgın aylarındaki Shigella izolasyonlarındaki artış sebeblinin sonnei serotipinin sebep olduğu vak'lardaki artışa bağlı olduğunu göstermiştik (4). Epidemiy dönemine Sonnei izolasyon sayısı sporadik dönemlere göre yaklaşık iki misli fazla bulunmuştu. Tablo 4 bu gözlemi, bu çalışmamızın dönemi için de göstermek için hazırlandı.

4 No.lu tablonun "Toplam Shigella" kolonundaki sayılardan Aralık, Ocak, Şubat, Mart, Nisan, Mayıs ve Haziran aylarının Shigella Vak'aları açısından az görülme mevsimi olduğu görülmektedir. Aylık rakamlardan istatistiksel bir sonuç çıkarılamaz. Bu sebeple toplayarak bir tablo haline getirmeyi tercih ettik.

Salgın ayları olarak nitelediğimiz Temmuz, Ağustos, Eylül aylarının ve onu takip eden Ekim ve Kasım aylarının sonuçlarını aynı şekilde tablo halinde gösterecek olursak.

TABLO-4: Araştırmanın kapsadığı 8 yılda izole edilmiş olan flexneri ve sonnei suşlarının aylara göre dağılımı

Aylar	Toplam Shigella	Flexneri		Sonnei	
		Adet	%	Adet	%
Ocak	60	40	66.6	8	13.3
Şubat	32	24	75.0	5	15.6
Mart	29	15	51.7	10	34.4
Nisan	42	36	85.7	3	8.3
Mayıs	43	28	65.1	12	27.9
Haziran	95	54	56.8	40	42.1
Temmuz	199	101	50.7	97	48.7
Ağustos	356	166	46.6	168	47.1
Eylül	432	136	31.4	225	52.0
Ekim	185	79	42.7	91	49.1
Kasım	103	52	50.4	44	42.7
Aralık	56	34	60.7	15	26.7
Toplam	1.632	765		718	

TABLO-5: 8 Yılda shigella'nın az görüldüğü ayların toplam sayılarıyla serotipler arasındaki oransal münasebet.

Toplam Shigella	Flexneri		Sonnei	
	Toplam	Genele Oran	Toplam	Genele Oran
357	231	% 64.4	93	% 26

TABLO-6: 8 Yılda shigella'nın aylarının toplam sayılarıyla serotipler arasındaki oransal münasebet

Toplam Shigella	Flexneri		Sonnei	
	Toplam	Genele Oran	Toplam	Genele Oran
987	403	% 40.8	490	% 49.6

TABLO-7: 8 Yılda shigella'ların salgın aylarını takip eden iki ayın toplam sayılarıyla serotipler arasındaki oransal münasebet

Toplam Shigella	Flexneri		Sonnei	
	Toplam	Genele Oran	Toplam	Genele Oran
288	131	% 45.4	135	% 46.8

Ekim ve Kasım ayları sonuçlarını salgın ayları olarak nitelediğimiz Temmuz-Ağustos ve Eylül aylarına katarak vermememiz sebebi serotiplerin bulunuşları arasındaki benzerliği göstermektir. Bu bulguya dayanarak Ankara'da Shigella salgın mevsiminin 2 aydan 5 aya çıkmış olduğu iddia edilebilir.

1989 Yılında izole edilmiş olan Shigella suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları Tablo 8'de verilmiştir. Bunlar laboratuvarın gündelik çalışmasının sonuçlarıdır. Flexneri ve Sonnei suşlarının chloromycetin, trimethoprim-sulfamethoxazole ve ampicillin antibiyotiklerine duyarlılıkları arasında önemli bir fark görülmüştür. Bu sonuçlar sero-gruplar için ayrı ayrı verilmiştir. Ayrıca cephalothin için de bütün serotipleri içine alan yüksek dirençlilik saptanmıştır.

TABLO-8: 1989 Yılında Ankarada izole edilmiş olan 278 shigella suşunun antimikrobik ajanlara dirençlilik oranları.

ANTİMİKROBİK AJAN	SONNEI 162			FLEXNERİ 63			BOYDII 27			DYSENTERİAE 6 + 278		
	DİRENÇLİ		%	DİRENÇLİ		%	DİRENÇLİ		%	DİRENÇLİ		%
	SUŞ	SUŞ		SUŞ	SUŞ		SUŞ	SUŞ				
CHLOROMYCEİN	134	15	11.1	68	25	39.7	21	2	9.5	6	1	20.0
TRİMETHOPRİM/SULFA.	162	65	40.1	78	26	35.6	25	7	2.8	5	0	0.0
AMPİCİLLER	59	13	22.0	43	15	44.1	12	6	50.0	-	-	-
AMP. SÜLKACTAN	162	15	9.2	78	13	16.6	27	2	7.4	6	0	0.0
NEZLOCİLLİN	75	12	16.0	41	11	26.8	20	4	20.0	3	0	0.0
GENTAMİCİN	162	15	13.1	79	16	20.2	27	2	7.4	6	0	0.0
TOMARMYCİN	159	14	8.8	78	9	11.5	26	0	0.0	6	0	0.0
NETİLJİN	120	7	5.8	52	5	9.6	22	1	4.5	4	0	0.0
ARİKACİN	26	3	11.5	15	1	6.6	9	0	0.0	1	0	0.0
SEFALOTİN	162	137	80.1	79	50	73.4	26	19	73.0	6	3	60.0
SEFALDİN	148	8	5.4	59	5	5.0	23	2	8.6	6	0	0.0
SEFTALİN	180	1	0.6	78	1	1.4	25	4	4.0	6	0	0.0
SEFOZALİN	162	1	0.6	78	2	2.5	27	0	0.0	5	0	0.0
SEFUROKİM	148	5	3.3	77	4	5.1	26	2	7.6	6	1	20.0

8 no.lu tablonun incelenmesinde görüldüğü gibi Shigella suşlarında cephalothin'e % 78.3 buna karşılık ampicillin'e % 33.3 dirençlilik saptanmıştır. Benzer bir durumu gösterebilmek amacıyla aynı sürelerde laboratuvarımızda muhtelif kaynaklı başka klinik numunelerden üretmiş olduğumuz Klebsiellae, E.coli ve Proteus sp gibi diğer enterobakterilerin bu iki maddeye karşı duyarlılık durumlarını saptamak is-

tedik. Bunun için defterdeki kayıtlarından gelişigüzel toplanmış 100'er suşun duyarlılık sonuçları Tablo 9'da verilmiştir.

TABLO-9: 1989 Yılında laboratuvarımızda izole edilmiş olan klebsiellae, E. Coli ve proteus suşları arasından gelişigüzel seçilmiş 100'er adedinin ampisillin ve cephalothin antibiyotiklerine duyarlılığı

	Ampicillin		Cephalothin	
	Dirençli Sayısı	%	Dirençli Sayısı	%
Klebsiellae	97	97	95	95
E.Colli	90	90	71	71
Proteus Sp.	77	77	84	84

TARTIŞMA

Ankara kanalizasyonlarının Ankara içinden ve çevresinden geçen akarsulara hiçbir biyolojik arındırma yapılmadan akıtıldıkları bilinmektedir. Bu suların ve bilhassa lağım ağzılarının açılmış oldukları yerlere yakın mahallerden alınan numunelerden S.typhi ve S.paratyphi B üretilmiştir (6). Shigella'lara gelince bu mikroorganizmaların dış şartlara daha duyarlı olmaları yüzünden durum daha farklıdır. Barsak dışında geçen zamana bağlı olarak sayıları azalır. Bu akarsular Ankaranın hemen ötesinde bostanları sulamak için kullanılırlar. Geçen süre içerisinde bu konuda meydana gelen değişiklik bu derelerin yataklarının islahı (düzenlenmeleri ve derinleştirilmeleri) ve şehir içerisinden geçenlerin üzerlerinin kapatılmasıdır. Ayrıca şehrin batı yönünde genişlemesiyle ekili sahalar da büyük çoğunlukla ortadan kaldırılmışlardır. Buna benzer bir durum Tifo epidemiyolojisi üzerinde yapılmış olan detaylı bir çalışmada açıklanmıştır (7). Şilin başkenti Santiyago'da da aynı şekilde şehrin içerisinden geçen Mapaco nehrine şehrin kanalizasyonları her hangi bir arındırılmaya tabi tutulmadan akıtılmaktadır. Sonra bu nehrin suları şehrin hemen dışında sebze bahçelerinin sulamasında kullanılmaktadır. Şehirde barsak enfeksiyonlarının en fazla görüldüğü dönem yazın bilhassa kurak olan ve nehir sularının bu sebeple sulama için kullanıldığı Temmuz ve Ağustos aylarına isabet etmektedir. Ankara'da gerek Shigella salgın mevsimindeki değişimler gerekse hakim serotipdeki değişme (Flexneri den Sonnei'ye doğru) yukarıda bahsettiğimiz sebeplere bağlı olabilir. Sonnei suşlarının Flexneri suşlarına göre dış şartlara daha dayanıklı olduğu bilinmektedir. Böylece koşulların göreceli olarak düzelmesi ile daha dayanıklı suş daha duyarlı olanının yerini almaktadır.

Daha önce yayınlanmış olan çalışmalarımızda Shigella'ların antibiyotiklere duyarlılığı değişik yönleriyle ele alınmış ve tartışılmıştı (4). Bu çalışmanın süresi içerisinde meydana gelmiş olan değişimler de son yılın sonuçları tartışılarak değerlendirilecektir. 1. Bazı antibiyotikler için Flexneri suşlarının dirençliliği Sonnei suşlarına göre belirgin oranda daha yüksek bulundular. Bu chloromycetin için serogrupların yukarıdaki sırasıyla % 36.7 ve % 11.1, ampicillin için % 44.1 ve % 22.0, mezlocillinde de % 28.8 ve % 16.0 dir. 2.)Bütün serogruplar cephalothin'e yüksek oranda dirençli bulundular (kullanılmış olan 14 antimikrobik madde arasında en yükseği). Bu sonuç daha evvelki çalışmalardaki sonuçlarla karşılaştırılacak olursa Dirençlilik Ankara Amerikan Hast. 1971 yılında % 4,1972 de % 7, Dr.Sami Ulus Ankara Çocuk Hast. de 1973 yılında % 7, Hacettepe Çocuk Hastanesinde 1978 yılında 94 suşta % 2 ve 1979 da 201 suşta % 0.0 olarak bulunmuştur. Bu çalışmamızda verdiğimiz 1989 yılına ait cephalothin dirençliliği ise diğer bir beta laktam antibiyotiği olan ampicillin'inki ile karşılaştırılacak olursa antimikrobiklerin yukarıdaki sıraları ile Flexneri suşları için % 80.1 ve % 22.0, Sonnei suşları için % 73.4 ve % 44.1, Boydii'ler için % 73.0 ve % 50.0, Dysenteriae suşlarında da cephalothin % 60.0 ampicillin bakılmamış olarak kaydedilmiştir. Bu sonuçlar bize suşlarımızın bir kısmının ampicillin'e duyarlı oldukları halde cephalothin'e dirençli bulduklarını göstermektedir. Bu maddeleri inaktive eden enzimlerin yapımı plazmidler veya karomozomlarca yönlendirilir (plasmid mediated—chromosomally mediated). Kromozomlarca yaptırılanlar üç gruba ayrılırlar. 1. Penicillinase'lar. 2. Cephalosporinase'lar. 3. Hem penisilinleri hemde sefalosporinleri hidrolize eden beta laktamazlar. 2. gruptaki enzimler Richmond—Sykes klasifikasyonunda (8) 1. tip'i meydana getirirler. Kromozomlarca yaptırılan beta—laktamazların çoğunluğu bu tiptendir. Birçok Gram (—) mikroorganizmada bu arada Shigellae'larda da bulunmuşlardır (8). Bunlar indüklenebilen enzimlerdir. Normal şartlarda ufak miktarlarda sentezlenirler. Ancak sefalosporinlere veya başka bir uygun stimulus'a maruz kaldıklarında, geriye dönüşümlü olarak, yüksek titrelerde sentezlenirler. Richmond—Sykes sisteminde tasnif için kullanılan yöntemlerden birisi substrat profillerinin tayinidir. Buna göre (substrat profillerine göre) serogrup farkı olmaksızın Shigellae suşlarımızın bir kısmının ürettikleri beta—laktamazın bir bölümünün Rochmond—Sykes Tip 1 olduğunu kabul edecek olursak bunların ampicillin'e duyarlı buldukları halde cephalothin'e dirençli bulunmalarını izah edebiliriz. Hem cephalothin'e hemde ampicillin'e dirençli bulunan suşlara kromozomlarca yaptırılan Richmon—Sykes Tip 4 veya plazmidlerce kodlanan TEM sınıfından bir enzim üretmelidirler. Ancak Richmond—Sykes Tip 4, daha ziyade Klebsiellae'larda bulunur (8). Bu yüzden suşlarımızda bulunupda bu iki beta laktam antibiyotiğine de dirençlilik veren enzimin bir plazmid ürünü olduğunu kabul etme durumundayız. Gündelik antibiyogramlarımızda kullanılmış olan cephalosporin grubundan diğer maddeler ceftazidime, ceftriaxone, cefotexime, ve cefuroxime

dir. Bunların ilk 3'ü 3. jenerasyon sonuncusu 2.jenerasyondandır. Bu maddelerin Gm—bakterilerin ürettikleri beta laktamazlara karşı yüksek derecede dirençli oldukları bilinir. Cefotaxime ve ceftriaxone'un etkilerinin benzer olduğu bildirilmiştir. Bizdeki sonuçlar da buna uymaktadır. Buna karşılık 2.jenerasyon cefuroxime'le 3.jenerasyon ceftazidime'e daha yüksek oranda dirençlilik saptanmıştır. Sırasıyla % 5.1 ve % 4.7 (Tablo 8).

Çalışmalarımızın son 8 yıllık kısmı da bu şekilde meslekdaşımız araştırmacıların bilgilerine sunulmuştur.

KAYNAKLAR

- 1- Akman, M., Aksoycan, N., Berkman, E.: 1959—1960 seneleri yaz aylarında Ankarada tesbit edilen Shigella cinsleri. Türk Hlj.Tec.Biyol.Derg., 20: 435—443, 1960.
- 2- Berkman, E.: 15 yılda izole edilen 1847 Shigella suşunun incelenmesi. Ankara'da yaşamış olan Amerikan ve Türk toplumlarının karşılıklı etkileşimleri. Mikrobiol. Bül., 10: 473, 1976.
- 3- Berkman, E.: Antibiotic susceptibility of Shigellae strains found in Ankara and in vitro MIC values of the new research drug Netilmicin. Clinical Trials Journal, 17: 288, 1980.
- 4- Berkman, E.: Shigella'ların serotip ve antibiyotiklere dirençliliklerindeki özellikler (Hacettepe Çocuk Hastanesinde incelenen 928 suşun takdimi). Çoc.Sağ. ve Hast. Derg., 26: 277, 1983.
- 5- Akman, M.: Ankara'da görülen shigella tipleri. Türk Hlj.Tec. Biyol.Derg. 25: 1965.
- 6- Aksoycan, N., Akman: M.: 1959 senesinde Ankara'da dere sularından, hastalardan tecrit edilen S.typhi, S. paratyphi B suşları ve bunlar arasındaki epidemiyolojik münasebetler. Türk Hlj.Tec.Biyol.Derg., 20: 419, 1960.
- 7- Robert Edelman and Myron M.Levine: Summary of an International Workshop on Typhoid Fever. Rev. Infect Dis., 4: 329, 1986.
- 8- Sykes RB, Matthew M: The beta—lactamases of gram—negative bacteria and their role in beta—lactam antibiotics. J.Antimicrob Chemother 1976, 2: 115—157.

TETANOZ AŞISI YAPILANLARDA TETANOZ ANTITOKSİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Aziz HACİBEKTAŞOĞLU *
Alaaddin PAHSA **

Seyit SERBES ***
Altuğ BARUT ***

Pekcan DEMİRÖZ **

ÖZET

Bu çalışmada yaşları 12—48 arasında değişen (ortalama 20, 19) 53'ü erkek 102'si kadın 155 kişilinin kanlarında bulunan tetanoz antitoksin düzeylerini enzimimmunoassay (EIA) yöntemi ile araştırdık. Neticede 44 yaşında bir kadında antitoksin düzeyi minimal koruyucu düzeyde, (0, 01 IU/ml), 4'ü kadın 6'sı erkek toplam 10 kişide antitoksin düzeyi muhtemel koruyucu düzeyde (0,01 — 0,05 IU/ml arasında), olmak üzere 11 kişilinin (% 7,1) antitoksin düzeyini kesin koruyucu düzeyin altında bulduk.

Gruptan 44 kişiyse 30 gün ara ile 2 doz, 20 kişiyse 1 doz Lf (Limf flokülasyon) gücünde 1 cc sıvı, 58 kişiyse ise 0,5 cc (10 Lf) aliminyum adjuvanla adsorbe aşı uyguladık. Aşılamalardan sonra alınan kan örneklerinde antitoksin düzeylerinin anlamlı derecede yükseldiğini, sıvı aşıya göre adsorbe tipli immünolojik potansiyelinin çok yüksek olduğunu saptadık.

Anahtar Kelimeler: Tetanoz toksoidi, Tetanoz antitoksinini

DETECTION OF TETANUS ANTITOXOIN RATE IN THOSE WHO HAVE BEEN TETANUS VACCINATED

SUMMARY

In this study, we measured tetanus antitoxin titer in the blood in a group of 155 persons (53 men and 102 women) ages 12—48 (average 20, 19) by using enzimimmunoassay (EIA) method. As a result, a woman 44 years old, her antitoxin rate was found in minimal protective level (0,01 IU/ml) 10 persons, 4 women and 6 men, their antitoxin rate were found in probable protective level (0,01—0,05 IU/ml). Thus, there were 11 persons (% 7,1) whose antitoxin rate were below the accepted certain protective level.

* : GATA İnf.Hast. ve Kl.Bak.ABD.Bşk.Doç.Dr.

** : GATA İnf.Hast. ve Kl.Bak.ABD.Yrd.Doç.Dr.

*** : GATA İnf.Hast. ve Kl.Bak.ABD.Uz.Öğr.Dr.

Reprint request : Dr.Aziz Hacibektaşoğlu, GATA İnf.Hast.Kl.Ankara

2 doses of fluid tetanus vaccine (40 Lf) were given to 44 persons between the period of 30 days, and 1 dose to 20 persons. A vaccine, adsorbed with aluminium adjuvant (10 Lf) was also given to 58 persons. After vaccination the rise of antitoxin rate was remarkable and it is showed that the adsorbed vaccine has got much more immunologic potential than the fluid vaccine.

GİRİŞ

İmmünizasyondan sonra antitoksin seviyelerinin yeterli düzeye yükselip yükselmediği tetanoz riskinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Antitoksin düzeyi 0,01 İÜ/ml nin altında olduğu sürece şahıs tetanoz riziki altındadır. 0,01 İÜ/ml minimal koruyucu düzey olarak belirlenmiştir (7, 9, 14, 22, 35, 37). 0,01–0,05 İÜ/ml arası muhtemel koruyucu düzey olup emniyetli değildir. 0,05 İÜ/ml nin üzerindeki antitoksin düzeyleri ise kesin koruyucu düzey olarak kabul edilir. Tetanoz immünizasyonunda gaye antitoksin düzeyini bu değere kadar yükseltmek ve bu koruyuculuk düzeyi yaşamın sonuna kadar devam ettirmektir (34).

Klinik olarak tetanoz vakalarının insidansı, toplumun immünizasyon durumuna bağlıdır. Ancak toplum immünitesi asla bir ferdi koruyamaz. Ülkemizde trafik kazalarının, sanayi ve tarım sektöründeki kazaların sıklığı, doğumların doğunun uygun olmayan koşullarda ve sağlık personeli dışındaki kişilerce yaptırılması, doğumdan sonra sağlıklı anne ve bebek bakımı, kordonun kirli aletlerle kesilmesi ve kötü bir alışkanlık olmak üzere bazı yörelerde bebeklerin toprağa sarılarak yatırılması, kadınların kişisel olarak yaptıkları abortus girişimleri tetanoz vakalarının sık olarak görülmesine neden olmaktadır. Bu nedenle tetanozdan korunmada toplumdaki her bireyin bizzat immünize edilmesi önemli bir konudur (7, 22, 26, 33, 35). Ülkemizde korunabilir hastalıklardan bebeklerin ölüm oranlarının yüksek olduğu bilinen bir gerçektir.

Temeli 1950 lere dayanan daha aktif bağışıklama programları değişik nedenlerle 1985 yılına kadar aksamıştır. Bu tarihte Türk Hükümeti UNICEF ve WHO arasında bu konuda varılan anlaşma sonucu, genişletilmiş bağışıklama programına işlerlik kazandırılmış ve 11 Eylül 1985'te kitle aşılama programına başlamıştır. Başlatılan seferberlik sonucu DBT ve Polio aşılama oranları % 17'den % 67'ye, kızamık aşılama oranı % 12'den % 72'ye yükselmiştir (16). Bu başarının devam etmesi gerekli ve çok önemlidir. Pratikte halen kullanılan aşılar 3 grupta toplanabilir (30, 36, 38).

1. Attenüe canlı aşılar (BCG, Polio, Kızamık, Kızamıkçık)
2. İnaktive aşılar (Tifo, Boğmaca v.b.)
3. Toksoid aşılar (Difteri, Tetanoz)

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, GATA'ya bağlı Sağlık Meslek Lisesi ve Yüksek Hemşirelik Okulu öğrencilerinden 64 kişi ile yine GATA'da görevli 91 gönüllü personel, er ve öğ-

rençde yapılmıştır. Öğrencilerden 25'ünün tetanoza karşı önceden aşılanmadığı veya aşılanıp aşılanmadığı bilinmemekte, 91 gönüllü personel, er ve öğrencilerin ise önceden en az bir defa aşılandığı bilinmektedir. Çalışmaya alınan kişilerin hepsinden aşı öncesinde kan örnekleri alınarak serumları ayrılmış ve -20 C'de saklanmıştır. Bundan sonra 64 kişilik gruptan 44'üne 30 gün ara ile iki defa, 20 kişiye ise 1 defa 40 Lf gücünde 1 cc sıvı, 58 gönüllüye ise 0,5 cc (10 Lf) alüminyum adjuvantla adsorbe aşı uygulanmış ve sıvı aşidan 30, adsorbe aşidan 15 gün sonra kan örnekleri alınarak serumları ayrılmıştır. Bu gruptan 33 kişiye ise aşı yapılmamış, aşısız olarak tetanoz antitoksin düzeyleri araştırılmıştır. Serum örneklerinde tetanoz antitoksin düzeyleri EIA yöntemi ile araştırılmıştır. Testin temeli, serumda bulunan IgG tipindeki antitenoz antikorlarının indirekt solid faz EIA-Alkalen fosfataz yöntemi ile tespitine dayanmaktadır (1, 10, 13).

Reaksiyon sonucunda meydana gelen rengin koyuluğu serum örneğindeki IgG tipi tetanoz antikorlarının konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Bu rengin optik dansitesi (OD) ölçülerek standart kurbtan karşılığı IU/ml antitoksin düzeyi tespit edilir. Standart kurbun çizilmesi için konsantrasyonu belli olan tetanoz antitoksin solüsyonlarının aynı işlemlerine tabi tutulması ile okunan absorbans değerleri bir skalaya işaretlenir ve işaretlenen noktalardan bir doğru çizilerek işlem tamamlanır.

BULGULAR

155 kişilik çalışma gurubundan 1 kadında antitoksin düzeyi minimal koruyucu düzeyde, 4'ü kadın 6'sı erkek toplam 10 kişide antitoksin düzeylerinin ise muhtemel koruyucu düzeyde olmak üzere 11 kişinin (% 7,1) antitoksin düzeyleri kesin koruyucu düzeyin altında bulunmuştur. Çalışma gurubumuzda kadın ve erkeklerde aşı öncesi antitoksin düzeyleri Tablo-1 de görülmektedir.

TABLE-1: Kadın ve erkeklerde aşı öncesi antitoksin düzeyleri

	0.005	0.015	0.055	0.15	0.55	1.05	1.55	2.05	2.55	TOPLAM
IU/ml	0.01	0.05	0.1	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	
KAD.	1	4	22	25	34	8	8	0	0	102
ERK.	0	6	11	11	15	7	2	1	0	53
TOPLAM	1	10	33	36	49	15	10	1	0	155
%	0.64	6.45	21.29	23.22	31.6	9.67	6.45	0.64		(100)

122 kişiye yapılan 1 doz (1 cc sıvı veya 0,5 cc adsorbe) tetanoz aşısından sonra alınan kan örneklerinde antitoksin düzeyleri kesin koruyucu düzeyin üzerlerine yükselmiştir (Tablo-2).

TABLO-2: Bir doz tetanoz aşısından sonra antitoksin düzeyleri

	0.005	0.015	0.055	0.15	0.55	1.05	1.55	2.05	2.55	TOPLAM
İÜ/ml	0.01	0.05	0.1	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	
KAD.	0	0	1	9	30	15	9	4	1	69
ERK.	0	0	0	3	18	13	5	10	4	53
TOPLAM	0	0	1	12	48	28	14	14	5	122
%	0	0	0,82	9,83	39,34	22,95	11,47	11,47	4,1	(100)

(P < 0.05)

44 kişiye yapılan 2.doz tetanoz aşısından sonra antitoksin düzeyi kesin koruyucu düzeyin 20 kat (ya da daha fazla) üzerine çıkmıştır.

Önceden aşı yapılmamış veya aşı yapıp yapılmadığı bilinmeyenlerle en az 1 doz aşı yapıldığı bilinenlerin aşı öncesi ve aşı sonrası antitoksin düzeylerinin ortalama değerleri Tablo-3'de gösterilmiştir.

TABLO-3: Aşı anamnezine göre bireylerin aşı öncesi ve aşı sonrası antitoksin düzeyleri

Aşısız veya bil. İÜ	0.005	0.015	0.055	0.15	0.55	1.05	1.55	2.05	2.55	TOPLAM
	0.01	0.05	0.1	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	
A.ÖNCE	0	2	10	5	6	1	0	0	0	
A.SON.	0	0	0	4	11	4	5	0	0	24
EN AZ 1 DOZ AŞILANMIŞ										
A.ÖNCE	0	2	10	11	13	4	0	0	0	
A.SONRA	0	0	1	5	18	11	4	1	0	40

Aşısız veya aşıli olup olmadığı bilinmeyenlerle en az bir doz aşı yapıldığı bilinenlerin antitoksin düzeyleri arasında istatistiki anlamlılık mevcuttur. Tablo 3.

1 cc sıvı aşı uygulanan 40 kişi ile 0,5 cc adsorbe aşı uygulanan 58 kişinin antitoksin düzeyleri arasında, aşı öncesinde istatistiki fark olmadığı halde aşılamadan sonra fark anlamlıdır (33). Adsorbe aşı yapılan grupta antitoksin düzeyleri daha fazla yükselmiştir.

Tablo-4 ve Tablo-5.

TABLO-4: Sıvı ve Adsorbe Aşı Uygulamadan Önceki ve Sonraki Antitoksin Düzeyleri

Aşı Cln.	0.005	0.015	0.055	0.15	0.55	1,05	1.55	2.05	2.55	TOPLAM
İÜ/ml.	0.01	0.05	0.1	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	
1 cc SIVI AŞI										
ÖNCE	0	2	10	11	13	4	0	0	0	
SONRA	0	0	1	5	18	11	4	1	0	40
0.5 cc ADSORBE AŞI										
ÖNCE	0	6	14	11	15	7	4	1	0	
SONRA	0	0	0	3	19	13	5	13	5	58

TABLO-5: Uygulanan Aşı Cinsine Göre Ortalama Antitoksin Değerleri

	<u>AŞI ÖNCESİ</u>	<u>AŞI SONRASI</u>	<u>BİREY SAYISI</u>
SIVI AŞI	0.542 ± 0.405	1.123 ± 0.437	40
ADSORBE AŞI	0.623 ± 0.559	1.469 ± 739	58
	(P > 0.05)	(P < 0.01)	

TARTIŞMA ve SONUÇ

Toplumda her bireyin tetanoz etkeni ile karşılaşma riski altında bulunması ve aşıyla korunmanın kesin ve tehlikesiz olması, bütün bireylerin immünizasyonunu gerekli kılar (26, 29). Aşı tetanoz toksoidi olup bazı norölojik ve nadiren görülebilen hipersensitivite dışında kontrendikasyonu yoktur. Teratojenik etkisi gösterilememiştir. Bu nedenle hamilelere yapılmasında bir sakınca yoktur (5, 8, 12, 17, 25, 26, 28). Tetanoz toksoidi, yarıda bulunan C.tetani sporlarının vejetatif şekle dönerek toksin üretmelerini ve toksinin santral sinir sisteminde nöronlara bağlanmasını önlediği gibi, kendisine karşı vücutta antitoksin yapımını temin eden güçlü bir antijenidir (23, 26, 29, 32, 37). Primer immünizasyondan sonra meydana gelen antitoksinin vücutta kalış süresi 10 yıldan fazla olup bu süre sonunda yapılacak rapel aşılamalarla koruyucu düzey en az 10 yıl korunabilir. Bu nedenle daha sık aşılama gereksizdir. Sık yapılan araştırmalarda genel ve lokal aşı reaksiyonlarının arttığına dair yayınlar mevcuttur (11, 12, 17, 19, 29, 31, 36). İlk immünizasyondan 25 yıl sonra bile vücut toksoidi hatırlamakta ve buna karşı sekunder cevap oluşturmaktadır (6, 7, 8, 15, 18, 22, 24).

Yaralanma halinde tetanoz profilaksisi yönünden antibiyotik tedavisi etkisizdir. Ancak erken ve etkili bir şekilde yapılacak yara depremanı ve yaralının immüni-

zasyon durumuna göre planlanacak olan aktif veya aktif ve pasif tetanoz immünizasyonu en geçerli yöntem olmaktadır (11, 26). Yapılan bu çalışmada seçilen gurubun % 7,1'inin antitoksin düzeyleri hastalığa karşı kesin koruyucu düzeyin altında bulunmuştur. Toplumda bu oranın bilhassa yaşla daha da artacağı muhtemeldir. Halen ne ülkemizde ne de başka ülkelerde yaşlıların immünizasyonu düzenli olarak yapılmamaktadır (11). Aşılamalarda adsorbe tipin tercih edilmesi uygun olacaktır. Kombine aşı uygulaması başka hastalıklara karşı da immünite sağlaması bakımından tercih edilmelidir. Adsorbe tetanoz aşısının optimal dozu 0,5 cc olmalıdır. Bu çalışmada ve diğer yayınlarda adsorbe aşının daha potent olduğu gösterilmiştir (2, 3, 4, 20, 21, 27).

Bu çalışmadan çıkan sonuçları şöyle özetleyebiliriz:

1. Tetanoza karşı koruyucu antitoksin düzeyi primer immünizasyonu takiben uygun aralıklarla rapeller yapılmadığı takdirde zamanla düşmektedir. Antitoksin düzeyinin, koruyucu düzeyin altına düşmesi tetanoza karşı ciddi bir risk faktörüdür.
2. Bireylerin düzenli şekilde aşı kartlarının bulunmaması, hastalıklara karşı immünite durumunun belirsizliğine ve yeni yapılacak aşı programlarının güçleşmesine neden olmaktadır.
3. Önceden iyi bir aşı anamnezi ve aşı belgesi bulunmayanların aşılanmış kabul edilmeleri ve buna göre planlama yapılması gereklidir.
4. Primer immünizasyonu yapılmış olanların bundan sonra sık sık aşı yaptırmasına gerek yoktur. Antitoksin düzeyi 10 yılda bir yapılacak rapel aşılarla koruyucu düzeyde devam ettirilebilir.
5. Sıvı aşıya göre adsorbe aşının immünolojik potansiyeli çok yüksek olup aşılamalarda bu tipi tercih edilmeli ve optimal doz olarak 0,5 cc yapılmalıdır.
6. Tetanoz immünizasyonunda gaye çok yüksek antitoksin düzeyleri elde etmek değil, koruyucu seviyede antitoksin düzeyi sağlamak ve bunu ömür boyu devam ettirmektir.

KAYNAKLAR

1. AKSU H.S.Z., Aksaray N., Satar M.: Anne ve Bebek Kordon Serumlarında ELISA Yöntemi ile Koruyucu Tetanoz Antitoksin Düzeylerinin Gösterilmesi (Tebliğ). 1.Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Kongre Kitabı, Bilgehan Basımevi, İzmir 1987. 244-245.
2. Barkin R.M., Samuelson J.S., Gotlin L.P.: DTP Reactions and Serologic Responses With a Reduced Dose Schedule. The Journal of Pediatrics 105-2: 189-194, 1984.
3. Begg N.: Could a Severe Local Reaction to a Second Triple Immunisation in Infancy be The Result of Hypersensitisation With Tetanus And Therefore Not a Reason For Discontinuing Pertussis. British Medical Journal 293: 1155, 1986.

- 4- Begg N.: Why Are Preschoel Boosters Given When The Time of This Is Usually Less Than The Minimum Five Years From The Previous Tetanus Immunization Normally Recommended. British Medical Journal 294: 28, 1987.
- 5- Bernler R.H., Frank J.A., Dondero T.J., Turner P.: Diphtheria-Tetanus Toxoids Pertussis Vaccination and Sudden Infant Deaths in Tennessee. The Journal of Pediatrics 101-3: 419-421, 1982.
- 6- Bilgehan H.: Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi. Doğruluk Matbaacılık ve Tic. İzmir 1987, 269-483.
- 7- Bilgehan H., Serter F.: Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. C.Tetani. Barış Yayınları, İzmir 1987, 333-346.
- 8- Blumstein G.I., Kreithen H.: Peripheral Neuropathia Following Tetanus Toxoid Administration (Report of a Case). JAMA 198: 198, 1966.
- 9- Bond D.J., Finegold M.S.: Tetanus. Infections Diseases (Ed). Hoeprich P.D.Third Edition. California 1983, 1107-1115.
- 10- Braude A.: Neurotoxins, Tetanus Toxin (Tetanospasmlı). Medical Microbiology and Infectious Diseases Philadelphia W.B.Saunders Company 1981, 53-55.
- 11- Edlich R.F., Wilder B.J., Silloway K.A., Nichter L.S., Bryant C.A. Quality Assesment of Tetanus Prophylaxis in The Wounded Patient. The American Surgeon, 52: 544-547, 1986.
- 12- Edsall G., Elliott M.W., Peebles T.G., Eldred M.C.And L.L.: Excessive Use of Tetanus Toxoid Boosters. JAMA 202-1, 17-19, 1967.
- 13- Farzad Z., James K., McClelland D.B.L.: Measurement of Human And Mouse Anti-Tetanus Antibodies And Isotype Analysis By ELISA. Journal of Immunological Methods. 87: 119-125, 1986.
- 14- Fruste W.: Tetanus. Medical Microbiology And Infectious Diseases (Ed.) Braude A.Philadelphia W.B. Saunders Company. 1981, 1373-1378.
- 15- Good R.A., Fisher D.W.: Immunobiology, Fourth Printing Sinauer Associates 1972, 9-16, 18-27, 274-285.
- 16- Hacettepe Üniversitesi Toplum Hekimliği Bülteni. Türkiye'de Bağışıklama ve İshal Hastalıklarının Kontrolü Programları. Sayı-3 (Özel ek). 1988.
- 17- Hirtz D.G., Nelson K.B., Ellenberg J.H.: Seizures Following Childhood Immunizations. The Journal of Pediatrics, 102-1: 14-18, 1983.
- 18- İter Ö., Ezer G.: Bağışıklama. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 1982, 1-39, 52-55, 136-144.
- 19- Kılıçturgay K., Gümrükçü E., Sağlam M.Erbaşoğlu O.: TAB- Tetanoz Karına Aşısına Karşı Aktif İmmünizasyon ve Ordu'da Aşı Uygulamasından Alınan Sonuçların İndirekt Hamaglutinasyon Testi ile Değerlendirilmesi. GATA Bülteni, 19-339-345, 1977.
- 20- Leen C.L.S., Barclay G.R., McClelland D.B.L.: Selection of Plasma Donors Suitable For Tetanus Boosting. Vox Sang, 51: 197-201, 1986.

- 21- Lin C.L.S. Habig W.H., Hardegree M.C.: Antibodies Against The Light Chain of Tetanus Toxin in Human Sera. *Infection And Immunity*, 49-1, 111-115, 1985.
- 22- Martin R.R., Tetanus, *Infectious Diseases* (Ed.). Mandelle G.L.: Douglas R.G., Bennett J.E.: *Principles And Practice of Infectious Diseases*, Second Edition, New York, Chichester, Brisbane Toronto, Singapore, John Wiley And Sons 1985. 1355-1359.
- 23- Myers M.G., Beckman C.W., Wasdinger R.A., Hankins W.A.: Primary Immunisation with Tetanus And Diphtheria Toxoids (Reaction Rates And Immunogenicity In Older Children And Adults). *JAMA* 19-248; 2478-2480, 1982.
- 24- Onul B.: *İnfeksiyon Hastalıkları Ankara Üniversitesi Basımevi*. Ankara 1980, 880-895.
- 25- Peebles T.G., Elderred M.C., Edsall G.: Tetanus Emergency Boosters. *The New England Journal of Medicine*, 280-11: 575-580, 1969.
- 26- Recommendation of The Immunization Practices Advisory Committee, Diphtheria Tetanus and Pertussis, Guidelines For Vaccine Prophylaxis And Other Preventive Measures. *Annals of Internal Medicine*, 103: 896-905, 1985.
- 27- Rethy L., Rethy L.A.: Active Anti-Tetanus Immunisation of Females to Control Neonatal Tetanus. *The Lancet*: 15, 616, 1986.
- 28- Robert S.C., Shephered W.M.: Antitetanus Vaccination. *British Medical Journal*, 294: 250, 1987.
- 29- Rutledge S.L., Snead O.C.: Neurologic Complications of Immunisations. *The Journal of Pediatrics*, 109: 917-923, 1986.
- 30- Sağlık M., Gümrükçü E., Güngör S.: Tetanos Aşısı Üretimi Projesi GATA Basımevi, Ankara 1984, 9-10.
- 31- Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı, Sağlık İşleri Genel Müdürlüğü, Aşı ve Serum Uygulama Rehberi. Başbakanlık Basımevi Ankara. 1980, 1-17, 20-22, 31-33.
- 32- Seppala I.J.T., Routonen N., Sarnesto A., Mattila P.A., Makale O.: The Percentages of Six Immunoglobulin Isotypes in Human Antibodies to Tetanus Toxoid. *Europe Journal Immunology*, 14: 868-875, 1984.
- 33- Shavelson L., Brand D.A., Acampora D.: Antitetanus Prophylaxis. *The New England Journal of Medicine*, 16: 466-467, 1984.
- 34- Sümbüllüoğlu K.ve V.: *Biyoistatistik. Çağ Matbaası*, Ankara 1987, 29-38, 48-96.
- 35- Unat E.K.: *Tıp Bakteriyolojisi ve Virolojisi*, Dergah Yay. İstanbul 1987, 260-269.
- 36- Valk V.K. Gottshall R.Y., Anderson H.D. Franklin H. Burney W.E., Serfling R.E.: Antigenic Respons. to Booster Dose of Diphtheria and Tetanus Toxoids. *Public Health Reports*, 77-3: 185-194, 1962.

37. White W.G., Elliott M.W., Peebles T.G., Eldren M.C. and L.L.: Excessive Use of Tetanus Toxoid Boosters. JAMA 202-1: 17-19, 1967.
38. World Health Organization: Manual for the Production and Control of Vaccines. Tetanus Toxoid Blg./ 77:2, Rev.1. 54-56.

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN SALMONELLA SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DUYARLILIĞI

Firdevs AKTAŞ *

Nihal KARABİBER **

Hasan KILIÇ **

ÖZET

Çeşitli gruplara ait Salmonella'ların antibiyotik duyarlılığındaki değişimleri saptamak amacıyla 1988—1989 yıllarında Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarında izole edilen 46 adet Salmonella (21 S.paratyphi B, 20 S.typhimurium, 4'ü S.typhi, 1 S.paratyphi A) suşunun chloramphenicol, ampicillin, trimethoprim—sulfamethoxazole, ofloxacin, üçüncü kuşak sefalosporinlerden cefoperazone, ceftriaxone, ceftazidime, ceftizoxime ve cefotaxime'e duyarlılığı disk difüzyon yöntemi ile araştırıldı. 21 S.paratyphi B suşunun 11'i chloramphenicol ve trimethoprim—sulfamethoxazole (TMP—SMZ) e, 13'ü ampicilline dirençli bulundu. 20 S.typhimurium suşunun tümü chloramphenicol, TMP—SMZ ve ampicillin'e dirençli bulundu. Bir S.paratyphi A suşu test edilen tüm antibiyotiklere duyarlı bulundu. İzole edilen tüm Salmonella suşları ofloxacin ve üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlıydı.

ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY OF SALMONELLAE ISOLATED FROM VARIOUS SAMPLES

SUMMARY

To study temporal changes in the antibiotic susceptibility of Salmonellae 46 strains belong to various groups of Salmonellae (21 S.paratyphi B, 20 S.typhimurium, 4 S.typhi, 1 S.paratyphi A) isolated from various samples in T.Y.I. Hospital in 1988 — 1989 were tested for susceptibility to ampicillin, chloramphenicol, trimethoprim — sulfamethoxazole, ofloxacin, and some third generation cephalosporins including cefoperazone, ceftriaxone, ceftazidime, ceftizoxime and cefotaxime.

Out of 21 S.paratyphi B strains 11 were resistant to chloramphenicol and TMP—SMZ, 13 were resistant to ampicillin. All S.typhimurium isolates were resistant to chloramphenicol, ampicillin, and TMP—SMZ.

* Gazl Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi.

** Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Out of 4 *S.typhi* strains 2 were resistant to chloramphenicol, ampicillin, and TMP-SMZ.

The *S.paratyphi* A strain was susceptible to all antibiotics tested.

All isolates were sensitive to ofloxacin and third generation cephalosporins.

GİRİŞ

Salmonella infeksiyonları, günümüzde özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemini korumaktadır. Bu hastalıkların tedavisinde seçilecek antibakteriyel ilaçlar chloramphenicol, ampicillin ve TMP-SMZ dir. Diğer bakterilerde olduğu gibi Salmonella'ların da antibiyotik duyarlılık paternlerinde zaman içinde değişiklikler olması beklenir. Ayrıca multirezistan Salmonella infeksiyonlarında denemesi için, yeni kullanıma sunulan bazı antibiyotiklerin Salmonella'lar üzerindeki invitro etkinliklerinin bilinmesi yararlı olacaktır.

Bu çalışmada Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesinde izole edilen değişik gruplara ait 46 adet Salmonella suşunun klasik tedavide kullanılan antibiyotiklere, üçüncü kuşak sefalosporinlere ve ofloxacin'e duyarlılığını incelemeyi amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Kan, dışkı, idrar, subfrenik apse materyali, karaciğer apse materyali ve pü gibi değişik klinik örneklerden izole edilen Salmonella'lar biyokimyasal ve serolojik yöntemlerle adlandırıldı (1). Grup ayırımında Pasteur anti serumları, *S.paratyphi* B ve *S. typhimurium* ayırımında Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezinde üretilen *S.paratyphi* B H faktör b ve *S.typhimurium* H faktör I antiserumları kullanıldı. Duyarlılıkları araştırılan antibiyotikler ampicillin (25 mikrogram), TMP-SMZ (25 mikrogram), chloramphenicol (30 mikrogram), ceftazidime (30 mikrogram), ceftriaxone (30 mikrogram), cefotaxime (30 mikrogram), ceftizoxime (30 mikrogram), cefoperazone (75 mikrogram) idi. Antibiyotik duyarlılık testleri Kirby-Bauer standart disk difüzyon yöntemi ile yapıldı (2).

BULGULAR

İzole edilen 46 adet Salmonella suşunun 21 i *S.paratyphi* B, 20 si *S.typhimurium*, 4 ü *S.typhi* ve 1 i *S.paratyphi* A olarak tanımlandı.

S.paratyphi B suşlarının 11 i chloramphenicol ve TMP-SMZ a, 13 ü ampicillin'e dirençli bulundu.

S.typhimurium suşlarının tümü ampicillin, chloramphenicol ve TMP-SMZ'a dirençliydi.

4 *S.typhi*'den 2 si ampicillin, chloramphenicol ve TMP-SMZ'a dirençli bulundu.

Bir tane olan *S.paratyphi* A suşu incelenen tüm antibiyotiklere duyarlı bulundu.

46 *Salmonella* bakterisinin hepsi ofloxacin ve üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlıydı. Tüm *Salmonella* suşlarının izole edildiği klinik örnekler Tablo 1 de, antibiyotik duyarlılık durumları ise Tablo 2 de gösterildi.

TARTIŞMA

Tedavisi gereken *Salmonella* infeksiyonlarında klasik olarak seçilen antibiyotikler sırasıyla, chloramphenicol, ampicillin ve TMP-SMZ'dir. Bu antibakteriyel ilaçlara karşı değişik oranda çoklu ve tekli direnç geliştiği bir çok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10). Çoklu rezistans gelişimi daha çok hayvan orijinli *Salmonella* türlerindedir. Çiftlik hayvanlarına infeksiyon profilaksisi, bol et verimi alma ve hayvanın ihtiyacı olan besin miktarını azaltma gibi çeşitli amaçlarla, düşük dozda, uzun süre verilen antibiyotiklerin direnç gelişmesinde rol oynadığı bildirilmektedir (11, 12, 13, 14, 15). Direnç gelişiminden R faktör taşıyan plazmidler sorumludur. Antibiyotiklere dirençli çeşitli organizmalardan zengin olan insan ve hayvan barsak florasında duyarlı bir *Salmonella* bakterisi kolonize olursa, dirençli organizmalarda bulunan R plazmidleri, önceden duyarlı olan bir organizmayı dirençli hale getirebilir (4, 5, 16, 17, 18, 19).

S.typhi, chloramphenicol, ampicillin ve TMP-SMZ direnci gösterilmişse de bu, nonifoidal *Salmonella*larda olduğu kadar yaygın değildir. Dirençli *S.typhi* suşları Meksika (17), Hindistan, Vietnam, Kore, İngiltere gibi ülkelerde saptanmıştır (20). Yurdumuzda yapılan bazı çalışmalarda ise ya *S.typhi*'ye direnç saptanmış(6), ya da önemli düzeyde bulunmamıştır (10). Tifoda *in vivo* rezistans gelişimi de olabileceği, bu durumun da relapslara neden olduğu bildirilmektedir (16, 21).

Çalışmamızda incelenen sıvı sayısı az olmalı birlikte *S.paratyphi B* suşlarının % 52 si chloramphenicol ve TMP-SMZ'e, % 61 i ampicillin'e dirençli bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Taşdemir ve ark. 48 hastadan izole edilen *S.paratyphi B* suşlarının tümünü ampicillin, chloramphenicol ve TMP-SMZ'e dirençli bulmuşlar, klasik tedaviyle başarı elde edemedikleri hastaları, üçüncü kuşak sefalosporinler ve amikacin'le tedavi ettiklerini bildirmişlerdir (9). Özkan 287 hastadan izole edilen *S.paratyphi B* suşlarında ampicillin'e % 99, chloramphenicol'e % 90.5, TMP-SMZ'a % 89 oranında direnç görüldüğünü bildirmiştir (8).

Gedikoğlu ve arkadaşları da 190 adet *S.typhimurium* suşunu kapsayan çalışmalarında duyarlılık oranını ampicillin için % 4.5, chloramphenicol için % 5.7, TMP-SMZ için % 7.1 olarak bildirmişler, ofloxacin, amikacin, ceftriaxone ve cefotaxime'i daha etkili bulmuşlardır (7). Bizim çalışmamızda izole edilen *S.typhimurium*ların tümü, klasik tedavide kullanılan antibiyotiklere dirençli, ofloxacin ve üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlı bulunmuştur.

Değişik çalışmalarda az veya çok farklı oranlar bildirilmekçe ise de, sonuç olarak *salmonella*'larda klasik tedaviye dirençli türlerin oldukça artmış olduğu

görülmektedir. Berkman 1980–1986 yılları arasında izole ettikleri tüm Salmonella'ların antibiyotik duyarlılık sonuçlarını değerlendirerek, antibiyotiklere dirençli suşların zamanla arttığını ve özellikle S.typhimuriumlarda, aynı yılın (1986) başıyla izole edilenler kıyaslandığında, duyarlı suşlarda, belirgin bir şekilde azalma görüldüğüne dikkat çekmiştir (10).

Direnç gelişiminin giderek artabilme olasılığına karşı gereksiz, ampirik antibiyotik kullanımının sınırlandırılması, invitro duyarlılık testlerinin mutlaka yapılması ve yeni antibiyotiklerin invivo etkinliklerinin denenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda izole edilen bütün Salmonella'lar üçüncü kuşak sefalosporinlere ve ofloxacin'e duyarlı bulunmuştur. Klinik çalışmalarda bilier konsantrasyonu yüksek olan cefoperazone (22) ve ceftriaxone'un (23) etkinliği vurgulanmaktadır. Ancak yeni sefalosporinlerle tedavide relaps oranının yüksek olduğu bildirilmektedir (24). Buna karşın Soe ve ark. 12 tifo ve 12 nontifoid Salmonellozis olgusunun üçüncü kuşak sefalosporinlerle tedavisinde, sadece S.enteritidis bakteriyemisi olan, sickle cell anemili bir hastada relaps bildirmişlerdir (20).

Quinolone grubu antibiyotiklerin Salmonella türlerine invitro etkinliği yanı sıra, iyi penetrasyonları ve vücut sıvılarında yüksek konsantrasyonları ile invivo olarak da başarılı olduğu bildirilmektedir (25, 26, 27). Quinolone'lar Salmonellozis tedavisinde gelecekte en çok ümit veren ilaçlardır. İlerde yapılacak invivo ve invitro çalışmalar Salmonellozis olgularında yeni antimikrobiale ilaçların kullanım politikasını belirleyecektir.

Tablo–1: Salmonella'ların izole edildiği klinik örnekler

	S.paratyphi B	S.typhimurium	S.typhi	S.paratyphi A
Dışkı	11	19	2	1
Kan	3	1	2	–
Subfrenik apse	1	–	–	–
Karaciğer apsesi	1	–	–	–
Pü	1	–	–	–
İdrar	4	–	–	–
TOPLAM	21	20	4	1

Tablo-2: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Salmonella'ların antibiyotik duyarlılıkları

Antibiyotik	S.paratyphi B		S.typhimurium		S. typhi		S. paratyphi A	
	Du	Di	Du	Di	Du	Di	Du	Di
Chloramphenicol	10	11	-	20	2	2	1	-
Ampicillin	8	13	-	20	2	2	1	-
TMP - SMZ	10	11	-	20	2	2	1	-
Ofloxacin	21	-	20	-	4	-	1	-
Cefoperazone	21	-	20	-	4	-	1	-
Ceftriaxone	21	-	20	-	4	-	1	-
Ceftazidime	21	-	20	-	4	-	1	-
Cefotaxime	21	-	20	-	4	-	1	-
Ceftizoxime	21	-	20	-	4	-	1	-

Du : Duyarlı

Di : Dirençli

KAYNAKLAR

1. Sonnenwirth, A.C.: Gram-negative bacilli, vibrios and spirilla. Gradwohl's clinical laboratory methods and diagnosis. Chap: 79 p: 1765, 8. Ed. (Ed: Sonnenwirth, A.C., Jarett, L.) St Louis Mosby Company, 1980.
2. Bauer, A.W., Kirby, W.M.M., Sherris, J.C., Turch, M.: Antibiotic susceptibility testing by a standardized disk method. Am.J. Clin. Pathol., 45: 493-496, 1966.
3. Datta, N., Richards, H.: Salmonella typhi in vivo acquires resistance to both chloramphenicol and co-trimoxazole. Lancet, 30: 1181-1183, 1985.
4. Goldstein, F.W., Champlaz, J.M., Guavera, J.M., Papadopoulou, B., Acar, J.F., Vieu, J.F.: Plasmid-mediated resistance to multiple antibiotics in Salmonella typhi. J.Infect. Dis., 153: 261-265, 1986.
5. Ryder, R.W., Blake, P.A., Murlin, G.P., Carter, R.A.P. Merson, M.H., Allen, S.D., Brenner, D.J.: Increase in antibiotic resistance among isolates of Salmonellae in the United States, 1967-1975. J.Infect. Dis.: 142:485-491, 1980.
6. Willke, A., Altay, G., Erdem, B.: Salmonella cinsi bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. Mikrobiyol. Bül., 22: 17-24, 1988.
7. Gedikoğlu, S., Kılıçtırgay, K., Gökırmak, F., Oken, M., Töre, O., Helvacı, S.: Salmonella typhimurium suşlarında antibakteriyel direnç sorunu Ankem Derg., 2:(2): 156, 1988.

- 8- Özkan, Ş.: 1989 Ocak, Şubat ve Mart aylarında Dr.Saml Ulus Çocuk Hastanesinde takıp edilen ampisillin, kloramfenkol, kotrimoksazol'e dirençli Salmonella paratifi B vakaları. 2.Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Serbest Bildiriler Özet Kitabı, Sayfa: 4-5, 1989.
- 9- Taşdemir, H.A., Albayrak, D.:Klasik tedaviye direnç kazanmış olan Paratifo B İnfeksiyonlarında kullanılabilir duyarlı antibiyotikler ve sonuçları. Mikrobiyol.Bült., 23: 35-39, 1989.
- 10- Berkman, B.: Hacettepe Çocuk Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında 7 yılda izole edilmiş olan 1439 Salmonella suşunun antibiyotik dirençliliklerindeki değişimler. Türk Hlj.Den.Biyol. Derg., 45:39-44, 1988.
- 11- Du Pont, H.L., Steele, J.H.: Use of antimicrobial agents in animal feeds: Implications for human health. Rev. Infect. Dis., 9: 447-460, 1987.
- 12- Holmberg, S.D., Osterholm, M.T., Senger, K.A., Cohen, M.L.: Drug resistant Salmonella from animals fed antimicrobials. N.Eng. J. Med.: 311:617-622, 1984.
- 13- Holmberg, S.D.: Drug-resistant Salmonella species from animals fed antimicrobials. Infect. Dis. Newsletter, 5:25-32, 1986.
- 14- Cohen, M., Tauxe, R.V.: Drug-resistant Salmonella in the United States: An epidemiologic perspective. Science, 234: 964-969, 1986.
- 15- Mac Donald, K.L., Cohen, M.L., Hargrett-Bean, N.T., Wells, J.G., Puh, N.D., Collins, S.F., Blake, P.A.: Changes in antimicrobial resistance of Salmonella isolated from humans in the United States, J A M A, 258: 1496-1499, 1987.
- 16- Hook, E.W.: Salmonella species (Including typhoid fever). Principles and practice of Infectious diseases. pp:1700-1716, 3.ed (Ed:Mandell, G.L., Douglas, V., Bennett, J.E.) New York, John Wiley and Sons Inc., 1990,
- 17- Gangaros, E.J., Bennett, J.V., Wyatt, C., Pierce, P.E., Olarte, J., Hernandez, P.M., Vakquez, V., Bessudo, D.: From The Center for Disease Control. An epidemic-associated episome. J. Infect. Dis. 126: 215-218, 1972.
- 18- Paniker, C.K.J., Vimala, K.N.: Transferable chloramphenicol resistance in Salmonella typhi. Nature, 239: 109-110, 1972.
- 19- Cherubin, C.E., Neu, H.C., Rahal, J.J., Sabath, L.D.: Emergence of resistance to chloramphenicol in Salmonella. J.Infect. Dis. 135: 807-812, 1977.
- 20- So e,G.B., Overturf, G.D.: Treatment of typhoid fever and other systemic salmonellosis with cefotaxime, ceftriaxone, cefoperazone, and other newer cephalosporins. Rev.Infect. Dis., 9: 719-736, 1987.
- 21- Cohen, S.L., Wylie, B.A., Sooka, A., Koonhof, H.J.: Bacteremia caused by lactose-fermenting multiply resistant Salmonella typhi strain in a patient recovering from typhoid fever. J.Clin. Microbiol., 25:1516-1518, 1987.

22. Pape, J.W., Gordes, H., Orlof, L., Johnson, W.D.: Typhoid fever: Successful therapy with cefoperazone. *J.Infect. Dis.*, 153:272—276, 1986.
23. Sherman, J.W., Conte, J.E.: Ceftriaxone treatment of multi drug resistant salmonella osteomyelitis. *Am.J.Med.*, 83: 137—138, 1987.
24. France, E.L., Neu, H.C.: Chloramphenicol and tetracyclines. Update on antibiotics (I). *Med. Clin. North. Am.*, 71:1157, 1987.
25. Keusch, G.T.: Antimicrobial therapy for enteric infections and typhoid fever. *State Art. Rev. Infect. Dis.*, 10(Suppl.:1): 199—205, 1988.
26. Neu, H.: Quinolones. Update on antibiotics (II). *Med. Clin. North. Am.*, 72:632, 1988.
17. Bryan, J.P., Rocha, H., Scheld, W.M.: Problems in salmonellosis: Rationale for clinical trials with newer beta-lactam agents and quinolones. *Rev. Infect. Dis.*, 8:189—207, 1986.

1. ... 20
2. ... 25
3. ... 30
4. ... 35
5. ... 40
6. ... 45
7. ... 50
8. ... 55
9. ... 60
10. ... 65
11. ... 70
12. ... 75
13. ... 80
14. ... 85
15. ... 90
16. ... 95
17. ... 100
18. ... 105
19. ... 110
20. ... 115
21. ... 120
22. ... 125
23. ... 130
24. ... 135
25. ... 140
26. ... 145
27. ... 150
28. ... 155
29. ... 160
30. ... 165
31. ... 170
32. ... 175
33. ... 180
34. ... 185
35. ... 190
36. ... 195
37. ... 200
38. ... 205
39. ... 210
40. ... 215
41. ... 220
42. ... 225
43. ... 230
44. ... 235
45. ... 240
46. ... 245
47. ... 250
48. ... 255
49. ... 260
50. ... 265
51. ... 270
52. ... 275
53. ... 280
54. ... 285
55. ... 290
56. ... 295
57. ... 300
58. ... 305
59. ... 310
60. ... 315
61. ... 320
62. ... 325
63. ... 330
64. ... 335
65. ... 340
66. ... 345
67. ... 350
68. ... 355
69. ... 360
70. ... 365
71. ... 370
72. ... 375
73. ... 380
74. ... 385
75. ... 390
76. ... 395
77. ... 400
78. ... 405
79. ... 410
80. ... 415
81. ... 420
82. ... 425
83. ... 430
84. ... 435
85. ... 440
86. ... 445
87. ... 450
88. ... 455
89. ... 460
90. ... 465
91. ... 470
92. ... 475
93. ... 480
94. ... 485
95. ... 490
96. ... 495
97. ... 500
98. ... 505
99. ... 510
100. ... 515
101. ... 520
102. ... 525
103. ... 530
104. ... 535
105. ... 540
106. ... 545
107. ... 550
108. ... 555
109. ... 560
110. ... 565
111. ... 570
112. ... 575
113. ... 580
114. ... 585
115. ... 590
116. ... 595
117. ... 600
118. ... 605
119. ... 610
120. ... 615
121. ... 620
122. ... 625
123. ... 630
124. ... 635
125. ... 640
126. ... 645
127. ... 650
128. ... 655
129. ... 660
130. ... 665
131. ... 670
132. ... 675
133. ... 680
134. ... 685
135. ... 690
136. ... 695
137. ... 700
138. ... 705
139. ... 710
140. ... 715
141. ... 720
142. ... 725
143. ... 730
144. ... 735
145. ... 740
146. ... 745
147. ... 750
148. ... 755
149. ... 760
150. ... 765
151. ... 770
152. ... 775
153. ... 780
154. ... 785
155. ... 790
156. ... 795
157. ... 800
158. ... 805
159. ... 810
160. ... 815
161. ... 820
162. ... 825
163. ... 830
164. ... 835
165. ... 840
166. ... 845
167. ... 850
168. ... 855
169. ... 860
170. ... 865
171. ... 870
172. ... 875
173. ... 880
174. ... 885
175. ... 890
176. ... 895
177. ... 900
178. ... 905
179. ... 910
180. ... 915
181. ... 920
182. ... 925
183. ... 930
184. ... 935
185. ... 940
186. ... 945
187. ... 950
188. ... 955
189. ... 960
190. ... 965
191. ... 970
192. ... 975
193. ... 980
194. ... 985
195. ... 990
196. ... 995
197. ... 1000

SAGLIK MESLEK LİSESİ ÖĞRENCİLERİNDE BETA HEMOLİTİK STREPTOKOK YAYGINLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Tahir AKBAY *
Metin HASDE ****

Pekcan DEMİRÖZ **

Sami SAYER ***
Çakır GÜNEY *****

ÖZET

Gülhane Askerî Tıp Akademisi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'na GATA Sağlık Meslek Lisesinde beta hemolitik streptokok (BHS) enfeksiyonu yaygınlığının saptanması ve bunun hastanede eğitim gören ve görmeyen sınıflar arasındaki farklılık ile kalabalık faktörünün ve enfeksiyonun yaygınlığına olan etkisinin saptanması amacıyla 1. ve 4. sınıf öğrencilerinin tamamı boğaz kültürlerinin alınması ile taranmıştır.

Sonuç olarak beta hemolitik streptokok yaygınlığı ortalama % 3,22 olarak saptanmıştır. Bunun % 2,47'sinin birinci sınıflarda, % 3,93'ünün dördüncü sınıflarda olduğu gözlemlenmiştir, öğrencilerin yatakhanelerinde ve çalışma salonlarında kişi başına düşen ortalama hava miktarının m³ olarak normal sınırlarda olduğu da saptanmıştır.

Anahtar Kelime: Beta Hemolitik Streptokok Enfeksiyonu

THE SEARCH FOR THE FREQUENCY OF BETA HEAMOLYTIC STREPTOCOCCUS INFECTION AMONG THE STUDENTS OF HEALTH CARE HIGH SCHOOL

SUMMARY

In order to determine the frequency of BHS infection, the difference of this frequency among those students who are trained at the hospital and those who are not, and the effect of crowd factor on the frequency of the infection at the GATA Health Care High School, all of the students of the first and fourth classes were scanned through throat cultures by the Public Health Department of the Gülhane Military Medical Academy.

-
- * GATA Halk Sağlığı ABD Öğr. Üye. Prof. Dr.
** GATA Enf. ve Kl. Mik. ABD. Öğr. Üye. Doç. Tıp. Yb.
*** GATA Halk Sağlığı ABD. Öğr. Üye. Yrd. Doç. Usp. Kd. Yab.
**** GATA Halk Sağlığı ABD Uz. Tıp. Yrb.
***** GATA İmmünoloji BD. Uz. Vet. Hek. Bnb.

As a result, the frequency of BHS was found to be 3.22 %, 2.47 % of wch was observed in the first class, and 3.97 % in the fourth class. The average volume of air per person in the dormitories and the study halls of the students was found to be within normal limits.

Key Words: Beta — Hemolytic Infection.

GİRİŞ

Streptokoklar doğada en çok rastlanan mikroorganizmalardan biri olup vücudun değişik yerlerinde, değişik şiddet ve özellikte bir çok hastalıklara sebep olurlar (19).

Streptokoklar, insan ile hayvan ağız ve farinkslerinde hakim bakteri florasını teşkil ederler. Bazı streptokok türleri barsakta bulunurlar. Lancefield'in frupları arasında insanlarda yaptıkları hastalıklar yönünden en büyük önemi taşıyanlar A grubundan beta hemolitik streptokoklardır. Bu grubun önemi, üst solunum yolları yaygın enfeksiyonları yanında, kardit, akut glomerulonefrit gibi komplikasyonlara da neden olmalarıdır (13).

Non süpüratif enfeksiyonlar için kişi ve toplum sağlığını en olumsuz yönde etkileyenler, romatizmal ateş ve akut glomerulonefritlerin meydana getirdikleri sakatlıklar yanında, ekonomik yönden de olumsuz sonuç doğurmaktadır (13).

Streptokoklar, en çok 5—15 yaşındaki çocuklarda enfeksiyonlara neden olmaktadır ve bunların çoğu ilkökul dönemlerindedir (14).

Ancak bununla beraber 13—19 yaş grubundaki yaygınlığının dikkate ve incelemeye değer olduğu çeşitli araştırmalarda belirlenmiştir. Balcı ve arkadaşlarının Etimesgut yetiştirme yurdu öğrencilerinde yaptıkları araştırmada 13—19 yaş grubunda BHS enfeksiyonu yaygınlığını % 18.10 oranında saptamışlardır (1).

Klasik bilgilere göre A grubu streptokoklarla meydana gelen enfeksiyonların takriben % 0.3—3'ünde akut romatizmal ateş görülmektedir (20).

Akut romatizmal ateş vakalarının da % 40'ında kardit meydana gelmektedir. Bu ölçüde önemli komplikasyonları olan streptokok anjinleri dünyanın her yerinde yaygın olmakla beraber daha çok ılıman iklimleri sever. Soğuk mevsimlerde daha siktir. Streptokok anjinleri, tüm anjinlerin % 87'sini meydana getirir (11).

Türkiye'de 1981 yılında akut romatizmal ateş ve kronik kalp hastalığı nedeniyle hastanelere yatırılanların sayısı 23.600 olup hastaneye yatan tüm hastaların on binde 133'ünü oluşturmaktadır (17). Sağlık Meslek Lisesinde BHS enfeksiyonu yaygınlığına etkl eden ve barınma hijyeni kapsamında olan faktörlerde (yaşanan yerde kişi başına düşen hava hacmi —m³ olarak— ve binanın ısıtma şekli) incelemektedir. Barınma hijyeninin sosyo—ekonomik yapı ile ilişkili olduğu varsayımı göz önüne alınırsa; Ankara'da sosyo—ekonomik durumu farklı iki ilkökul öğrenci grubunda yapılan araştırmada, sosyo—ekonomik durumu iyi olmayan ve hayat

şartları daha iyi düzenlenmiş bir toplumun çocukları arasında, mikroorganizmaların dağılışı bakımından belirli farklar bulunduğu tespit edilmiştir. Bu da bize, çocukları belirli enfeksiyonlardan korumada sosyo-ekonomik durumlarını düzeltmenin önemli olduğunu bir kere daha göstermektedir (16).

Diğer bir araştırmada ise iç hava kirliliğinin önemi şöyle saptanmıştır; sabahçı ve öğlenci olarak yapılan tedrisatla, öğlencilerde BHS oranı sabahçıların iki katı bulunmuştur. Bakımsız köy okullarında aynı şekilde enfeksiyonun yüksek olduğu saptanmıştır. Derslikte öğrenci başına düşen hava azaldıkça, enfeksiyonun arttığı gözlenmiştir. Evlerin ısınma şekli sonuçları etkilememiştir. Aynı odada yatan kişi sayısı arttıkça pozitif kültür sayısı artmaktadır (13).

Aynı araştırmaya göre, aşağıdaki durumlarda BHS daha sık izole edilmektedir:

1. Çift tedrisat yapılan okulların öğlenci öğrencilerinde

2. Bina yapısı, ısınma vb. yönlerden yetersiz köy okullarında

3. Öğrenci başına düşen havanın azlığında

4. Evde aynı odada yatan kişi sayısı arttığında

5. Yetiştirme yurdunda kalan öğrencilerde (13).

Enfeksiyonun cinsiyete göre bir fark göstermediği, buna karşılık sosyo-ekonomik seviyesi düşük ve sıkışık yaşayan ailelerde daha sık görüldüğü tesbit edilmiştir (7).

Bir epidemideki streptokok enfeksiyonu ile ilişkisi olmayan normal şahısların solunum yollarında izole edilen pyogen streptokokların, yaşa, mevsimlere, memleketlere ve kullanılan tekniklere göre değiştiği ve adolesan çağdakiler için bu oranın % 2-8 olduğu bildirilmekte, çocuklarda ise durumun daha değişken olduğu, genellikle % 10-25 ve hatta daha yüksek olabildiği ifade edilmektedir (15).

Bu çalışmadaki amaç; Sağlık Meslek Lisesi öğrencilerinde BHS enfeksiyonu yaygınlığının saptanması ve burdan hareketle de bu yaygınlığa neden olabilecek kadar bakım faktörünün varlığı araştırılacaktır. Çünkü BHS enfeksiyonu yaygınlığının kalabalık faktörü ile ilişkisi olduğu yukarıdaki araştırmalarla belirlenmiştir.

İnsanlar, sağlıklı yaşayabilmeleri, hayatlarını güvenle devam ettirebilmeleri, doğal tehlikelerden ve doğanın olumsuz koşullarından korunabilmeleri, kendilerini çeşitli tehlikelere karşı emniyete alabilmeleri, istirahatlerini sağlayabilmeleri, çalışmalarını uygun bir ortam içinde yapabilmeleri için çeşitli barınaklarda yaşamak zorundadır. Bu kapalı barınaklarda yaşam zamanla çeşitli sorunlar oluşturmuş olup bunların başında sınırlanmış hava gelmektedir. Barınma yerlerinin havasını bozan, kirlen sebep fiziksel, kimyasal ve bakteriyolojik sebepler olarak değerlendirilmektedir.

Toplu yaşanan yerlerde, salgı maddeleri ile aksırık, öksürük veya konuşurken ağızdan çıkan damlacıklarla, çeşitli araçlarla (elbise, ayakkabı vb.) kapalı yerlerin havasına karışan, yayılan mikroplar, ortamın ısısının ve nem miktarının da elverişli olduğu hallerde uzun zaman canlılıklarını devam ettirebilir ve özellikle solunum sistemi enfeksiyonlarının oluşumuna neden olabilirler (18).

Konutlar; her ne kadar dış etkenlerden korunmak amacıyla yapılmışlarsa da kışın soğuktan korunması yeterli değildir. Bu nedenle insanlar, içinde yaşadıkları binalarını kışın ısıtmak, yazın serinleştirmek zorundadırlar. Barınma yerlerinin ısıtılması iklime, ısıtılacak yerin özelliklerine, içinde bulunan insanların sayısı ve yaptıkları işlerin özellikleri gözönünde bulundurularak sağlık kurallarına uygun şekilde yapılır (18).

Hastane enfeksiyonlarının oluşumunda ve yayılmasında ayakta ve yatan hastalar ile personelin yanında, hastane ortamının rolü vardır. Hastanın kullandığı yatak, yastık kılıfları, havlu ve diğer çamaşırların temizliği yeterli değilse bir kontaminasyonun olacağı ve bunun sonucu olarak enfeksiyonların gelişeceği açıktır (8)

Hastanede eğitim gören IV. sınıf öğrencileri için bir risk söz konusu olup, bunun BHS enfeksiyonu yaygınlığını etkileyip etkilemediği incelenecektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırma, kesitsel tipte analitik bir araştırma olup, GATA Sağlık Meslek Lisesi 1. ve 4. sınıf öğrencilerinin tamamı üzerinde kış mevsimine isabet eden Şubat 1989 tarihinde uygulanmıştır.

Boğaz salgısı, ekiviyonun farinx duvarına ve özellikle bademcikler üzerine bastırılması suretiyle alınmıştır. Alınan numunelerin korunmaları için ekivyonlar içerisinde 2 ml.glukozlu buyyon bulunan tüplere daldırılmış, sonra buyyonla temasa geçmeyecek şekilde yukarı çekilmiş ve tüp pamuğu ile sıkıştırılmıştır.

Ekimde özellikle 3-4 mm. kalınlığında % 5-7 lik defibrine koyun kanlı jeloz besi yerinin bir kenarına ekivyon döndürülerek sürülmüş ve buradan da bakterilerin tek koloni düşecek şekilde öze yardımıyla ve azaltma yöntemi ile ekimleri yapılmıştır. Bu ekimde meydana gelen streptococ kolonilerinin hemoliz yapmadıkları ve hemoliz tipi belirlenmiştir.

Kültürler, 37 derecelik etüvde aerobik ve ayrıca % 10 CO₂ 'li ortamda yapılmıştır. Ayrıca normal atmosferde 35-37 ° C'de 24 saat inkübasyona bırakılmış, sonuçta üreyen bakterilerin cinsleri incelenmiştir.

CO₂ 'li veya normal atmosferde bekletilen besi yerlerinde BHS kolonilerinden preperatlar hazırlanarak Gram boyası ile boyanıp, Gram (+) 5-8'li zincirler şeklindeki kokların görülmesi BHS olarak değerlendirilmiştir.

Yapılan bu boğaz kültürlerindeki üreyen diğer boğaz flora bakterilerinin değerlendirilmesinde yine Gram boyama yöntemi ile morfolojik tip tayini yapılmıştır.

Ayrıca Sağlık Meslek Lisesinin dersane ve yatakhanelerinin en, boy ve yükseklikleri ölçülüp, buralarda kalmakta olan öğrenci sayısı ile kişi başına düşen oda hacmi m³ olarak saptanmıştır. Okulun ısınması, merkezi sistemle sağlanmaktadır.

BULGULAR

Araştırma grubunu oluşturan 248 denek GATA Kız Meslek Lisesinin yatılı öğrencileri olup 1.sınıf yaş ortalaması 15, 4.sınıf yaş ortalaması 18'dir.

Araştırma grubunda yapılan boğaz taraması sonucunda 248 öğrenciden 8'inde BHS saptanmıştır. Bu taramada elde edilen kültür sonuçlarına göre HBS ve diğer bakterilerin genel dağılımı Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo-1: Sağlık Meslek Lisesi 1 ve 4 sınıf öğrencilerinde yapılan boğaz taramasında elde edilen kültür sonuçları.

İzole Edilen Bakteriler	Vaka Sayısı	%
Staph. (Gm. (+)koklar)Epidermidis	182	73.38
Staphylococcus Aureus	18	7.25
Pneumococ	207	83.46
Gram(-) Diplococ	9	3.62
Candida Albicans	87	35.08
B-Hemolytic Streptococ	8	3.22
Gram (-) Bacil	178	71.77

Hastanede eğitim gören 4'cü sınıf ile hastanede eğitim görmeyen 1 sınıf arasında BHS (+) açısından anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 2).

Tablo-2: BHS (+) liğinin sınıflara göre dağılımı.

Sınıf	BHS (+)		BHS (-)	Toplam
	Sayı	%		
I	3	2.47	118	121
IV	5	3.93	122	127
Toplam	8	3.22	240	248

($\chi^2 + 0.516, p > 0.05$) sınıflar arasında fark yoktur.

Araştırma grubunda yapılan boğaz taraması sonucunda 54 öğrencide normal boğaz florası saptanmıştır. (% 21.77) tiplendirme sonucu bu flora bakterilerinin dağılımı Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo-3: Normal boğaz florası saptanan öğrencilerdeki boğaz florası bakterilerinin dağılımı

Bakteri Adı	Olgu Sayısı	%
Staphylococcus Epidermidis	14	25.92
Pneumococ	11	20.37
Gram (-) Diplococ	2	3.70
S.Epidermidis+Pneumococ	27	50.00
Toplam	54	99.99

Araştırma grubumuzun barınma hijyeni olarak; Sağlık Meslek Lisesi öğrencilerinin barındığı binada kişi başına düşen hava miktarı (m^3) durumu incelenerek değerlendirildi. Bu inceleme sonunda 5 kişilik yatakhanelerin hacmi olarak $72.33 m^3$ olduğu ve kişi başına $14.5 m^3$ hava düştüğü saptandı. Dershaneler ise hacim olarak $221.13 m^3$ olarak saptanırken, bu odalarda ders çalışan öğrenci sayısının 37-44 arasında değiştiği gözlemlendi, buna göre dershanelerde kişi başına $5.1-6 m^3$ arasında oda hacmi düştüğü tablo 4'de gösterilmiştir (8).

Tablo-4: Sağlık Meslek Lisesinin Dershane ve Yatakhanelerindeki Kişi Başına Düşen Oda Hacminin (m^3) Dağılımı.

	Kişi Başına Düşen İdeal Oda Hacmi (m^3)	Sağ.Mes.Lis.deki Kişi Başına Düşen Oda Hacmi (m^3)
Okul Yatakhanelerinde	15-17 m^3	14.5 m^3
Okul Dershanelerinde	6 m^3	5.1-6 m^3

TARTIŞMA ve SONUÇ

Araştırma grubumuz, 15-18 yaş grubu öğrencileri kapsamaktadır. Bu grup genelde daha az araştırılan bir grup olup, daha önce Haziran 1982 tarihinde Etimesgut Yetiştirme Yurdundaki 13-19 yaş grubu 77 öğrenci arasındaki taramada BHS prevalansının % 18,10 olduğu saptanmıştır (1), bizdeki rakam ise 3,22 dir. Farkın bu kadar yüksek olmasındaki etken okuldaki beslenme, barınma hijyeni ve kişisel hijyenin düzenli uygulanmasına bağlanabilir. Çünkü yapılan incelemelerde barınma

koşullarının bugünkü durumu ile yeterli ve ideal olduğu gözlenmiştir. Ayrıca araştırılan okul öğrencilerinin sağlık hizmetlerinden yeterli ölçüde faydalanıp, periyodik kontrollerinin yapıldığı gözden kaçırılmamalıdır.

Birinci ve dördüncü sınıflar arasında BHS yaygınlığında anlamlı bir fark saptanamamıştır Bunda bize hastane koşullarında çalışıp–çalışmamanın önemli bir etken olmadığını göstermez, çünkü çalışılan örneklerin sayısı bizi yanıltabilir.

Ortabereket Sağlık Ocağına bağlı Çanılı ve Feruz köyünde yapılan çalışmada streptokok enfeksiyonunun yaşlara göre dağılımında da önemli bir farklılık tesbit edilememiştir. Fakat BHS enfeksiyonunun kalabalık ailelerde daha sık görüldüğü tesbit edilmiştir (7).

Hacettepe Tıp Grubunca en yüksek oranda BHS izolmanı Sonbahar ve Kış aylarına isabet eden taramalarda olmuştur. (% 15.80, % 17.73) Nisan aylarında yürütülen taramalarda ise oran daha düşüktür (% 7.35 – % 7). Daha sonraki taramalarda Ocak ayı olmasına rağmen, muhtemelen havaların mevsim normallerinin üzerinde seyretmesine bağlı olarak düşük bulunmuştur (% 5,41). Bizim taramamızda, Şubat ayı olmasına rağmen havaların mevsim normallerinin üzerinde seyrettiği bir dönemde yapılmıştır, bu da oranın düşük çıkmasına neden olmuş olabilir (% 3.22) (13).

Çetin ve arkadaşları 1971 yılında Üniversite öğrencilerinde yaptıkları boğaz ve burun kültürlerinde % 3–9 BHS saptamışlardır.(5).

Araştırmamız sonucunda BHS enfeksiyonu prevalansının, yapılan diğer araştırmalarla karşılaştırılması Tablo–5’de görülmektedir.

Tablo–5: Kız ve Erkekler için Beta Hemolitik Streptokok Enfeksiyonuna İlişkin Çeşitli Araştırmaların Bulguları.

Kaynak No.	Yaş Grubu	Yapıldığı Yıl	Yapıldığı Yer	Kişi Sayısı	Streptokok Prevalansı (%)
6	Tüm yaş	1970	Mehdi (Kazan)	92	34.00
10	Tüm yaş	Şub.1970	Sincan	168	27.31
4	6–14	Aral.1974	Yeni Kapı Yetiştirme Yur.	105	9.50
12	7–23	Aral.1979	Gökler (Yeni- kent)	180	21.54
1	13–19	Haz.1982	Etimes.Yetiştirme Yurdu	77	18.10
	15–18 Kız	Şub.1989	GATA Sağ.Mes. Lisesi	248	3.22

BHS enfeksiyonunun yaygınlığını önemli ölçüde etkileyen kalabalık faktörü Sağlık Meslek Lisesinde öğrencilerin barındıkları odalarda olumsuz olabilecek düzeyde değildir. Isınma merkezli sistemle sağlanmakta olup barınılan binanın her tarafında homojen bir sıcaklık olduğu ancak ortamdaki havanın yeterince nemlendirilemediği saptandı.

Araştırma grubumuzca elde edilen bulgular sonuç olarak şöyledir:

1- GATA Sağlık Meslek Lisesinde (15-18 yaş grubu) Beta Hemolitik streptokok enfeksiyonu Prevalansı % 3,22 olarak bulunmuştur. Bu değer yapılan diğer araştırmalardaki değerlere göre düşüktür. Bunun sebebi Sağlık Meslek Lisesindeki öğrencilerin barınma hijyeni, ısınma ve sağlık hizmetlerinden faydalanma şanslarının ideal düzeyde olduğundan kaynaklanmaktadır.

2- BHS enfeksiyonun yaygınlığı hastanede eğitim gören ve görmeyen sınıflar arasında farklı değildir.

3- Barınma hijyeni yeterli düzeyde olduğu için kalabalık faktörünün BHS enfeksiyonu yaygınlığına olan etkisi değerlendirilmemiştir.

BHS'un daha az sayıda izole edilmesinin nedenleri ile bu sonuçların korunmasında;

-Bina yapısı, ısınma v.b. yönlerden yeterli olma durumu sağlanmalıdır.

-Mevcut öğrenci başına düşen havanın yeterli olması önemli bir etkidir.

Bu nedenle kişi başına düşen ideal oda hacmi; yatakhanelerde 15-17 m³/kişi başına, dershanelerde 5-6 m³/kişi başı olmalıdır.

-Düzenli ve periyodik yapılan sağlık kontrollerinin devamı mutlaka sağlanmalıdır.

Beta Hemolitik Streptokok enfeksiyonunun sıkışık yaşayan topluluklarda daha sık görüldüğü unutulmamalıdır. Ayrıca BHS saptananların kısa zamanda tedaviye alınmaları pratik olarak komplikasyonların da ortadan kalkmasına neden olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Balci, M., Özsoylu, A., Özet, A., Sekar, M.: Etilmesgut Yetiştirme Yurdu Öğrencileri Genel Sağlık Kontrolü Araştırma Raporu Yayınlanmamış Araştırma, H.U. Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı ABD. 1982.
- 2- Bannatyne, R.M.: Laboratory Diagnosis of upper respiratory Tract Infections. American Society for Mikrobiology 1979 Washington D.C.
- 3- Barbara, J., Howard, Klass, J., Rusin, S., Welssfeld, A.S., Tilton, D.C.: Clinical and Pathogenic Microbiology, P.245. The C.V. Mosby Company Washington D.C. 1987.
- 4- Bilgili, N., Çakmak, C., Sofuoğlu, A., Salor, G.: Yenikapı Yetiştirme Yurduna 6-14 Yaş Grubunda Beta Hemolitik Streptokoklar Üzerinde Etkin İlaç Saptaması, Yayınlanmamış Araştırma, Hacettepe Üniversitesi, Halk Sağlığı ABD. 1974.

5. Çetlin, E.T., Ang, Ö., Törecl, K., Bericiten, R.: Investl etlon on Acroble Oral ande Nasal Flora of Unverslty Students, Path.Microbiol. 37, 185--193, 1979.
6. Gezen, S., Özcan, S.: Streptokok Enfeksiyonu ve Taşıyıcılığında Alle ve Barınağın Rolü, Yayınlanmamış Araştırma, Hacettepe Unversltesi, 1970.
7. Günay, O., Eklcl, E., Başaran, S., İçağasioğlu, A.: Ortabereket Sağlık Ocağına Bağlı Çanlı ve Feruz Köyü İlkokullarında Beta Hemolitik Streptokok Prevalansı ve Bazı Sülfamidlerin Etkisi, Yayınlanmış Araştırma, Hacettepe Unversltesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı ABD. 1977.
8. Koşay, S.: Hastane Enfeksiyonları Ege Unversitesi Matbaası 1981 S: 2--3.
9. Kurzynski, T.A.: Evaluation of Technlques for Isolation of Group A Strep. Prom Throat Cultures. J.Clin. Microbiol. 13, 91, 1981.
10. Müftüoğlu, R.: Etlmesgut Sağlık Ocağı Bölgesinde 1967 yılı son 3 ayı ile 1968 Yılı İlk İki Ayında Çıkan Kızıl ve Streptokok Enfeksiyonu Epidemisine Alt Bir İnceleme, Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi--Hacettepe Unversltesi 1987.
11. Onul, B.: Enfeksiyon Hastalıkları, 5. Baskı, 1974.
12. Özpamukçu, G.: Gökler Köyünde Beta Hemolitik Streptokok Enfeksiyonların İncelenmesi, Yayınlanmamış Araştırma, Hacettepe, Unversltesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı ABD. 1981.
13. Özsan, K., İmamoğlu, A., Bilgin, Y., Tezcan, S., Özme,Ş., Mert, A., Çetlin, T.E., Neyzi, O., Uzel, N.: Türkiye'de Okul Çocuklarında Streptokok Enfeksiyonlarının Kontrolü Doğa Tıp ve Ecz.D. 11.2.1987, P: 282--295.
14. Padvamatl, S.: Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease In Developing Countries, Bulletin of WHO, 56, 543--550, 1978.
15. Parker, M.T.: Streptococcal Diseases, Topley and Wilsers Bacteriology, Virology and Immunity, Seventh Edition, In Four Volume, V 3, Williams Wilkins, 225--253, 1984.
16. Türet, S.: Boğazın Bakteriyel Florasının Sosyo--Ekonomik Durumla İlgisi. Mikrobiyoloji Bülteni 1969, Cilt 3 Sayı 1 S.16.
17. Türkiye Sağlık İstatistiksel Yılığ, 1980, 1981, Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı Yayını, No: 98, Ankara, 1983.
18. Yumutoruğ, S., Sungur, T.: Hijyen ve Koruyucu Hekimlik I.Baskı. A.Ü.Tıp Fakültesi Yayını, Sayı 393, Ankara 1980.
19. World Health Organisation Technlcal Report Series: Streptococcal and Staphylococcal Intections. P.394--1968.
20. World Health Organisation, Community Control of. Rheumatic Heart Disease In Developing Countries. 34, 389--395, 1980.
21. Sumbüloğlu, K., Sumbüloğlu, V.: Bilyostatistik Çağ Matbaası Eylül 1987 Ankara S: 125.

BAŞ—BOYUN BÖLGESİ KANSERLİLERE AİT SERUMLARDA HSV—1 VE EBVCA İFAT İgG ANTİKORLARI DAĞILIMI *

Ömer KOCABEYOĞLU ** Yalçın ÖZKAPTAN *** Gürol EMEKDAŞ ****

ÖZET

Baş—boyun bölgesi kanserli 20 olgudan tedavi öncesi sağlanan serumlarda Herpes simplex virus tip 1 (HSV—1) ve Epstein Barr Virus (EBV) kapsid antijenlerine (CA) karşı İgG antikorları İndirekt fluoressan antikor testi (IFAT) ile araştırıldı.

HSV—1 İgG antikorları, 16 serumda (% 80) 1/10—1/640 arasında değişen titrelerde pozitif bulundu. 4 serumda ise 1/10 titrede HSV—1 İgG antikoru saptanamadı.

EBVCA İgG antikorları 18 serumda (% 90) 1/10—1/80 titrelerde pozitif, 2 serum ise (% 10) 1/10 titrede negatif bulundu.

Baş—boyun kanserli olgularda HSV—1 İgG ve EBVCA İgG antikor düzeylerinin normal popülasyon bulgularından anlamlı derecede farklı olmadığı sonucuna varıldı.

THE DISTRUBUTION OF IFAT İgG ANTIBODY AGAINST HSV—1 AND EBVCA IN SERA FROM PATIENTS WITH HEAD AND NECK CARCINOMA

SUMMARY

İgG antibodies against Herpes simplex virus type 1 (HSV—1) and Epstein Barr virus capsid antigene (EBVCA) were investigated with indirect fluorescent antibody test (IFAT) in pretreatment sera from patients with head and neck carcinoma.

HSV—1 İgG antibodies were found positive in 16 sera (80 %) at titer varied from 1/10 to 1/640. However HSV—1 İgG antibody was not detected in 4 sera (20 %) at 1/10 titer.

EBVCA İgG antibodies were found positive in 18 sera (90 %) at titer varied from 1/10 to 1/80, although 2 sera (10 %) were found negative at 1/10 titer.

* 3.Ulusal Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde (19—21.Eylül.1989,İstanbul) tebliğ edilmiştir.

** GATA Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD.Öğr.Üyesi, Doçent.

*** GATA K.B.B. ABD. Öğretim Üyesi, Profesör.

****GATA Mikrobiyoloji ve Kl.Mikrobiyoloji ABD. Öğr.Üyesi, Yrd.Doç.

As conclusion, no significant difference detected between IgG antibody levels against HSV-1 and EBVCA in sera from patients with head and neck carcinoma and antibody levels against the same viruses in sera from healthy individuals.

GRİŞ

Virus—kanser ilişkileri günümüzde tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Ancak insanlarda görülen bazı kötü huylu tümörlerin virüslerle ilgili olabileceği düşünülmektedir (16).

Çeşitli insan ve hayvan tümörleri ile herpesviruslar arasında bazı ilişkiler bulunmaktadır (16, 17). Herpesvirusların geniş bir konak spektrumuna sahiptir (1, 13, 14, 16, 17) ve bu virüslerin en önemli özelliği, onkojenik potansiyele sahip olmalarıdır (13).

Litik özelliği inaktive edilen Herpes simplex virus tip 1 (HSV-1), hamster hücre kültürlerinde transformasyona neden olmakta ve transforme hücrelerin yavru hamsterlere inokülasyonu ile bu hayvanlarda tümör oluşturulabilmektedir (16).

İnsan kanserleri ile HSV arasında bir ilişki bulunduğu düşünülmekte ancak araştırma verileri böyle bir sonucu doğrulamamaktadır (5, 17).

İnsan herpesviruslarının hepsi primer enfeksiyondan sonra vücutta yaşam boyu latent olarak kalmakta ve kişilere göre değişen sıklıkta reaktive olmaktadır (1, 9, 10, 13, 16, 17).

HSV-1 orofasial enfeksiyonlar yapmakta ve primer enfeksiyondan sonra sinir ganglionlarında, daha çok trigeminal gangliyonda, latent olarak kalmaktadır (1, 13, 14, 16, 17).

Epstein Barr virus (EBV)'ün insan vücuduna giriş kapısı orofarenktir. Adenopati, boğaz ağrısı, myalji, hafif ateş ve yorgunluk ile seyreden enfeksiyöz mononükleoz hastalığının etkenidir (2, 6, 8, 13, 14, 16, 17).

EBV, orofarenkteki epitel hücrelerinde ürer, daha sonra B lenfositleri enfekte eder. Lenfostötropik bir virustur. Enfekte B lenfositlerinin bir kısmında litik enfeksiyon gelişir, bir kısım B lenfositlerinde ise EBV latent sıklusa geçer (14). EBV ile latent olarak enfekte B lenfositleri sürekli olarak bölünme yeteneği kazanır ve oluşan yeni B lenfositlerinde virusun sadece EA antijenleri bulunur (13, 14).

EBV insanlarda görülen Burkitt lenfoması ve nazofarengeal karsinoma ile ilişkili bulunmaktadır (6, 13, 14, 16, 17).

Genelde virus—tümör ilişkisinin araştırılmasında iki türlü yaklaşım söz konusu olmaktadır. Bunlardan birisi etyolojisinde virus düşünülen tümürlü hasta serumlarında antiviral antikor düzeylerinin araştırılması, diğeri tümürlü dokularda virus antijenlerinin saptanmasıdır.

Bu çalışmada, çeşitli baş—boyun bölgesi kanseri bulunan 20 olguya ait serum örneğinde HSV-1 IgG ve EBVCA IgG antikor düzeyleri indirekt fluoresan antikor

test (IFAT) ile ve heterofil antikorlar monotest ile araştırılmıştır. Tümörlü hasta serumlarında HSV-1 ve EBVCA'ne karşı IgG antikor düzeylerinin normal sağlıklı bireylerdekenden yüksek olup olmadığının saptanması amaçlanmış ve bu yolla tümör-virus ilişkisine yaklaşılmışa çalışılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

A. SERUMLAR: GATA K.B.B. Anabilim Dalı kliniğine 1987 yılında başvuran ve çeşitli baş-boyun bölgesi kanserli bulunan 20 hastanın tedavi öncesi alınan kanlarından serumları ayrılmış ve test edilinceye kadar -40 C dipfrizde saklanmıştır.

B. HSV-1 IgG IFAT: Bu testte kullanılan antijenler GATA Viroloji Bilim Dalı laboratuvarında hazırlanmış ve test daha önce bildirdiğimiz şekilde uygulanmıştır (9). Serum dilüsyonları 1/10 dan başlatılmıştır. Nonspesifik fluoresansı önlemek için fluorescein ile işaretli anti human IgG (Behring Ch-B/Lot 12883 13 D)'ye final konsantrasyon 10^{-4} olacak şekilde Evans Blue (Sigma 28F 6099) eklenmiştir.

C. EBVCA IgG IFAT: Bu testte Virgo IFAT EBVCA IgG test kitleri kullanılmıştır.

D. MONOTEST : % 10 sitratize at eritrositleri ve % 20 kobay böbrek ekstresi kullanılarak daha önce bildirdiğimiz şekilde uygulanmıştır (3).

BULGULAR

Baş-boyun bölgesi kanseri bulunan 20 olguya ait serum örneklerinde IFAT ile HSV-1 IgG antikorları dağılımı Tablo-1'de görülmektedir.

Tablo-1: Baş-boyun bölgesi kanserleri olgularda IFAT HSV-1 IgG antikorları dağılımı.

KANSERLİ TİRLERİ	TİTRELERİ									TOPLAM
	1/10	1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280	
Nazofarenks	1	2	1	2	-	1	1	1	-	9
Larenks	2	-	-	1	1	-	-	1	-	5
İlirun Adeno	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
İlirun silt	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Total 4	1	1	-	-	-	-	-	-	-	2
Özofagus İngu	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
Parotid	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
TOTLAM	4	5	1	3	2	1	2	2	-	20
	(20)				16(80)					(100)

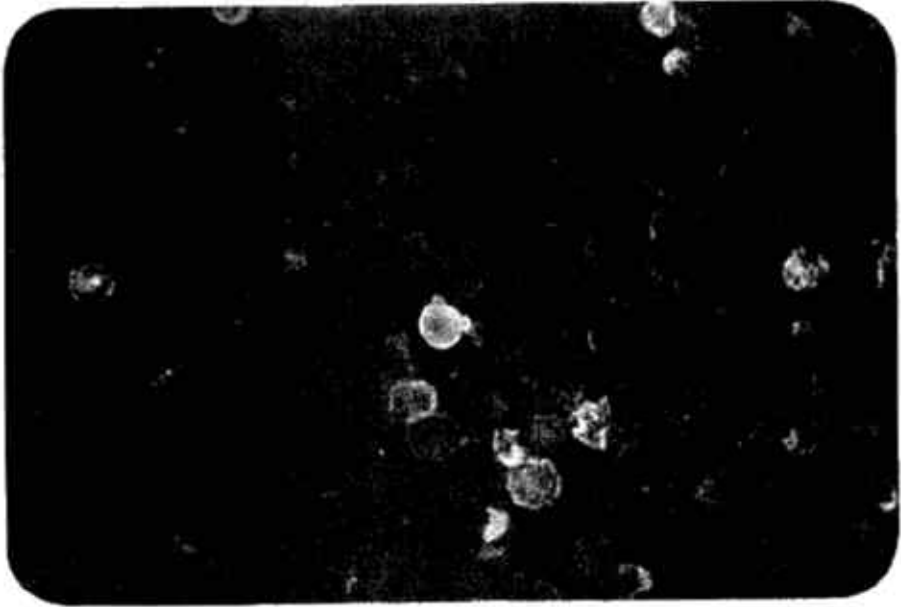
Olguların 9'u nazofarenks, 5'i larenks, 6'sı da diğer kanser türleridir. 20 kanserli hasta serumunun 16'sında (% 80) 1/10-1/640 arasında değişen titrelerde HSV-1.

IgG antikorları saptanmış, 4 serum (% 20) ise 1/10 titre negatif bulunmuştur.

IFAT EBVCA IgG pozitif sonuç Resim-1'de görülmektedir,

20 kanserli olguya ait serumlarda IFAT ile EBVCA IgG antikorları dağılımı Tablo- 2'de görülmektedir.

Resim-1: IFAT EBVCA IgG pozitif sonuç (600 x)



Tablo-2: Baş-boyun bölgesi kanserli olgularda IFAT EBVCA IgG antikorları dağılımı

KANSER TÜRLERİ	TİTRELERİ						TOPLAM
	1/10	1/10	1/20	1/40	1/60	1/160	
Nazofarenks	1	1	2 ^a	3	2 ^a	-	9
Larenks	-	-	1	3	1	-	5
Burun Adeno	-	-	-	-	1	-	1
Burun cilt	-	-	-	1	-	-	1
Tonsil	-	1	-	1	-	-	2
Özefagus başı	1	-	-	-	-	-	1
Parotis	-	1	-	-	-	-	1
TOPLAM	2 (10)	3	3	8	4	-	20 (100)

IFAT ile 18 serumda (% 90) EBVCA IgG antikorları 1/10–1/80 arasında değişen titrelerde pozitif bulunmuş, 2 serumda (% 10) ise 1/10 titrede antikor saptanmamıştır.

Tablo-1 ve Tablo-2'nin incelenmesinden baş-boyun bölgesi kanserli olgulara ait serumlarda HSV-1 IgG antikor düzeylerinin EBVCA IgG antikorlarından daha yüksek titrelerde olduğu gözlenmektedir.

TARTIŞMA ve SONUÇ

HSV-1 enfeksiyonları yurdumuzda yaygın olarak bulunmaktadır. Ancak bu enfeksiyonların çoğu asemptomatiktir. Gümrükçü, sağlıklı 41 kişinin tamamında mikronötralizasyon testi ile 1/10–1/320 oranında değişen titrelerde HSV-1 IgG antikorları bulunduğunu ve çeşitli kanser olgularına ait 46 serumdaki HSV-1 IgG antikorları dağılımının sağlıklı kişilerdekinden farklı olmadığını bildirmiştir (5).

Kocabeyoğlu ve arkadaşları değişik yaş grubundan 66 kişiye ait serum örneğinde ELISA testiyle % 95.5 oranında HSV-1 IgG pozitifliği saptamışlar; aynı çalışmada 44 kişilik hayat kadını grubunun tamamı seropozitif bulunmuştur (10). Kocabeyoğlu ve arkadaşları bir başka çalışmalarında kronik böbrek yetmezlikli ve renal transplantlı hastaların tamamında IFAT ile HSV-1 IgG antikorlarının 1/10–1/1280 titrelerde pozitif bulunduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada kontrol grubu olarak kullanılan 10 kişiye ait serumun 9'unda (% 90) 1/10–1/640 titrelerde antikor saptanmış, 1 serum (% 10) ise 1/10 titrede negatif bulunmuştur (9).

Bu çalışma bulguları (Tablo-1) yukarıda bahsedilen önceki çalışmaların (5, 9, 10) sonuçlarıyla karşılaştırıldığında; baş-boyun bölgesi kanserli olgulardaki HSV-1 IgG antikorları dağılımının anlamlı bir farklılık göstermediği anlaşılmaktadır.

EBV'da HSV gibi primer enfeksiyondan sonra insanda latent olarak kalmaktadır. Ancak HSV-1 sinir ganglionlarında özellikle trigeminal gangliyonda, EBV ise B lenfositlerinde latent olarak kalmaktadır (1, 6, 14, 16, 17).

EBV'un differansiye olmamış nazofarengeal karsinoma ile ilişkili bulunduğu ileri sürülmüştür. Bu tümörün orijin aldığı hücrelerin, virusun primer hedefi olduğuna bakılarak bu görüş patogenetik açıdan ilginç bulunmuştur (11, 13).

EBV enfeksiyonunun klinik spektrumu geniş ölçüde değişiklik göstermektedir (14). Son yıllarda "kronik yorgunluk sendromu" olarak adlandırılan hastalığı bulunanlarda EBV antikorları yüksekliğine bakılarak etyoloji bu virusa bağlanmak istenmiş ancak yapılan çalışmalardan anlamlı olabilecek sonuçlar elde edilememiştir (2, 8, 12).

Timik karsinomali bir hasta serumunda EBVCA antijenine karşı IFAT ile 1/2560 titrede IgG ve 1/80 titrede IgA antikorları saptanmıştır. Ayrıca hastanın

tümör hücrelerinin nükleusunda EBNA'leri bulunduğu gösterilmiş ve EBV ile timik karsinoma arasında etyolojik bir ilişkinin varlığı bildirilmiştir (11).

EBV insan tümör virusları içerisinde ilk sıralarda yer almakta (13) ve bu virus enfeksiyonlarının serolojik tanımında heterofil antikorlar ve çeşitli virus spesifik antijenlere karşı antikorlar araştırılmaktadır (3, 4, 6, 7, 14, 15, 16, 17).

Nazofarengeal karsinomali ve Burkitt lenfomali hasta serumlarında EBVCA IgG antikorlarının sağlıklı kontrol grubuna göre 8—10 kat daha yüksek olduğu saptanmış ve ortalama titrenin 1/640 olduğu bildirilmiştir (6).

Çalışmamızda 9'u nazofarengeal karsinoma olmak üzere 20 tümörlü hasta serumunda, IFAT ile EBVCA IgG antikorlarının düşük düzeyde (1/10—1/80) bulunduğu saptanmıştır (Tablo—2).

Bu çalışmada EBV ile baş—boyun bölgesi kanserleri arasında etyolojik bir ilişkiyi düşündürecek düzeyde antikor pozitifliği saptanamamıştır. GATA Viroloji Billm Dalında yapılan ve henüz yayınlanmamış bir çalışmada, 10—23 yaş grubunda ELISA testi ile % 83 oranında EBVCA IgG antikor pozitifliği saptanmıştır. Daha yukarı yaş grubundan olan kanserli olgularda ise IFAT ile EBVCA IgG pozitiflik oranı % 90 olarak bulunmuştur. Aradaki farklılığın anlamlı olmadığı ve yaş grubu farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir.

EBV enfeksiyonlarının tüm dünyada yaygın olarak görülmesine karşın Burkitt lenfoması, nazofarengeal karsinoma gibi tümörlerin görülme oranı genelde oldukça düşüktür.

Bu, EBV'un hücre transformasyonu yapma özelliğinin, etyolojisi bu vlrusa bağlanmak istenen bazı tümörlerin oluşumunda tek başına etken olmadığını düşündürmektedir.

EBV Enfeksiyonuna bağlı nazofarengeal karsinoma oluşumunda predispozisyon önemli rol oynadığı ve HLA—2 subtipinin duyarlı grubu oluşturduğu bildirilmiştir (13).

Baş—boyun bölgesi kanserli olgularda HSV—1 ve EBVCA IgG antikor düzeylerinin normal popülasyon bulgularından anlamlı derecede farklı olmadığı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Adam, E.: Herpes simplex virus Infections. Human Herpesvirus Infections. Clinical Aspects (Eds) Glaser, R., Gotlib—Stematsky, T., New York, Marcel Dekker Inc. 1982, 1—28.
2. Buchwald, D., Sullivan, J.L., Komaroff, A.L.: Frequency of chronic active Epstein—Barr virus infection in a general medical practice. JAMA 257 (17): 2303—2307, 1987.

- 3- Emekdaş, G., Kocabeyoğlu, Ö., Güney, C., Yücel, N.: Kan domörlerine ait serumlarda heterofil antikor düzeyleri. GATA Bülteni (Yayında).
- 4- Evans, A.S., Niederman, J.C., Cenabre, L.C., West, B., Richards, V.A.: A prospective evaluation of heterophile and Epstein-Barr Virus-specific IgM antibody tests in clinical and subclinical infectious mononucleosis: Specificity and sensitivity of the tests and persistence of antibody. J.Infect. Dis. 132 (5): 546-554, 1975.
- 5- Gümrükçü, E.: Sağlam kişilerde ve çeşitli kanser türlerinde Herpes simplex tip 1 ve tip 2 antikor düzeylerinin araştırılması. GATA Bülteni 21:365-375, 1979.
- 6- Henle, W., Henle, G.: Epstein-Barr virus and infectious mononucleosis. J.Infect. Dis. 130 (3): 151-204, 1974.
- 7- Henle, G., Henle, W., Horwitz, C.A.: Antibodies to Epstein-Barr Virus associated nuclear antigen in infectious mononucleosis. J.Infect. Dis. 130 (3): 231-239, 1974.
- 8- Holmes, G.P., Kaplan, J.E., Stewart, J.A., Hunt, B., Pinsky, P.F., Schonberger, L.B.: A cluster of patients with a chronic mononucleosis like syndrome. JAMA 257 (17): 2297-2302, 1987.
- 9- Kocabeyoğlu, Ö., Yılmaz, A., Emekdaş, G., Tanboğa, H.: Böbrek transplant ve kronik böbrek yetmezlikli hastalarda cytomegalovirus ve Herpes simpleks virus tip 1 antikor düzeylerinin araştırılması. GATA Bülteni 31: 447-454, 1989.
- 10- Kocabeyoğlu, Ö., Gün, H., Yılmaz, E., Güngör, S., Yenen, Ş., Baydar, İ.: Hayat kadınlarında ve sağlıklı kişilerde Herpes simplex virus antikorlarının araştırılması. GATA Bülteni 30: 129-138, 1988.
- 11- Leyvraz, S., Henle, W., Chahumian, A.P., Perlmann, C., Klein, G., Gordon, R. E., Rosenblum, M., Holland, J.F.: Association of Epstein-Barr virus with thymic carcinoma. N.Engl. J.Med. 312 (20): 1296-1299, 1985.
- 12- Manu, P., Lane, T.J., Matthews, D.A.: The frequency of the chronic fatigue syndrome in patients with symptoms of persistent fatigue. Ann. Inter. Med. 109:554-556, 1988.
- 13- Pagano, J.S., Lemon, S.M.: The Herpesviruses. Infectious diseases and medical microbiology. Second Edition (Eds) Braude, A.I., Davis, C.E., Fierer, J., Philadelphia. W.B. Saunders Company 1986, 470-477.
- 14- Rubin, S.J.: Herpesviruses. Clinical and pathogenic microbiology. (Ed) Howard, B.J., Toronto, The C.V.Mosby Company 1987, 779-793.
- 15- Schmitz, H., Voiz, D., Riechert, C.K., Scherer, M.: Acute Epstein-Barr virus infections in children. Med. Microbiol. Immunol. 158:58-63, 1972.
- 16- Serter, F., Serter, D.: Klinik Viroloji. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yay.No. 22.ege Üniversitesi Basımevi. Bornova-İzmir 1986, 391-423, 453-482.
- 17- Unat, E.K.: Tıp bakteriyolojisi ve virolojisi II. İkinci Baskı. İstanbul Emek Matbaacılık 1987, 955-984.

ERKEK VE KADIN INFERTİLİTE OLGULARINDA ANTİSPERM ANTİKOR SIKLIĞI

İlhan KERSE *

Ömer KOCABEYOĞLU **
Nevin YÜCEL ****

Gürol EMEKDAŞ ***

ÖZET

Antisperm antikorlarının infertilitedeki rolünü incelemeye yönelik bu çalışmada toplam 678 serum örneğinde İndirekt Floresan Antikor Testi (IFAT) ile antisperm antikor (ASA) araştırıldı. 678 serum örneğinin 40'ı, 20'si fertlil erkek, 20'si fertlil kadından alınmış olup kontrol grubu olarak kullanıldı. Geriye kalan 638 serum örneğinin 117'si mükerrer olarak incelendi ve kalan 521'i ise çalışma grubu olarak kullanıldı. Çalışma grubundaki 521 serumun 273'ü infertil erkek ve 248'i infertil kadınlardan sağlandı. 273 erkek serumunun 82 (% 30)'sinde ASA pozitif bulundu, 248 kadın serumunda ise bu oran % 44,4 (110 olgu) olarak saptandı.

Çalışma ve kontrol gruplarından elde edilen verileri ayrı ayrı ve topluca X^2 yöntemi kullanılarak yapılan istatistiksel karşılaştırmasında, çalışma grubunda olan infertil şahıslarda ASA pozitifliğinin anlamlı olduğu saptanmış olup, sonuçlar şöyledir; sadece erkekler için: $X^2 = 5,73$, $P < 0,05$; sadece kadınlar için: $X^2 = 8,288$, $P < 0,01$ ve tüm gruplar için: $X^2 = 14,106$, $P < 0,001$.

Bu çalışmanın verileri ASA'ların erkek ve kadın infertilitesinde rol oynayan önemli etkenlerden biri olabileceğini düşündürmektedir.

THE FREQUENCY OF ANTISPERM ANTIBODIES IN INFERTILE MALES AND FEMALES

SUMMARY

In order to detect the role of antisperm antibodies (ASA) in infertility, these antibodies were investigated in 678 sera by using Indirect Fluorescent Antibody Test (IFAT).

638 sera obtained from infertile males and females, 117 of them were tested repeatedly. 521 of 678 sera obtained from 273 infertile males and

-
- * GATA Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Yrd.Doç.
** GATA Mikrobiyoloji ve Kl.Mik.Anabilim Dalı Öğr.Üyesi, Doçent
*** GATA Mikrobiyoloji ve Kl. Mik.Anabilim Dalı Öğr.Üyesi, Yrd. Doç.
**** GATA Mikrobiyoloji ve Kl.Mik.Anabilim Dalı, Biyolog.

248 infertile females were used as study group and 40 of them obtained from 20 fertile males and 20 fertile females were used as control group. ASA were detected in 82 of 273 male sera (30 %) and 110 of 248 female sera (44 %) from study group. However 5 % and 10 % ASA positivity were detected in 20 male and 20 female sera respectively, from control group.

The results obtained from study and control group were compared statistically. ASA positivity were found statistically significant when X^2 test was done. Results were as followed: for infertile males ($X^2 = 5.73$, $P < 0.05$); for infertile females ($X^2 = 8.288$, $P < 0.01$); for total ($X^2 = 14.106$, $P < 0.001$).

The findings of this study suggest that antispermin antibodies may be one of the important causes of infertility.

GİRİŞ

Gebeliğin cinsel ilişki sonucu olduğunun anlaşılması bilginin temellerinden biridir. Çok eskilerde, kısırlık nedeni sadece kadında aranırdı. Yakın zamanlara kadar erkeğin de bu olayda rolü olduğu akla gelmemekteydi. Bugünkü son bilgilere göre evli çiftlerin yaklaşık % 10 ile % 15'i infertil olup, nedenleri açısından erkek ve kadına ait etkenler sırasıyla % 60 ve % 40 dolaylarındadır (15-16).

İnfertilite araştırmalarında erkek ve kadın birlikte incelenmeye başlandıktan sonra, her geçen gün infertilite nedenleri arasında bir yenisi daha ilave olmakta ve bu alandaki çalışmalar, teknolojiadaki gelişmelere paralel olarak başdöndürücü bir hızla ilerlemektedir. İnfertilite nedenleri arasında, son yıllarda oldukça güncel olan immünolojik faktörler hiç de göz ardı edilemeyecek oranda fazladır.

Erkek genital sistemi ile kan arasında bulunan SPERM-KAN BARIYERİ ve bizzat semenin immünosupresif özelliğine rağmen, belli bazı durumlarda spermatozoonlara karşı antikor oluşabilir. Nitekim spermatozoonların ve hatta semenin antijenik özelliği 20 nci yüzyılın başlarından beri bilinmektedir ve ilk kez Landsteiner ve Metchnikoff tarafından gösterilmiştir.

İnsanlarda kanda dolaşan ve spermleri aglutine eden antikorların varlığı ilk kez 1954 yılında Wilson ve Rümke tarafından açıklanmıştır (17, 21). Dubin (3), Greenberg (7) ve Rümke (19) infertil erkeklerde ASA pozitifliğinin % 3.3 ile % 21 arasında değiştiğini bildirmektedirler. Aynı şekilde sperm veya diğer antijenlerin vajen yoluyla antikor oluşumuna ve infertiliteye neden olabileceği gösterildi (1, 2, 8, 14, 20). Bu önemli gerçek anlaşıldıktan sonra da, insan kanında spermlerle oluşan antikorları belirlemeye yönelik pekçok yöntem geliştirildi. Her geçen gün de bu yöntemlere bir yenisi ilave olmaktadır.

Bu tanı yöntemlerinden birisi olan İndirekt Floresan Antikor Tekniği (IFAT), 1980'li yılların başından beri bu amaçla Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nde rutin olarak uygulanmakta ve yapılan çalışmalardan da başarılı sonuçlar alınmaktadır (8, 9, 12).

Bu çalışmada, IFAT tekniği kullanılarak, oldukça geniş bir infertil hasta grubunda Antisperm Antikor (ASA) sıklığı araştırılmış ve fertil çiftlerle karşılaştırılarak ASA'ların infertiliteye olan etkisi gösterilmeye çalışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya GATA Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı İnfertilite laboratuvarına başvuran 273 (% 52.4) erkek ve 248 (% 47.6) kadından oluşan toplam 521 olgu dahil edildi. 194 çiftte (Toplam 388 olgu (% 60.8) hem erkek hem de kadında, 133 (% 39.2) olguda ise sadece erkek veya sadece kadından alınan serum örnekleri incelendi. 521 olgunun 117'sinin kanında ASA'ları bir defadan fazla araştırıldı (Toplam 638 deney). Kontrol grubu olarak fertil 20 erkek ve 20 kadına ait serum örnekleri incelendi.

ASA'ların araştırılması için IFAT kullanıldı. Bu amaçla O Rh negatif fertil bir erkeğin spermeleri antijen olarak hazırlandı (0.1 ml taze semen 10 ml SF ile sulandırılıp 2000 rpm'de 10 dakika santrifüje edilip bu işlem 2 kez tekrarlanarak ve 1 ml de 10×10^6 sayıda olacak biçimde SF ile sulandırılarak). Teflonla kaplı lamalar üzerindeki kuyucuklara bu antijenden birer damla damlatıldı ve lamalar fan altında kurutuldu. Metanol ile 5 dakika tesbit edildi ve kullanılıncaya kadar -20 C de saklandı.

Deney yapılacağı zaman test ve kontrol serumları 1/30 oranında sulandırıldı ve kuyucuklara damlatıldı. Rutubetli ortamda 30 dakika bekletildi. Bu süre bitiminde 7.2 pH'daki PBS ile manyetik karıştırıcıda 30 dakika yıkandı. Bunun üzerine fluorescein ile konjuge edilmiş polivalan "Anti human globulin—Behring" ilave edilerek oda ısısında ve rutubetli karanlık bir ortamda 30 dakika bekletildi. Bu süre bitiminde tekrar PBS ile manyetik karıştırıcıda 1 saat yıkandı. Kuyucuklar üzerine 1/9 oranındaki PBS/bidistle gliserol karışımı damlatılıp lamelle kapatılarak floresan mikroskopta (Nikon optiphot 100 W Hg) incelendi. İncelemeye alınan serumlardan spermelerde parlak sarı—yeşil floresans oluşturanlar pozitif olarak değerlendirildi.

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi normal Ki-kare (χ^2) yöntemiyle yapıldı.

BULGULAR

Çalışma grubuna giren 521 olgunun ve kontrol grubuna giren 40 olgunun cinslere göre dağılımı ve bunlardaki ASA pozitiflik oranları topluca Tablo-1 ve Tablo-2'de görülmektedir.

Tablo-1: Çalışma Grubundaki ASA Pozitiflik Oranları

		ASA(+)	ASA (-)	TOPLAM
Erkek	273 (%52.4)	82 (% 30)	191 (% 70)	273 (%100)
Kadın	248 (%47.6)	110 (%44.4)	138 (%55.6)	248 (%100)
Toplam	521 (%100)	192 (%36.86)	329 (%63.14)	521 (%100)

Tablo-2: Kontrol Grubundaki ASA Pozitiflik Oranları

		ASA (+)	ASA (-)	TOPLAM
Erkek	20 (% 50)	1 (% 5)	19 (% 95)	20 (% 100)
Kadın	20 (% 50)	2 (% 10)	18 (% 90)	20 (% 100)
Toplam	40 (%100)	3 (% 7.5)	37 (% 92.5)	40 (% 100)

Tablo-1'de görüldüğü gibi 521 infertil olgunun serumunda sperm antikörleri pozitif olanların oranı % 36.86'dır. Kontrol grubunda (Tablo-2) ise bu oran % 7.5 gibi düşük bir düzeyde kalmaktadır.

Çalışma ve kontrol gruplarından elde edilen veriler cinslere göre ve topluca χ^2 yöntemiyle istatistiksel yönden karşılaştırıldığında (Tablo-3 ; Tablo-4 ve Tablo-5), her iki grup arasındaki farkın anlamlı olduğu gözlemlendi.

Tablo-3 : Çalışma ve Kontrol Grubundaki Erkeklerle Ait ASA Pozitiflik Oranlarının İstatistiksel Karşılaştırması

	ASA (+)	ASA (-)	TOPLAM
Çalışma Grubu	87	191	273
Kontrol Grubu	1	19	20
Toplam	89	210	293

$$(\chi^2 = 5.73 ; p < 0.05)$$

Tablo-4 : Çalışma ve Kontrol Grubundaki Kadınlara ait ASA Pozitiflik Oranlarının İstatistiksel Karşılaştırması

	ASA (+)	ASA (-)	TOPLAM
Çalışma Grubu	110	138	248
Kontrol Grubu	2	18	20
Toplam	112	156	268

$$(\chi^2 = 8.288 ; p < 0.01)$$

Tablo-5: Çalışma ve Kontrol Grubundaki Tüm Olguların ASA Pozitiflik Oranlarının İstatistiksel Karşılaştırması

	ASA (+)	ASA (-)	TOPLAM
Çalışma Grubu	192	329	521
Kontrol Grubu	3	37	40
TOPLAM	195	366	561

$$(\chi^2 = 14.106 ; p < 0.001)$$

TARTIŞMA VE SONUÇ

Organ ve doku nakliyle birlikte son yıllarda önemi daha da artan immünolojideki gelişmeler, beraberinde yenilikleri de getirmiştir. Bu yeniliklerden birisi de nedeni açıklanamayan infertilite olgularında immünolojik etkenlerin varlığının da düşünölmeye başlanmasıdır.

Bu konuda ilk adım 1952 yılında Kibrick ve arkadaşları tarafından, makroskopik sperm aglutinasyon testinin uygulamaya konulmasıyla başlamıştır (13). Bunu, 1954 yılında Wilson (22) ve Rümke'nin (18); 1964 yılında Franklin ve Duker'in (5) çalışmaları izledi. Frieberg'in (6) "Tray Mikroaglutinasyon Testi", Hijort ve Hansen'in (10) "İndirekt Floresan Antikor Tekniğı (IFAT)"; Isojima'nın (11) immobilizasyon testi, MAR (Mixed Antiglobulin Reaction) testi ve nihayet ELISA Testi, sperm antikorlarının tanısına yarıyan testler zincirinin son halkaları oluşturduklar.

Dubin (3), Greenberg (7) ve Rümke (19) infertil erkeklerde sperm antikorlarına rastlama oranını % 3.3 ile % 21 arasında bildirmişlerdir. Fjallbrant 400 infertil

erkek ve 300 normal erkek üzerinde KIBRICK yöntemiyle yaptıkları incelemede, infertil şahıslarda antikör pozitifliği oranını % 6.8, normal erkeklerde ise % 2.6 olarak tesbit etti (4). 1976 yılında Shoenfeld (21) ve 1977 yılında da Morgan (16) ve arkadaşlarının diğer yöntemleri kullanarak yaptıkları çalışmalarda, erkeklerdeki antikör pozitifliğinin (% 20 den fazla), kadınlara oranla (% 4.4) daha yüksek bulunmuş öne sürülmektedir. 1986 yılında Kerse ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise IFAT ile infertil erkeklerin % 49'unda, Kibrick yöntemi ile ise % 12'sinde sperm antikörlerine rastlandığı ve bu % 49'luk yüksek oranının hastaların özel olarak seçilmesine bağlı olabileceği bildirilmektedir (12). Mathur ve arkadaşlarının (17) yine seçilmiş infertil kişilerde 2 yeni yöntemi (Coombs Pasif Aglutinasyon Yöntemi ve Spermatositotoksik Yöntem) kullanarak yaptıkları bir çalışmada 103 çiftin erkeklerinin % 49'unda hem serum, hem de semende sperm antikörlerine rastlandığı bildirilmektedir. Yine bu çalışmada kadınların % 35'inde hem serum, hem de servikal sekresyonlarda, % 4'ünde ise sadece serumda ve % 6'sında da sadece servikal sekresyonda (toplam % 45 kadında) sperm antikörlerine rastlandığı ayrıca bildirilmektedir.

Bu çalışmada infertil erkeklerde ASA (-) şahısların oranı çalışma grubunda % 30 ve kontrol grubunda ise % 5 olarak saptandı. Bu sonuç Dubin (3), Greenberg (7) ve Morgan'ın (16) edindiği sonuçlara yakındır.

ASA'lar ile ilgili olarak kadınlar üzerinde yapılmış çalışmalardan Schwimmer ve arkadaşlarının (20) yaptığı bir araştırmada, genelev kadınlarında bu oranın % 73, evlenmemişlerde ise % 20 düzeylerinde olduğu bildirilmektedir. Kolodny (14) ise infertil kadınlarda ASA pozitifliğinin % 14, genelev kadınlarında % 17, rahibe-lerde % 4 ve fertil kadınlarda % 0 düzeyinde saptandığını bildirmektedir. Güngör ve arkadaşlarının (8) 1988 yılında yaptıkları bir çalışmada bu oran genelev kadınlarında % 55.45 ve normal kişilerde % 3.33 olarak bildirilmektedir. Kerse ve arkadaşlarının 1986 yılında yaptıkları çalışmada ise infertil kadınlardaki ASA pozitifliğinin % 15 düzeyinde olduğu bildirildi (12).

Kontrollü olarak yapılan bu çalışmada kadınlardaki ASA pozitifliği çalışma grubunda % 44.4, kontrol grubunda ise % 10 olarak saptandı. Elde edilen bu veriler Mathur ve arkadaşlarının (17) bulduğu sonuçlarla uyumludur. Buna karşılık Morgan (16) ve Shoenfeld'in (21) bildirdikleri sonuçlara benzememektedir. Şöyle ki, bu çalışmada infertil kadınlarda ASA'lara rastlama yüzdesi hem daha yüksektir, hem de Morgan (16) ve Shoenfeld'in (17) bildirdiklerinin aksine erkeklere oranla kadınlarda daha fazladır.

Tablo-31, Tablo-4 ve Tablo-5'de de gösterildiği üzere, bu çalışma sonucunda elde edilen veriler, kontrol grubundan elde edilen verilerle cinslere göre ayrı ayrı veya cinsiyet ayrımı gözetilmeksizin topluca istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında, her üç durumda da sonuç anlamlı bulunmuştur. Bu da bize infertil çift-

lerde immünolojik faktörlerin rolü olduğunu ve çiftlerin bu yönden de incelenmeleri gerektiğini bir kez daha göstermiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Adwards, R.G.: Antigenicity of rabbit semen, bull semen and egg yolk after intravaginal or intramuscular injections in to female rabbits. *J. Reprod. Fertil.* 1:385, 1960.
2. Behrman, S.J., Otani, Y.: Transvaginal immunization of the guinea pig with homologous testis and epididymal sperm. *J.Fertil.* 8:829, 1963.
- 3- Dubin, L., Amelar, R.D.: Etiologic factors in 1294 consecutive cases of male infertility. *Fertil—Steril.* 22: 469, 1971.
- 4- Fjalbrant, B.: Interrelation between high levels of sperm antibodies, reproduced penetration of cervical mucus by spermatozoa, sterility in men. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 47: 102, 1968.
- 5- Franklin, R.R., Dukes, C.D.: Antispermatozoal antibody and unexplained infertility. *Am. J.Obstet. Gynecol.* 89:6, 1964.
- 6- Friberg, J.: A simple and sensitive micro-method for demonstration of sperm agglutinating activity in serum from infertile men and women. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 36: 21, 1974.
- 7- Greenberg, S.H.: Varicocele and male infertility. *Fertil—Steril.* 28:699, 1977.
- 8- Güngör, S., Gün, H., Kocabeyoğlu, Ö. ve ark: Hayat kadınlarında Anti-sperm antikor sıklığı ve fertillite azalmasının değerlendirilmesi. *T.Ü. Hjt.Den.Biyol.Derg.* 45:229—234, 1988.
- 9- Güngör, S., Sağlam, M., Gümrükçü, E., Aşar, G., Kerse, M., Yılmaz, E.: İnfertilité nedeni açıklanamayan erkek ve kadınlarda antisperm antikor sıklığı. *GATA Bülteni* 25:1201—1210, 1983.
- 10- Hjort, T., Hansen, K.B.: Immunofluorescent studies on human spermatozoa I. The detection of different spermatozoal antibodies and their occurrence in normal and infertile woman. *Clin. Exp. Immunol.* 8:9, 1971.
- 11- Isojima, S., Tsuchiya, K., Koyama, K. et.al.: Further studies on sperm-immobilizing antibody found in sera of unexplained cases of sterility in women. *Am. J.Obstet. Gynecol.* 112:199—207, 1972.
- 12- Kerse, İ., Eryiğit, M., Özdemir, T. ve ark.: Erkek infertillitesinde immünolojik araştırmanın tanı ve tedavideki yerl. *Türk Üroloji Dergisi.* 12: 495—508, 1986.
- 13- Kibrick, S., Belding, D.L., Merrill, B.: Methods for the detection of antibodies against mammalian spermatozoa. *Fertil—Steril.* 3:430, 1952.
- 14- Kolodny, R.C., Koehler, B.C., Toro, G., Masters, W.H.: Sperm agglutinating antibodies and infertility. *Obstet. Gynecol.* 38:576, 1971.
- 15- MacLeod, J.: Human male infertility. *Obstet. Gynecol. Surg.* 26:325, 1971.

16. Morgan, H., Stedronska, J., Hendry, W.R.: Spermicervical mucus crossed hostility testing and antisperm antibodies in the husband. *Lancet*. 6:1228 1977.
17. Mathur, S., Baker, E.R., Williamson, H.O.: Clinical significance of sperm antibodies in infertility. *Fertil-Steril*. 36:486, 1981.
18. Rumke, P.: The presence of sperm antibodies in the serum of two patients with oligozoospermia. *Vox.Song*. 4:135, 1954.
19. Rumke, P., Heilinga, G.: Autoantibodies against spermatozoa in sterile men. *Am.J.Clin. Pathol*. 32:357, 1959.
20. Schwimmer, W.B., Üstay, K.A., Behrman, S.J.: An evaluation of immunologic factors of infertility. *Fertil. Steril*. 18:167, 1967.
21. Shoenfeld, C., Amelar, R.C., Dubin, L.: Clinical experience with sperm antibody testing. *Fertil. Steril*. 27: 1119, 1976.
22. Wilson, L.: Spermagglutinins in human semen and blood. *Proc. Soc. Exp. Biol.Med*. 85: 652, 1954.

AKUT MİYOKART ENFARKTÜSÜ GEÇİREN VE ESKİDEN GEÇİRMİŞ HASTALARDA SERUM KALSİYUM MAGNEZYUM, BAKIR, ÇİNKO VE KAN LİPİT DÜZEYLERİ

H.Tanju BESLER *

Meral AKSOY *

ÖZET

Yaş ve cinsiyet uygunluğu olan akut miyokart enfarktüsü geçiren (ME n: 19) ve eskiden geçirmiş (EME.n:19) hasta ile sağlıklı bireyler (SB.n:19) hasta ile sağlıklı bireyler (SB.n:19) serum kalsiyum, magnezyum, bakır, çinko, total lipit, trigliserit ve kolesterol açısından incelenmiştir. Çinko ve kalsiyum düzeyleri arasında bir fark bulunmazken ($p > 0.05$), magnezyum ($p < 0.01$) bakır, çinko: bakır oranı, total lipit, trigliserit, kolesterol arası fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Ayrıca ME ve SB grupları arasında çinko ve kalsiyum açısından anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r_1:0.68$, $r_2:0.73$, $p < 0.05$).

Anahtar Kelimeler: Kalsiyum, magnezyum, bakır, çinko, total lipit, trigliserit, kolesterol, akut miyokart enfarktüsü, korelasyon.

THE SERUM LEVELS OF SOME MINERALS AND LIPIDS IN THE HEALTHY-PEOPLE AND WITH ACUTE AS WELL AS OLD-MYCARDIAL INFARCTION

SUMMARY

In this study serum levels of calcium, magnesium, copper, zinc, total lipids, triglycerides and cholesterol were investigated in nineteen patients with acute-mycardial infarction, old-mycardial infarction and nineteen healthy people which were similar characteristics for age and sex. There was not any association between the serum zinc and calcium levels in the groups, however the serum magnesium, copper, zinc: copper ratio, total lipids, triglycerides and cholesterol levels have shown differences between the groups. These differences were statistically significant. There was also a correlation between zinc and calcium in the groups with acute-mycardial infarction and the healthy-group.

* Hacettepe Üniversitesi, S.T.Y.O. Beslenme ve Diyetetik Bölümü.

GİRİŞ

Sigara, yüksek düşük dansiteli lipoproterin kolesterol (LDL-K) ve yüksek kan basıncı, kardiyovasküler hastalıkların (KVH) seyri hızlandırdığı bilinmektedir (1). Gelişmiş toplumlarda bu nedenlerin KVH'in insidansda % 60 oranında etken olduğu epidemiyolojik çalışmalarda belirtilmiştir (2).

KVH ile sert su içimi ve mortolite arasındaki ilişki son yıllarda çalışmacıların dikkatini çekmeye başlamıştır. Marjinal düzeydeki mineral yetersizliklerinin, KVH'in gelişiminde rolünün olabileceği belirtilmiştir (1, 2). Yine bu tür hastalıkların varlığında kan mineral düzeylerinde değişiklikler görülmüştür (1, 7). KHV'in temel mortalite nedenlerinin başında geldiği düşünülürse, bu konu daha da önem kazanmaktadır.

Bu çalışmada akut miyokart enfarktüsü geçiren ve eskiden geçirmiş hastalar ile sağlıklı bireyler kan mineralleri (Ca, Mg, Zn, Cu) ve lipidleri açısından karşılaştırılmıştır.

METOD VE MATERYAL

Bu çalışmada yer alan gruplar: Ankara'nın üç değişik hastanesine başvuran miyokart enfarktüs tanısıyla yatırılan hastalar (ME), yine bu hastaneler tarafından izlenen eskiden miyokart enfarktüsü geçiren hastalar (EME) ile kardiyovasküler hastalıklar açısından incelendiğinde patolojik bulguya rastlanmayan (SB), cinsiyet ve yaş uygunluğu olan deneklerden oluşmuştur.

ME grubunda yer alan ondokuz deneğin; onbiri erkek, sekizi kadındır. Bunların yaş ortalaması 61.1 yıl, standart hatası 10.9 yıldır (42-84).

EME grubunda yer alan ondokuz deneğin; onikisi erkek, yedisi kadındır. Bunların yaş ortalamaları 56 yıl, standart hatası 7.3 yıldır (46-69).

SB grubunda yer alan ondokuz deneğin; onüçü erkek, altısı kadın olup, bunların yaş ortalaması 59 yıl, standart hatası ise 56 yıldır (43-64).

Miyokart enfarktüs tanısıyla yatırılan hastaların kanları ilk ağrıdan sonra 20-22 saat zarfında alınmış, EME ve SB gruplarından kan örnekleri 12-14 saatlik gece açlığının ardından dispozible enjektör kullanılarak alınmıştır. Alınan kan örneklerinin serumları ayrılarak (x 2000 g. 15 dak.) mineral analizleri için daha önceden hazırlanmış demineralize tüplerde, analiz öncesine kadar derin dondurucularda (-20°C) saklanmıştır. Serum kolesterol, trigliserit ve total lipid analizleri en kısa süre içinde çalışılmıştır.

Serum Ca, Mg, Zn, Cu analizleri alevli atomik absorpsiyon spektrofotometresinde (Hitachi-Model 180), daha önceden çeşitli konsantrasyonlarda her mineral için kendine ait çözeltilerle kalibrasyon işlemi yapıldıktan sonra okuma yapılmıştır (8). Çözeltilerin hazırlanmasında oluşabilecek girişimleri önlemek için 0.01 M lantanum klorür kullanılmıştır.

Serum total lipid, trigliserit ve kolesterol analizleri kalorimetrik yöntemlerle yapılmıştır (8).

Çalışma grupları içerisinde kalan tüm deneklerin ağırlık ve boy uzunluğu karşılaştırmalarında beden kitle indeksi (BKİ) kullanılmıştır (9).

Çalışmada gruplar arası istatistiksel değerlendirilmede, "tek yönlü varyans analizi" ve "Newman-Keuls genişlik testi" kullanılmıştır (10).

BULGULAR

Tablo 1'de grupların serum mineral (Ca, Mg, Zn, Cu), Tablo 2'de lipid düzeyleri ortalamaları, standart hataları ve sınırlar görülmektedir.

Tablo 1: Grupların Serum Mineral Düzeyleri

Ölçümler (mmol/lit)*	SB(n:19)	ME(n:19)	EME (n:19)
	X-SD (Sınırlar)	X-SD(Sınırlar)	X-SD(Sınırlar)
Ca	2.39-0.17(2.15-2.67)	2.37-0.16(2.18-2.65)	2.48-0.14(2.17-2.68)
Mg	0.78-0.14(0.62-1.15)	0.74-0.10(0.62-0.98)	0.87-0.13(0.74-1.23)
Zn	17.1-1.73(14.6-20.3)	16.8-1.55(14.3-19.5)	16.5-1.36(14.9-19.1)
Cu	17.6-2.37(13.1-21.2)	28.1-5.96(16.9-41.6)	12.7-2.01(9.9-16.1)
Zu/Cu	0.15-0.02(0.10-0.19)	0.09-0.02(0.06-0.15)	0.20-0.04(0.15-0.27)

* Değerleri mg/dl'ye çevirmek için: Ca:0.25, Mg: 0.41, Zn: 0,15 ve Cu: 0.15 değerlerine bölünüz.

Tablo 2: Grupların Serum Lipit Düzeyleri

Ölçümler (mg/dl)	SB(n:19)	ME(n:19)	EME (n:19)
	X-SD (Sınırlar)	X-SD (Sınırlar)	X-SD(Sınırlar)
Total lipid	643-133(477-900)	1304-226(1000-1710)	657-107(497-821)
Trigliserit	89.0-23.0(57.0-131)	152-17.0(93.0-171)	96.3-22.8(63.0-151)
Kolesterol	152-30.0(110-210)	290-52.0(210-378)	208-13.2(187-237)

Tablo 1 ve Tablo 2'de görülen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde kullanılan tek yönlü varyans analizi sonucu kalsiyum, çinko açısından gruplar arası bir fark bulunmazken ($P > 0.05$), magnezyum ($P < 0.01$), bakır, çinko: bakır oranı total lipid, trigliserit, kolesterol ($P < 0.001$) açısından gruplar arası fark anlamlı bulunmuştur. Gruplardan elde edilen verilerin, gruplar içindeki korelasyonlarına.

bakıldığında; SB ve ME gruplarında, çinko ve kalsiyum arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r_1: 0,68$, $r_2: 0,73$; $P < 0,05$).

TARTIŞMA

KVH'da mineral değişikliklerinin önemi, son yıllarda ilgi çekmeye başlamıştır. Önceleri bu konuya ilginin bulunmaması, eldeki bilgilerin yetersizliğine bağlanabilir. Son yıllarda mineraller üzerinde yoğunlaşan çalışmalar, minerallerin KVH'da da rol alabileceği düşüncesini uyandırmıştır.

Klevay (11) KVH'ın gelişiminde, çinkonun bakıra göre yüksek oranının olumsuz bir faktör olduğunu belirtmiştir. Ratlarda ve insanlarda serum kolesterolü özellikle LDL- ile bakır yetersizliği arasında tersine bir ilişki olduğu belirtilmiştir (12). Bakır yetersizliği durumlarında hiperkolesterolomi ve hipertriglisemi görülmüştür. Bunun nedeni olarak ise, plazma kolesterolünün turnoverındaki defekt-lipoprotein lipaz enziminin aktivitesindeki bozulmaya bağlı olarak gösterilmiştir (12). Çalışmamızda ME grubunda istatistiksel olarak ta önemli olan kan lipitlerindeki yükselme ile bakır, çinko, çinko: bakır oranı ve diğer mineraller arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. Caster ve arkadaşlarının çalışmaları da bu doğrultudadır (13). ME ve EME gruplarının serum bakır düzeyleri kontrol grubuna göre farklı bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda akut miyokart enfarktüsünden sonra 2 ila 10 gün içerisinde serum bakır düzeyleri kontrol gruplarına göre yüksek bulunurken, bunun birkaç hafta içerisinde normale döndüğü görülmüştür (1, 2, 4). Serum bakır düzeyindeki bu yükselmeler tam olarak açıklanmakla beraber: "Lökositik Endojen Mediator" (LEM) adı verilen bir faktör sorumlu tutulmuştur (14). LEM'in akut faz durumundan sorumlu olarak serum demir ve çinkosunu düşürdüğü, bakır (Serumloplazmin) düzeyini ise yükselttiği ileri sürülmüştür. Buna ek olarak hepatosit içerisinde nükleer ve ribozomal RNA yapım hızını arttırarak, çeşitli akut faz proteinlerinin sentezinde hızlanmaya neden olmaktadır. Serumaya verilen bu proteinler inflamasyona karşı verilen bir yanıt örneğidir (14). EME grubundaki serum bakır düzeyi kontrol grubuna kıyasla düşük olmasına rağmen normal sınırlar içinde ($12-18$ mmol/lit) yer almaktadır (7).

Bazı çalışmalarda serum çinko düzeyinin, akut miyokart enfarktüsü ve KVH'da düşük olduğu gösterilmekle beraber (1,2), bu çalışmada gruplar arası fark tespit edilmemiştir. Bu sonuç Manthey ve arkadaşlarının (15) sonuçlarına paraleldir. Bununla birlikte, bakır ve çinkonun biyokimyasal olarak antagonist olduğu gözden uzak tutulmamalıdır.

Akut miyokart enfarktüsünden hemen sonra serum magnezyum düzeyinin düşüğü gösterilmiştir (1,2,3,6,7). Akut miyokart enfarktüsü ile serum magnezyum düzeyi arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (12). Bu çalışmada, ME ve SB grupları arasında serum magnezyum düzeyi açısından istatistiksel bir fark bulunmamıştır.

Bunun nedeni olarak ise; intrasellüler magnezyum düzeyinin göstergesi olarak, serum magnezyum düzeyinin kullanılmıyacağı bilinmektedir (6). Oysa ki intrasellüler kimyasal patolojini

ler kimyasal patolojinin bilinmesi bu tür vakalarda daha önemlidir. Bundan dolayı lökosit ve lenfosit magnezyum düzeylerinin ve hatta eritrositlerin akut katyon değişikliklerinden daha az etkilendiği düşünülürse, bu hücrelerdeki magnezyum düzeyleri daha belirleyici olabilir (6). EME grubu SB ve ME grupları ile karşılaştırıldıklarında serum magnezyum düzeyinin istatistiksel olarak önemli bulunması serum magnezyum düzeyi normal sınırlar içinde (0,41–1,23 mmol/l) yer almaktadır yeni bir ataktan korunmada bir faktör olarak düşünülebilecektir.

Serum kalsiyumu açısından gruplar arası bir fark tespit edilmemiştir (P = 0.05) Bununla birlikte serum magnezyumu için getirilen açıklama kalsiyum için de geçerli olabilir.

Çalışmada SB ve ME grupları arasında çinko ve kalsiyum arasında pozitif bir korelasyon (P < 0.05) görülmüştür. Çinko ve kalsiyum metabolizmaları farklı olmakla beraber; Ca- düzenleyici hormonların- PTH gibi- çinko metabolizmasını da etkiledikleri gösterilmiştir (6,16). Bununla birlikte kesin sonuca varılamıyacağı, daha ileri araştırmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir.

ME grubundaki hastalarda serum total lipit, trigliserit ve kolesterol düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek bulunması, KVH'da risk faktörü olduklarını birkez daha göstermektedir. EME grubunda kolesterolün kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunması bu grupta yer alan hastaların risk taşıdığını vurgulamakla beraber normal sınırlar içinde (120–220 mg/dl) olduğu görülecektir. Total lipit ve trigliseritteki görülen normal değerler ise hastaların beslenmelerine dikkat etmelerinden kaynaklanabilir.

ME ve EME gruplarında yer alan deneklerin BKİ'leri SB grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olması (P < 0.05), şişmanlığın KVH'ın oluşumunda risk faktörü olduğunu birkez daha doğrulamaktadır.

Tüm bu sonuçlar; mineral yetersizlikleri veya dengesizliklerinin KVH'ın oluşumundaki rollerinin daha sistemli araştırılması, bundan sonra yapılacak çalışmalarda günlük diyet ve içme sularının da izlenerek çalışma kapsamına alınarak, değerlendirilmesi gerektiğini vurgular cinsdendir.

KAYNAKLAR

- 1- Virtoma, J., Huttunen, J.K.: Minerals, Trace Elements and Cardiovascular Disease. Ann. Clin. Res. 20:102-113. 1988.
- 2- Neri, L.C., Johansen, H.L., et al.: Magnesium and Certain Other Elements and Cardiovascular Disease. Sci. Total Environ., 42:49-75.1985.

- 3- Zama, N., Tows, R.L.R.: Cardiac Copper, Magnesium, and Zinc in Recet and Old Myocardial Infarction. *Biol. Trace Elem Res.* 10:201-207, 1986.
- 4- Simonoff, M., Llabador, Y., et ol.: Low Plasma Chromium in Patlents with Coronary Arter and Heart Diseases, *Biol. Trace Elem Res.*, 6:431-439, 1984.
- 5- Speich, M., Gelot, S., Dry, J.F.: Calcium, Potasslum, and Creatlne Kinase After Acute Myyocardial Infarction: Additional Findings on Their Relations. *J.Am. Coll. Nutr.*, 7: 251-253, 1988.
- 6- Abraham, A.S., Rosenman, D., et al.: Serum Lymphocyte and Erythrocyte Potassium, Magnesium, and Calcium Concentrations and Their Relation to Tachyarrhythmias In Patlents with Acute Myocardial Infarction. *Am. J.Med.*, 81:983-988, 1986.
- 7- Oster, O.Dahm, M., et. al.: Concentrations of Some Trace Elements (Se, Zn, Cu, Fe, Mg, K.) in Blood and Heart Tissue of Patlents with Coronary Heart Disease *Clin. Chem.*, 35: 851-856, 1989.
- 8- Tietz, N.W., (Ed.) *Fundamentals of Clinical Chemistry*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1987.
- 9- WHO: Energy and Protein Requirments, WHO Technical Report Series, 724, Geneva, 1985.
- 10- Saracbaşı, O., Karaağaoğlu, E., Saka, O.: Basic Programlama ve İstatistiksel Yöntemler, Ünalın Ofset, Ankara, 1986.
- 11- Klevay, L.M., Vlchslenz, K.: Abnormal Electrocardiograms in Rats Deficient in Cooper. *Am.J. Physiol.* 240: 185-159, 1981.
- 12- Linder, M.C. (Ed): *Nutritional Biochemistry and Metabolism with Clinical Applications*. Elsevier Science Publshing Company, Inc. New York, 1985.
- 13- Caster, W.D., Doster, J.M.: Effect of The Dietary Zinc/Copper Ratio on Plasma Cholesterol Level. *Nutr. Rep. Intern.* 19: 773-775, 1979.
- 14- Öncü, A.Ündar, L., Aslan, L.: Mlyokard İskemisi ve Akut Miyokart Enfarktüsü'nde Serum Bakır ve Çinko Düzeyleri, *Doğa Tıp ve Eczacılık*: 12:262-268, 1988.
- 15- Manthey, J. Stoppler, M., et. al.: Magnesium and Trace Metals: Risk Factors for Coronary Heart Disease'. *Circulation*, 64: 722-729, 1981.
- 16- Spelch, M.: Correlation Between Calcium and Zine in Plasma, (letter). *Clin. Chem.* 32: 1427-1428, 1986.

BETA-LAKTAMAZ (+) VE BETA-LAKTAMAZ (-)
STAPHYLOCOCCUS TÜR'LERİNİN AMPİSİLİN VE
SULBAKTAM-AMPİSİLİN'E DUYARLILIK DURUMLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI

Güven Uraz *

Neslihan Gündoğan **

ÖZET

Çalışmamızda 250 Staphylococcus suş'u izole edilmiştir. Bu Staphylococcus suş'larının beta-laktamaz enzim aktivitesi saptanarak ampisilin ve sulbaktam-ampisilin'e duyarlılık durumları araştırılarak karşılaştırma yapılmıştır. B-laktamaz (+) toplam 51 Staphylococcus aureus suş'unun 9 (% 17,64)'u ampisilin'e duyarlı bulunurken, 26 (% 50,98)'si sulbaktam-ampisilin'e duyarlı bulunmuştur. B-laktamaz (+) toplam 26 Staphylococcus epidermidis'lerin 12 (% 46,15)'si ampisilin'e duyarlı, 15 (% 57,69)'i ise sulbaktam-ampisilin'e duyarlı bulunmuştur. B-laktamaz (+) Staphylococcus saprophyticus'ların 2 (2,43)'si ampisilin'e duyarlı 67 (% 81,70)'si sulbaktam-ampisilin'e duyarlı bulunmuştur.

Çalışmamızda B-laktamaz (-) Staphylococcus'larda da ampisilin'e oranla sulbaktam-ampisilin daha etkili olarak belirlenmiştir. Sonuçta B-laktamaz enzim aktivitesine bağlı olarak ampisilin'in etkisiz kaldığı Staphylococcus'larda sulbaktam-ampisilin'in kesinlikle daha etkili olduğu bulunmuştur.

COMPARISON OF THE SENSITIVITY OF BETA LACTAMASE
(+) AND BETA LACTAMASE (-) STAPHYLOCOCCUS
STRAINS TO AMPICILLIN AND SULBACTAM
AMPICILLIN

SUMMARY

We isolated 250 Staphylococcus strains and determined the Beta lactamase enzyme activities of each isolate in order to compare sensitivity to ampicillin and sulbactam ampicillin. Of the 51 Beta lactamase (+) Staphylococcus aureus isolates, 9 (17.64 %) were found to be sensitive to ampicillin whereas 26 (50.98 %) were sensitive to sulbactam ampicillin. Of the 26 Beta lactamase (+) Staphylococcus epidermidis isolates, 12 (46.15 %) were

* Gazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü

** Gazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü

found to be sensitive to ampicillin and 15 (57.69 %) were found to be sulbaktam ampicillin sensitive. 2 (2.43 %) of the Beta lactamase (+) Staphylococcus saprophyticus showed sensitivity to ampicillin, 67 (81.76 %) of the isolates were sulbaktam ampicillin sensitive. This study therefore indicates that sulbaktam ampicillin is more effective when compared to ampicillin in the case of Beta lactamase (-) Staphylococcus strains.

As a result, for Staphylococcus strains, where ampicillin is found to be ineffective as a measure of Beta lactamase enzyme activity, sulbaktam ampicillin is definitely more effective.

GİRİŞ

Beta-laktamaz'lar bir çok gram (+) ve gram (-) bakteriler tarafından yapılır ve plazmid'ler veya transpozon'lar tarafından kromozomal veya ekstrakromozomal olarak yönetilirler. Plazmid'lerin ve transpozon'ların transferinin kolay olması, antibiyotiklere direnç bir bakteriyel suş'dan diğerine yayılmasında önem taşır (1, 2). Staphylococcus'ların beta-laktam antibiyotiklerine karşı direnci de özgül dirençliliktir. Koagülaz (+) ve koagülaz (-) Staphylococcus'lar beta-laktamaz üretimleri sayesinde penisilin-G, ampicilin gibi yarı sentetik penisilin'lere büyük oranda dirençlidirler. Ampicilin tedavisindeki başarısızlık nedenlerinden biri de ön önemlisi bakterilerin beta-laktamaz enzimi salgılamalarıdır. Bakterilerde beta-laktamaz enzimlerinin üretimi penisilinlere karşı doğal dirençlilik kazanılmasında en önemli ve yaygın faktör olduğu için penisilin'lerin etki gücünün artırılması gereklidir. Beta-laktamaz'ları geri dönülmeyecek şekilde inhibe eden ve bakteri çeperindeki penisilin bağlayan, proteinlere dokunmayan enzim inhibitörünün geliştirilmesi ile sulbaktam-ampicilin kombinasyonu kullanılmaya başlanmıştır. Bu antibiyotiğe beta-laktamaz inhibitörü denir (3, 4, 5, 6, 7).

Tablo 1: Ampicilin ve sulbaktam-ampicilin'in bazı gram (+) bakterilere etki derecesi.

Antibiyotik	Staphylococ	Streptococ	Enterococ
Ampicilin	+	++++	++++
Sulbaktam ampicilin	++++	++++	++++

++++ : % 80 hassas

+++ : % 80 - % 50 hassas

+ : % 5 - % 25 hassas

Staphylococcus aureus'ların neden olduğu enfeksiyonlarda sulbaktam ampisilin'ler seçilebilir. Ancak seçilen antibiyotiğin amaca uygun olması gerekir.

Girard ve arkadaşları (1987) ampicilin'e dirençli Staphylococcus aureus suş'larının sulbaktam-ampicilin'e duyarlı olduğunu göstermişlerdir (5).

MATERİYAL VE METOD

Çalışmamızda Gülhane Askeri Tıp Akademisi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı laboratuvarına çeşitli kliniklerden gelen 250 kadın ve erkek hastanın kültürleri incelenmiştir. Bu inceleme sonucunda değişik klinik materyallerden izole edilen *Staphylococcus* suşları plazma koagülaz, mannitol, B-hemoliz, -toksin, novobiosin'e duyarlılık durumlarına göre koagülaz (+) ve koagülaz (-) olarak ayrılmıştır. Daha sonra bu kültürlerin beta-laktamaz enzim aktivitesi tayini yapılmıştır (8). Ayrıca beta-laktamaz (+) ve beta-laktamaz (-) *Staphylococcus* suşlarının ampisilin ve sulbaktam-ampisilin durumları araştırılarak karşılaştırma yapılmıştır.

Çeşitli Klinik Materyallerden Enfeksiyon Etkeni Olarak İzole Edilen Bakterilere Enfeksiyon Tedavisi Amacı İle Kemoterapötik Madde Kullanımı:

Tipleri tayin edilmiş, beta-laktamaz (+) ve beta-laktamaz (-) *Staphylococcus* ların beta-laktam halkası içeren antibiyotikler ile diğer bazı antibiyotiklere dirençliliklerini saptamak amacı ile antibiyogram yapılmıştır. Antibiyogram Kirby-Bauer disk, difüzyon yöntemi ile yapılmıştır (9). Bu yöntemde yüksek dozda kemoterapötik etkeni içeren tek diskler kullanılmış ve sonuçlar oluşan zon çapları ölçülerek okunmuştur. Bu zonlara göre ortaya çıkan sonuçlar kandaki MİK (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu) ile ilişkilidir. Her test edilen *Staphylococcus* suşuna ait birkaç koloni alınıp, 4 ml nutrient broth bulunan tüplerdeki besiyelerine ekilmiştir. Tüpler gözle görülebilir bulanıklık verene kadar bir gece 37 C'de inkübe edilmiştir. Bulanıklık türbidite standart ile karşılaştırılmıştır. Türbidite standart : / 0.5 ml 0.048 M BaCl₂ (11.7 gr/1 BaCl₂ 2 HO₂) : 99.5 ml. % 1 H₂ SO₄ v/v (0.36 N) / 4,5 mm kalınlığında, 9 cm'lik petrilere dökülmüş olan Müller-Hinton besiyelerine her tüpteki sulandırılarak bulanıklıkları ayarlanmış sıvı kültürlerden eküvyonla tüm yüzeye yayılacak şekilde ekim yapılmıştır. Daha sonra çalışmamızda kullandığımız antibiyotik diskleri pens yardımı ile steril koşullarda sıra ile plaklara dizilmiştir. 18 saat 37 C'lik etüvde inkübe edildikten sonra, disklerin çevresinde oluşan zon çapları cetvel ile milimetrik olarak ölçülmüştür (8). Kirby-Bauer metodu kullanılarak sonuçlarımız değerlendirilmiştir. Kullandığımız antibiyotik miktarı ile her diskin potansi tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2:Kullanılan antibiyotikler ve her diskin içerdiği antibiyotik miktarı ve zon genişliği (mm).

Ampisilin (Ampicillin)	10 mikrogram	≤ 20	21-28	≥ 29
Sulbaktam-Ampisilin (Sulbactam-Ampicillin)	30 mikrogram	-	-	≥ 37

Tablo 2'deki zon çaplarına göre çalışmamızda kullandığımız antibiyotikler ile 3 tür *Staphylococcus*'un duyarlılık durumları araştırılmıştır.

BULGULAR

Şubat 1988 – Temmuz 1988 tarihleri arasında araştırmamıza aldığımız çeşitli kaynaklı 250 *Staphylococcus* suşunun 76(%30,40)'sı *Staphylococcus aureus*, 49 (% 19,60)'u *Staphylococcus epidermidis*, 125 (% 50)'i *Staphylococcus saprophyticus* olarak saptanmıştır. Anılan türler arasında tek tek ampisilin ve sulbaktam–ampisilin'in duyarlılık durumları karşılaştırılmıştır. Ayrıca beta–laktamaz enzim aktivitesinin (+) veya (-) oluşunun adı geçen antibiyotiklerle etkileşimi tespit edilmiştir.

Tablo 3: Beta–laktamaz enzim aktivitesi (+) ve (-) *Staphylococcus*-türlerinin beta-laktam halkası ihtiva eden ampisilin'e duyarlılık durumları.

BAKTERİ	DUYARLI	%	AZ DUYARLI	%	DİRENÇLİ	%	Beta-laktamaz	%
							TOPLAM	
B-laktamaz(+) S-aureus	9	17,64	-	-	42	82,35	51	67,11
B-laktamaz(-) S-aureus	5	20	-	-	20	80	25	32,89
B-laktamaz(+) S-epidermidis	12	46,15	-	-	14	53,84	26	53,06
B-laktamaz(-) S-epidermidis	18	78,26	-	-	5	21,73	23	46,94
B-laktamaz(+) S-saprophyticus	2	2,43	-	-	80	97,56	82	65,60
B-laktamaz(-) S-saprophyticus	25	58,13	-	-	18	41,86	43	34,40

Beta–laktamaz (+) *Staphylococcus aureus*'ların 9(17,64)'u ampisilin'e duyarlı, 42(% 82,35)'si dirençlidir. Beta–laktamaz (-) *Staphylococcus aureus*'ların ise 5 (% 20)'i duyarlı, 20 (% 80)'si dirençlidir. Beta–laktamaz (+) *Staphylococcus epidermidis*'lerin 12 (% 46,15)'si ampisilin'e duyarlı, 14 (% 53,84)'ü dirençlidir. Beta–laktamaz (-) *Staphylococcus epidermidis*'lerin 18 (% 78,26)'i ampisilin'e duyarlı, 5 (% 21,73)'i dirençli bulunmuştur.

Beta–laktamaz (+) *Staphylococcus saprophyticus*'ların 2 (2,43)'si ampisilin'e duyarlı 80 (% 97,57)'i dirençlidir. Beta–laktamaz (-) *Staphylococcus saprophy-*

ticus'ların ise 25 (% 58, 13)' ampisilin'e duyarlı, (18 (% 41,86)'i dirençli bulunmuştur.

Tablo 3'deki sonuçlarımıza göre bir penisilin türevi olan ve betalaktam antibiyotiklerinden ampisilin'e Staphylococcus türleri yüksek oranda dirençli bulunmuştur.

Çalışmamızda Staphylococcus'ların beta-laktamaz enzimlerine karşı geliştirilmiş olan beta-laktamaz inhibitörü sulbaktam-ampisilin'e duyarlılık durumları araştırılarak ampisilin ile karşılaştırılması yapılmıştır.

Tablo-4: Beta-laktamaz enzim aktivitesi(+) ve (-) Staphylococcus türlerinin beta-laktamaz inhibitörü sulbaktam-ampisilin'e duyarlılık durumları.

BAKTERİ	DUYARLI	%	AZ DUYARLI	%	DİRENÇLİ	%	B-LAKTAMAZ	%
B-laktamaz (+) S-aureus	26	50,98	-	-	25	49,01	51	67,11
B-laktamaz (-) S-aureus	23	92,00	-	-	2	8,00	25	32,89
B-laktamaz (+) S-epidermidis	15	57,69	-	-	11	42,30	26	53,06
B-laktamaz (-) S-epidermidis	22	95,65	-	-	1	4,34	23	46,94
B-laktamaz(+) S-saprophyticus	67	81,70	-	-	15	18,29	82	65,60
B-laktamaz (-) S-saprophyticus	40	93,02	-	-	3	6,97	43	34,40

Tablo 4'deki sonuçlara göre beta-laktamaz enzim aktivitesi (+) Staphylococcus'lar ampisilin'e oranla sulbaktam ampisilin'e büyük oranda duyarlı bulunmuşlardır. Yine aynı sonuçlara göre beta-laktamaz (+) Staphylococcus'ların da sulbaktam-ampisilin'e daha fazla duyarlı olduğu saptanmıştır. Tablo 3 ve 4'de Staphylococcus türlerinin ampisilin ve sulbaktam-ampisilin'e duyarlılık durumlarının dağılımları gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre beta-laktamaz (+) Staphylococcus türlerinin doğal olarak ampisilin'e daha dirençli oldukları saptanmıştır. Ancak aynı türlerin sulbaktam-ampisilin'e daha duyarlı oldukları dikkati çekmektedir. Bu oran beta-laktamaz (+) Staphylococcus saprophyticus'da %2,43'den %81,70'e kadar çıkmıştır. Beta-laktamaz (+) Staphylococcus türleri ampisilin'e beta-laktamaz (+) Staphylococcus'lardan daha duyarlı bulunmuşlardır. Ancak sulbaktam ampisilin'de durum farklıdır. Beta-laktamaz (+) ve (-) Staphylococcus türleri arasında sulbaktam-ampisilin'e duyarlılık oranı farklılık göstermez.

Beta-laktamaz (+) *Staphylococcus aureus*'ların 26 (% 50,98)'sı sulbaktam ampisilin'e duyarlı, 25 (% 49,91)'i dirençlidir. Beta-laktamaz (-) *Staphylococcus aureus*'ların ise 23 (% 92,00)'ü duyarlı, 2 (% 8,00)'si dirençlidir. Beta-laktamaz (+) *Staphylococcus epidermidis*'lerin 15 (% 57,69)'i sulbaktam-ampisilin'e duyarlı, 11 (% 42,31)'i dirençlidir. Beta-laktamaz (-) *Staphylococcus epidermidis*'lerin de 22 (% 95,65)'si sulbaktam-ampisilin'e duyarlı, 1 (% 4,34)'i dirençli bulunmuştur. Beta-laktamaz (+) *Staphylococcus saprophyticus*'ların da 67 (% 81,70)'si sulbaktam-ampisilin'e duyarlı, 15 (% 18,29)'i dirençlidir. Beta-laktamaz (-) *Staphylococcus saprophyticus*'ların 40 (% 93,02)'i duyarlı, 3 (% 6,97)'ü dirençlidir.

TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Antibiyotiklerden uzun süre yararlanabilmek ve dirençli suş'ların artışı önleyebilmek için antibiyotik seçiminde ve kullanımında özen göstermek gereklidir. Ampisilin ve sulbaktam-ampisilin'in karşılaştırıldığı araştırmamız sonuçlarına göre *Staphylococcus* suş'larının ampisilin'e dirençlilik oranları penisilin-G'ye yakın bulunurken, beta-laktamaz (-) *Staphylococcus* suş'ları enzim salgılamamaları nedeniyle ampisilin'e daha duyarlı bulunmuşlardır. Beta-laktamaz (+) *Staphylococcus aureus*'ların % 82,35'i, *Staphylococcus epidermidis*'lerin % 53,84'ü, *Staphylococcus saprophyticus*'ların % 97,56'sı sulbaktam ampisilin'e dirençli bulunurken, beta-laktamaz (-) *Staphylococcus aureus*'ların % 80'ni, *Staphylococcus epidermidis*'lerin % 21,73'ü, *Staphylococcus saprophyticus*'ların % 41,86'sı sulbaktam ampisilin'e dirençli olarak belirlenmiştir. Ampisilin bir aminopenisilindir ve penisilin-G gibi beta-laktamaz'lara dayanıksızdır.

Girard ve arkadaşları (1987) *Staphylococcus* suş'larına karşı ampisilin etkinliğini denemişlerdir. Başta *Staphylococcus aureus* türü olmak üzere *Staphylococcus* suş'ları ampisilin'e bizim sonuçlarımız gibi dirençli bulunmuştur (5). Son yıllarda beta-laktamaz inhibitörü olarak bilinen sulbaktam-ampisilin kombinasyonu ampisilin yerine kullanılmaya başlanmıştır (10). Araştırmamız sonucunda sulbaktam-ampisilin ampisilin'e oranla beta-laktamaz (+) ve beta-laktamaz(-) *Staphylococcus* türlerine daha etkin bulunmuştur. Beta-laktamaz (+) *Staphylococcus aureus*'lar % 50,98, *Staphylococcus epidermidis*'ler % 57,69, *Staphylococcus saprophyticus*'lar da % 81,72 oranında sulbaktam-ampisilin'e duyarlı bulunmuşlardır. Beta-Laktamaz (-) *Staphylococcus aureus*'lar % 92,00 *Staphylococcus epidermidis*'ler % 95,65, *Staphylococcus saprophyticus*'lar da % 93,02 oranında sulbaktam-ampisilin'e duyarlı bulunmuştur.

Pitts ve arkadaşları (1986) Sulbaktam-ampisilin'in beta-laktamaz üretimini geri dönmeyecek şekilde inhibe ettiğini belirtmişlerdir. Bakteriyel enfeksiyonlara karşı çalıştıkları sulbaktam-ampisilin kombinasyonunun üst solunum yolu enfeksiyonları, peritonit, üriner enfeksiyon ve sepsise karşı kullanmışlar ve başarılı sonuç-

lar elde etmişlerdir. Ayrıca klinik ve bakteriyolojik etkinliği olan sulbaktam-ampisilin'in ampisilin'e dirençli organizmalara karşı sinerjistik etkiye sahip olduğunu dikkati çekmişlerdir (10).

Ueno (1986) beta-laktam antibiyotiklerine direnç gelişimi ve antibiyotigin inaktivasyonu penisilin'e bağlı proteinlerin değişmesi, ilacın inaktivasyonu ve hücre geçirgenliğinin azalmasına bağlamıştır. Yaptığı çalışmada 54 Staphylococcus aureus'un 46 (% 85)'sı 100 Staphylococcus epidermidis'in 93 (% 93)'ü, Staphylococcus saprophyticus'un 30 (% 61)'unu beta-laktamaz (+) olarak tespit etmiştir. Aynı çalışmada sulbaktam-ampisilin'in beta-laktamaz inhibitörü olduğunu ve geniş bir etki spektrumuna sahip olduğunu belirtmişlerdir (11). Ampisilin'in etkin olmadığı beta-laktamaz (+) Staphylococcus enfeksiyonlarında da sulbaktam ampisilin daha etkili olabilmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Novick, R.P., Richmond, M.H., "Nature and Interactions of genetic elements governing penicillinase synthesis in Staphylococcus aureus" J.Bacteriol., 90,467-480 (1965).
- 2- Ambler, R.P., "The structure of genetic B-lactamases" Philos. Trans.R. Soc.Lond., 289,321-331 (1980).
- 3- Sabath.L.D., "Mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics in strains of Staphylococcus aureus" Ann. Intern. Med., 97 (3), 339-344 (1982).
- 4- Imsande, J., "Genetic regulation of penicillinase synthesis in gram positive bacteria" Microbiological Reviews., 42, 67-83 (1983).
- 5- Girard, A.E., Schelky, W.U., Murphy, K.T., et al., "activity of beta-lactamase inhibitor Sulbactam plus Ampicillin against animal isolates of Pasteurella, Haemophilus and Staphylococcus" Am.J.Vet.Res., 48 (12) 1678-1683 (1987).
- 6- Howard, B.J., Klaas II, J.Rubin, S.J., et al. Clinical and Pathogenic Microbiology, St.Louis, Washington, D.C., Toronto, 125-137, 1987.
- 7- Bilgehan, H., Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları, 3.cü baskı, Bilgehan Basımevi, Bornova, İzmir, 1986.
- 8- Çetlin, E.T., Pratik Mikrobiyoloji, 2.ci baskı, Menteş Matbaası, İstanbul 1968.
- 9- Bauer, A.W., Kirby, W.M.M., Sherris, J.C., Truck, M., "Antibiotic susceptibility testing a standardized single disk method" Am.J.Clin.Path., 45 (4), 493 (1970).
- 10- Pitts, N.E., Kurlish, A.K., Lees, L., Mc Bride, T.J., "Clinical experience with Sulbactam/Ampicillin (Unasyn)" Science Press., 32-39 (1986).
- 11- Ueno, K., "Bacteriological Studies of Sulbactam/Cefoperazone" Science Press., 25-31 (1986).

STAPHYLOCOCCUS TÜR'LERİNİN BETA-LAKTAMAZ ENZİM AKTİVİTELERİNİN TAYİNİ, VANKOMİSİN VE ÇEŞİTLİ GRUPTAN ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DUYARLILIKLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Güven URAZ *

Neslihan GÜNDOĞAN **

ÖZET

Çalışmamızda Gülhane Askeri Tıp Akademisi Mikrobiyoloji Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı laboratuvarlarına gelen 250 kadın ve erkek hastanın çeşitli kültürleri incelenmiştir. Bu inceleme sonucunda değişik klinik materyallerden izole edilen Staphylococcus suş'larında beta-laktamaz enzim aktivitesinin varlığı, beta-laktamaz (+) ve beta-laktamaz (-) Staphylococcus suş'larının penisilin-G, ampisilin, amoksisilin sefalotin gibi beta-laktam antibiyotikleriyle amoksisilin, sulbaktam-ampisilin ve vankomisin'e duyarlılık durumları araştırılarak karşılaştırma yapılmıştır. 250 Staphylococcus suş'unun 76'sı Staphylococcus aureus, 49'u Staphylococcus epidermidis, 125'i Staphylococcus saprophyticus olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda izole ettiğimiz 3 tür Staphylococcus'un seçtiğimiz çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılık durumları incelenmiştir. Penisilin-G, amoksisilin, ampisilin gibi beta-laktam antibiyotiklerine Staphylococcus türleri yüksek oranda dirençli bulunurken vankomisin (% 80,26), sefalotin (% 73,68), sulbaktam-ampisilin (% 64,47) Staphylococcus aureus'lara en etkili antibiyotikler olarak belirlenmiştir.

DETERMINATION OF B-LACTAMASE ACTIVITY IN STAPHYLOCOCCUS STRAINS AND THEIR SENSITIVITY TO VANCOMYCIN AND ANTIBIOTICS FROM VARIOUS GROUPS

SUMMARY

The study was conducted on various cultures obtained from women and men who attended Gülhane Military Academy, Microbiology and Clinical Microbiology departmental laboratories. From a range of clinical mate-

* Gazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü

** Gazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü

rial, material, Staphylococcus strains were isolated. The presence of B-lactamase enzyme activity was determined for B-lactamase (+) and B-lactamase (-) isolates. Sensitivity of these isolates to a variety of antibiotics, penicillin G, ampicillin, amoxycillin, cephalotin and B-lactam type antibiotic along with amikasin, sulbactam ampicillin and vancomycin was determined and compared.

Of the 250 Staphylococcus isolates, 76 were Staphylococcus aureus, 49 Staphylococcus epidermidis and 125 were Staphylococcus saprophyticus. We investigated the sensitivity of the three Staphylococcus strains isolated in this study to selected antibiotics.

All three strain isolates were highly resistant to penicillin G, amoxycillin, ampicillin like B-lactam antibiotics. However, the Staphylococcus aureus isolates were found to be sensitive to vancomycin (80.26 %), cephalotin (73.68 %) and sulbactam ampicillin (64.47 %), the latter antibiotics were thus particularly effective against Staphylococcus aureus.

GİRİŞ

Beta-laktamaz salgılayan gram (+) coccus'lardan Staphylococcus türleri üzerine bazı kemoterapetik ilaçların etki mekanizmaları araştırılmıştır. Çalışmamızda seçilen antibiyotikler doğrudan bakterinin özellikleri ve buna bağlı mekanizması düşünülerek çalışılmıştır. Araştırmamızda kullandığımız antibiyotikler: penisilin-G, ampicilin, amoksisilin, amikasin, sefalotin, sulbaktam-ampisilin, vankomisin dir.

Bazı bakteri türleri, belirli kemoterapetik ilaçlara doğal olarak dirençlidirler, yani o ilaç tarafından etkilenmezler (doğal dirençlilik). Dirençliliğin ikinci şekli sonradan kazanılmış dirençliliktir. Burada bakteri popülasyonu kemoterapetik ilaç ile ilk karşılaştığında bakteri üzerinde etkilidir. Ancak etki süresi boyunca bakteri popülasyonunda ilacın antibakteriyel etkisine karşı direnç gelişir (1,2).

Bir kemoterapetik çeşidine karşı duyarlılığını kaybeden bakteri türü buna yakın kimyasal yapıda fakat, benzer etki mekanizmasına sahip bulunan diğer bir kemoterapetiğe de direnç geliştirebilir. Buna çapraz dirençlilik denir. Bu olay bakterilerde birden fazla direnç geni bulunması nedeniyle yapısı ve etki mekanizması farklı ilaçlara karşı direnç oluşması durumudur. Bazı çevresel koşullar bu geni aktive ederek direnç oluşmasına neden olurlar. Bunun tipik bir örneği bazı beta-laktamaz salgılayan bakteri türlerinin ortamda beta-laktam antibiyotikleri varken indüklenerek, beta-laktamaz salgılamasına yol açmalarıdır (2).

Kemoterapetik maddelerin bakteriler üzerine bakteriyostatik (durdurucu) ve bakterisid (öldürücü) etkileri vardır (1,2). Bakterilerin hücre duvarı sentezini inhibe ettikleri için beta-laktam antibiyotikleri (penisilin-G, ampicilin, amoksisilin, sefalotin) bakterisid etki gösterirler. Penisilin'ler ve sefalosporin'ler gibi beta-lak-

tam antibiyotiklerine karşı ikinci tip direnç özgül dirençliliktir. Üçüncü tip dirençlilik ise penisilin'lerin ve sefalosporin'lerin öldürücü etkilerine toleransdır (2).

Harris ve arkadaşları (1982) yaptıkları çalışmada *Staphylococcus aureus*'un geliştirdiği tolerans sayesinde yalnızca çoğalmasının durduğunu, fakat penisilin'in yüksek konsantrasyonları karşısında ölümün gerçekleştiğini belirtmişlerdir (3). *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarının penisilin-G, ampisilin, amoksisilin, gibi yarı sentetik penisilinlerle tedavisindeki başarısızlık nedenlerinden biri ve en önemli bakterilerin beta-laktamaz enzimi ile antibiyotiklerdeki beta-laktamı halkasını parçalayarak onu inaktif hale getirmesidir. Pratikte çoğunlukla *Staphylococcus aureus*'un neden olduğu enfeksiyonlarda tonsillit'li, sinüzit'li, hastalarda beta-laktamaz enzimi düşünülmeden beta-laktamaz'lara dayanıksız antibiyotikler bilinçsiz olarak kullanılmaktadır. Bunun sonucu anılan antibiyotiklere karşı dirençli suş'ların sayısında artma olmaktadır (4).

Sefalosporin'ler, kimyasal yapıları ve antibakteriyel etki mekanizmaları yönünden penisilin'lere benzer. Beta-laktam türevi antibiyotiklerdir. Penisilin çekirdeğinin aksine sefalosporin çekirdeği doğal olarak beta-laktamaz'lara karşı daha dirençlidir. *Staphylococcus aureus* ve beta-laktamaz yapan (penisilin'e dirençli) bakterilere karşı aktiftir. Sefalotin, penisilin allerjisi olan hastalarda *Staphylococcus* enfeksiyonlarının tedavisinde penisilin alternatifidir (5).

Vankomisin *Staphylococcus aureus* ve koagülaz (-) *Staphylococcus*'lara etkili bir antibiyotik olarak geliştirilmiştir. *Staphylococcus aureus* vankomisin'e en fazla duyarlı *Staphylococcus* türüdür. Esas olarak gram (+) coccus'larla, penisilin-G'ye dirençli *Staphylococcus* enfeksiyonlarında etkilidir. Vankomisin büyük bir moleküldür. Bu nedenle gram (-) organizmaların dış zarlarından geçerek etki edemez. Vankomisin tek başına veya aminoglikozid'lerle birlikte bir çok enfeksiyona karşı etkili olarak kullanılmaktadır (2, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

MATERYAL VE METOD

Şubat 1988-Temmuz 1988 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı laboratuvarlarına gelen, çeşitli şikayetleri olan, 250 hasta üzerinde çalışılmıştır. İzole edilen *Staphylococcus* suş'larının beta-laktamaz enzim aktiviteleri tespit edilerek beta-laktam antibiyotikleri penisilin-G, ampisilin, amoksisilin, sefalotin ile amikasin, sulbaktam-ampisilin, vankomisin'e karşı duyarlılık durumları araştırılmıştır.

Lamda plazma koagülaz manitol'ü aerop koşullarda parçalayarak asit oluşturma ve novobiosin'e duyarlılık durumlarına göre koloniler *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* *dureus*, *Staphylococcus epidermidis* *saprophyticus* olarak değerlendirilmiştir. Daha sonra bu kültürlerin beta-laktamaz enzim aktivitesi tayini yapılmıştır (1,12,13).

Staphylococcus'lar % 0,2 çözünebilir nişasta içeren Nutrient agar besiyerine ekilerek 37 C'de 18 saat inkübe edilmiştir (13). Beta-laktamaz enzim aktivitesi tayini için çözelti hazırlanarak yarım saat içinde kullanılmıştır (13). Nutrient agar besiyerinde 18 saat 37 C'de etüvde inkübe edilen, üremiş Staphylococcus kolonileri üzerine damlatılan çözeltinin oluşturduğu mavi rengin 3-30 dakika arasında kaybolmasına göre sonuçlar değerlendirilmiş ve beta-laktamaz enzim aktivitesi yapılan Staphylococcus'ların daha sonra antibiyotik duyarlılık testleri yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda 250 kadın ve erkek hastanın kültürleri incelenmiştir. Bu inceleme sonucunda değişik klinik materyallerden izole edilen Staphylococcus suş'larında beta-laktamaz enziminin varlığı, beta-laktamaz (+) ve beta-laktamaz (-) Staphylococcus suş'larının çeşitli antibiyotikler karşısındaki duyarlılık durumları araştırılarak karşılaştırma yapılmıştır. Çalışmamızda beta-laktam antibiyotiklerinden penisilin -G, ampisilin, amoksisilin, sefalosporinlerden sefalotin, aminoglikozidlerden amikasin ayrıca vankomisin ve sulbaktam-ampisilin kullanılmıştır. Araştırmamıza aldığımız çeşitli kaynaklı 250 Staphylococcus suş'unun 76 (% 30,40)'sı (Staphylococcus aureus, 49 (% 19,60)'u Staphylococcus epidermidis, 125 (% 50)'i Staphylococcus saprophyticus olarak saptanmıştır.

Tablo 1: Beta-laktamaz (+) ve beta-laktamaz (-) Staphylococcus'ların koagülaz (+) ve koagülaz (-) türlerine göre dağılımları.

BAKTERİ	B-laktamaz (+)	%	B-laktamaz (-)	%	TOPLAM	%
Staphylococcus aureus	51	67,10	25	32,89	76	30,40
Staphylococcus epidermidis	26	53,06	23	46,93	49	19,60
Staphylococcus saprophyticus	82	65,60	43	34,40	125	50
GENEL TOPLAM	159	63,60	91	36,40	250	

Tablo 1'deki sonuçlarımızdan da anlaşılacağı gibi Staphylococcus suş'larının yüksek bir oranda beta-laktamaz enzim aktivitesine sahip olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda Staphylococcus aureus'lar ilk sırayı almıştır.

Araştırmamızda kullandığımız değişik klinik orijinli toplam 250 Staphylococcus suş'unun alınan örneklere göre dağılımı tablo 2'de görülmektedir. Buna göre beta-laktamaz (+) Staphylococcus aureus'lar en fazla idrar ve abseden elde edilmiştir. Beta - laktamaz (-) Staphylococcus aureus'lar ise en fazla idrar, sperm ve abseden izole edilmiştir. Beta-laktamaz (+) Staphylococcus epidermidis'ler en fazla idrar boğaz ve hemokültürden, beta-laktamaz (-) Staphylococcus epidermidis'ler de en fazla boğaz, idrar, balgamdan izole edilmiştir.

Çalışmamızda büyük oranda izole ettiğimiz beta-laktamaz (+) Staphylococcus saprophyticus'lar en fazla idrar, boğaz, abseden, beta-laktamaz (-) Staphylococcus saprophyticus'lar da boğaz ve idrardan izole edilmiştir. Tablo 2'den de görüldüğü gibi çalışmamızda kullandığımız değişik klinik materyallerin toplam 13 (% 5,20)'ü balgam, 62 (% 24,80)'si boğaz, 106 (% 42,40)'sı idrar, 6 (% 2,40)'sı burun akıntısı, 27 (% 10,80)'si abse, 3 (% 1,20)'ü kulak akıntısı, 1 (% 0,40)'i vagen, 1 (% 0,40)'i bos, 22 (% 8,80)'si sperm, 9 (% 3,60)'u hemokültürden oluşmaktadır.

Tablo 2: Çeşitli kültür örneklerinden izole edilen Staphylococcus'ların türlere ve enzim aktivitelere göre dağılımları.

ALINAN ÖRNEKLER	S.aureus		S.epidermidis		S.saprophyticus		TOPLAM	%
	B-lak- tamaz	B-lak- tamaz	B-lak- tamaz	B-lak- tamaz	B-lak- tamaz	B-lak- tamaz		
	+	-	+	-	+	-		
Balgam	-	2	-	4	1	6	13	5,20
Boğaz	10	3	3	8	20	18	62	24,80
İdrar	23	9	15	8	41	10	106	42,40
Burun	1	-	2	-	2	1	6	2,40
Abse	12	4	2	1	8	-	27	10,80
Kulak	1	-	1	-	-	1	3	1,20
Vajen	-	-	-	-	1	-	1	0,40
Bos	-	-	1	-	-	-	1	0,40
Sperm	4	6	-	-	7	5	22	8,80
Hemokültür	-	1	2	2	2	2	9	3,60
TOPLAM	51	25	26	23	82	43	250	
%	67,10	32,89	50,06	46,93	65,60	34,40		

250 Staphylococcus suş'unun hastalıklara göre dağılımı tablo 3'de görülmektedir. Çalışmamızda Staphylococcus aureus'lar en fazla üriner enfeksiyon ve abseye neden olmuşlardır. Staphylococcus epidermidis'ler en fazla üriner enfeksiyondan izole edilmiştir. Staphylococcus saprophyticus'lar araştırmamızda en fazla üriner enfeksiyon, tonsillit, faranjit, bronşit etkeni olarak saptanmıştır. Çalışmamızda izole ettiğimiz 3 tür Staphylococcus'un seçtiğimiz çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılık durumları tablo 4'dedir. Bu sonuçlarımıza göre Staphylococcus aureus'lar en fazla

vankomisin, sefalotin, sulbaktam-ampisilin ve amikasin'e duyarlı bulunmuşlardır. Staphylococcus aureus'ların penisilin-G, ampisilin, amoksisilin gibi penisilin türevli antibiyotiklere çalışmamızda kullandığımız diğer antibiyotiklerden daha fazla dirençli oldukları saptanmıştır.

Tablo 3: 250 hastadan izole edilen çeşitli staphylococcus türlerinin hastalıklara göre dağılımı.

HASTALIK ADI	Staphylococcus aureus	%	Staphylococcus epidermidis	%	Staphylococcus saprophyticus	%	TOPLAM	%
Bronşit	7	9,21	2	4,08	15	12,00	24	9,60
Tonsillit	8	10,52	7	14,28	29	23,20	44	17,60
Farenjit	3	3,94	3	6,12	18	14,40	24	9,60
Üriner Enf.	24	31,57	19	38,77	31	24,80	74	29,60
Prostatit	9	11,84	1	2,04	10	8,00	20	8,00
Böbrek Nakli	5	6,57	5	10,20	2	1,60	12	4,80
Abse	14	18,42	3	6,12	7	5,60	24	9,60
Kulak akıntısı	1	1,31	2	2,04	1	0,80	3	1,20
Burun akıntısı	1	1,31	2	4,08	3	2,40	6	2,40
Sepsis	4	5,26	6	12,24	9	2,20	19	7,60
TOPLAM	76		49		125		250	

Staphylococcus epidermidis'ler en fazla sefalotin, vankomisin, amikasin, sulbaktam-ampisilin'e duyarlı bulunurken beta-laktam antibiyotiklerine daha dirençli olarak saptanmıştır. Staphylococcus saprophyticus'lar sulbaktam-ampisilin vankomisin, sefalotin'e duyarlı olarak belirlenirken, penisilin-G, ampisilin, amoksisilin'e dirençli olduğu saptanmıştır.

Tablo 4: Staphylococcus türlerinin çeşitli antibiyotiklere duyarlılık durumları.

ANTİBİYOTİK ADI	S.aureus				S.epidermidis				S.saprophyticus									
	Duyarlı	%	tedav. yarlı	% direnç.	Duyarlı	% tedav. yarlı	% direnç.	% duyarlı	% tedav. yarlı	% direnç.	%							
Vankomisin	81	90,28	28	1,81	11	17,10	40	81,81	1	1,00	8	18,11	101	81,60	1	1,80	11	18,80
Amikasin	41	81,64	8	11,84	10	18,11	18	18,18	1	4,08	8	11,11	41	18,11	11	8,8	11	8,8
Ampisilin	14	18,41	-	-	11	81,18	10	81,88	-	-	18	18,77	11	11,60	-	-	90	18,40
Sefalotin	58	81,68	-	-	80	18,11	44	18,78	-	-	8	10,10	18	81,60	-	-	48	18,40
Penisilin-G	8	8,81	8	11,14	81	81,81	8	18,11	1	4,08	18	18,18	28	18,10	8	1,40	98	88,80
Sulbaktam-ampisilin	48	84,48	-	-	27	18,11	18	81,11	-	-	11	24,48	107	81,80	-	-	18	14,40
Amoksisilin	21	17,81	7	8,81	48	81,28	11	41,81	1	10,80	11	48,81	11	18,80	12	8,10	88	81,80

Çalışmamızda beta-laktamaz oluşturan Staphylococcus suş'larına en etkili antibiyotik vankomisin bulunmuştur. Beta-laktamaz (+) Staphylococcus aureus'

ların 39 (% 76,47)'u Staphylococcus epidermidis'lerin 20 (% 86,95)'si Staphylococcus saprophyticus'ların da 61 (% 74,39)'i vankomisin'e duyarlı bulunmuştur. Beta-laktamaz (-) Staphylococcus aureus'ların 22 (% 88)'si Staphylococcus epidermidis'lerin 20 (% 86,95)'si Staphylococcus saprophyticus'ların da 41 (% 95,34)'i vankomisin'e duyarlı bulunmuştur. Beta-laktamaz (-) Staphylococcus aureus'ların 10 (% 19,60)'u Staphylococcus epidermidis'lerin 6 (% 23,07)'si Staphylococcus saprophyticus'ların 21 (% 25,60)'i vankomisin'e dirençlidir. Beta-laktamaz (-) Staphylococcus aureus'ların 3 (% 12)'ü, Staphylococcus epidermidis'lerin 2 (% 8,69)'si vankomisin'e dirençlidir. Çalışmamızda beta-laktamaz (+) ve beta laktamaz (-) Staphylococcus'ların her ikisinde ve vankomisin'e duyarlılık saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5: Staphylococcus türlerinin vankomisin'e duyarlılık durumları

Bakteri	Duyarlı	%	Az duyarlı	%	Dirençli	%	B-laktamaz Toplam	%
B-laktamaz (+) S.aureus	39	76,47	2	3,92	10	19,60	51	67,11
B-laktamaz (-) S-epidermidis	22	88	-	-	3	12	25	32,89
B-laktamaz (+) S-epidermidis	20	76,92	-	-	6	23,07	26	53,06
B-laktamaz (-) S-saprophyticus	20	86,95	1	4,34	2	8,69	23	46,94
B-laktamaz (+) S-saprophyticus	61	74,39	-	-	21	25,60	82	65,60
B-laktamaz (-) S-saprophyticus	41	95,34	2	4,65	-	-	43	34,40

Beta-laktamaz (+) Staphylococcus aureus'ların 2 (% 3,92)'si, Staphylococcus epidermidis'lerin 3 (% 11,53)'ü, Staphylococcus saprophyticus'ların ise 4 (% 4,87)'ü penisilin'e duyarlı, beta-laktamaz (-) Staphylococcus aureus'ların 3 (% 12)'ü, Staphylococcus epidermidis'lerin 5 (% 21,79)'i, Staphylococcus saprophyticus'ların da 20 (% 46,54)'si penisilin'e duyarlı bulunmuştur.

Beta-laktamaz (+) Staphylococcus aureus'ların 47 (% 92,15)'si Staphylococcus epidermidis'lerin 23 (% 88,46)'ü, Staphylococcus saprophyticus'ların da 78 (% 95,12)'i penisilin'e dirençli bulunmuştur. Beta-laktamaz (-) Staphylococcus aureus'ların 15 (% 60)'i, Staphylococcus saprophyticus'ların 20 (% 46,51)'si Staphylococcus epidermidis'lerin 16 (% 69,56)'si penisilin'e dirençli bulunmuştur.

Bu tablo sonuçlarına göre beta-laktamaz (+) olan Staphylococcus'lar yüksek oranda penisilin-G'ye dirençli bulunmuştur. Beta-laktamaz (-) Staphylococcus'ların da türe bağımlı olmaksızın penisilin-G'ye dirençlilik oranı fazla bulunmuştur.

Tablo 6: Beta-laktamaz (+) ve (-) Staphylococcus türlerinin beta-laktam halkası ihtiva eden penisilin-G'ye duyarlılık durumları.

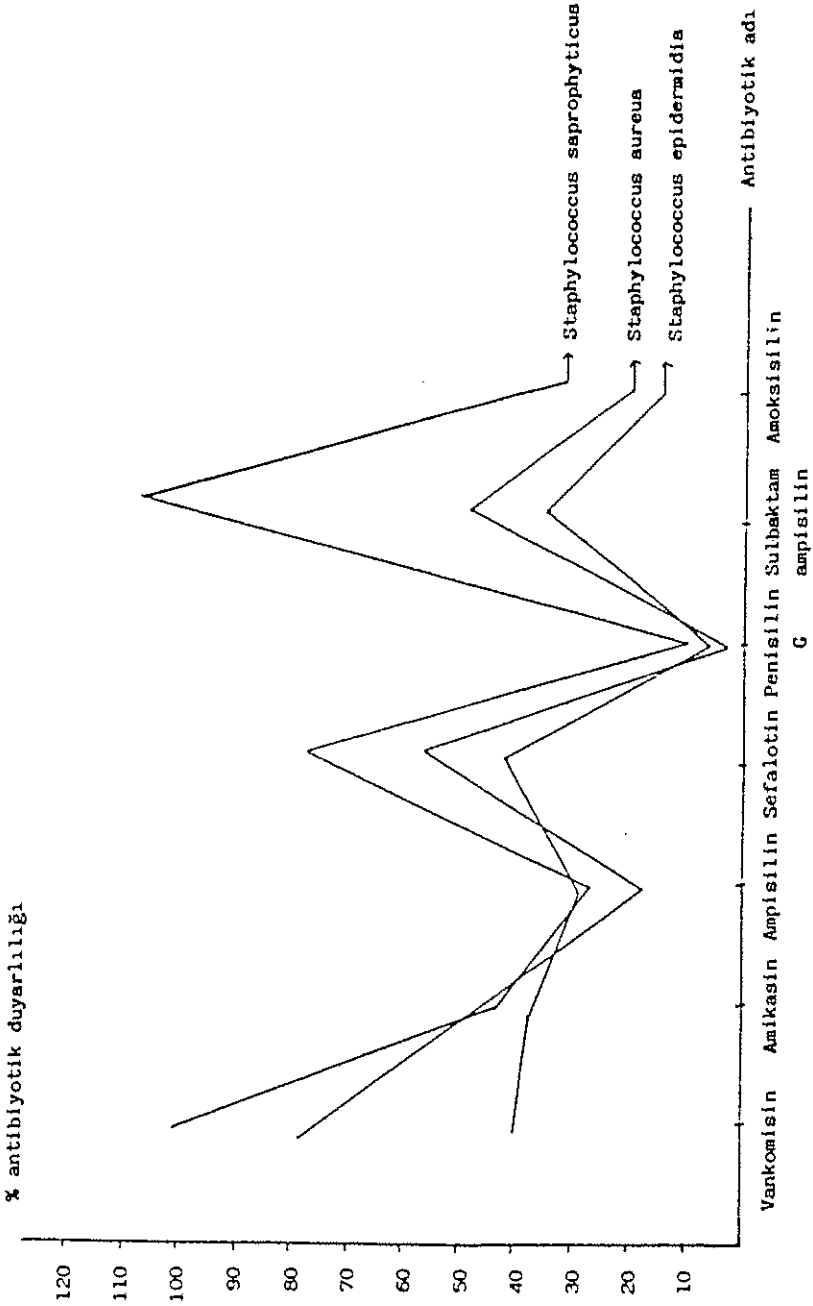
Bakteri	Duyarlı	%	Az duyarlı	%	Dirençli	%	B-laktamaz	%	Toplam
B-laktamaz (+) S-aureus	2	3,92	2	3,92	47	92,15	51	67,11	
B-laktamaz (-) S-aureus	3	12	7	28	15	60	25	32,89	
B-laktamaz (+) S-epidermidis	3	11,53	-	-	23	88,46	26	53,06	
B-laktamaz (-) S-epidermidis	5	21,73	2	8,69	16	69,58	23	46,94	
B-laktamaz (+) S.saprophyticus	4	4,87	-	-	78	95,12	82	65,60	
B-laktamaz (-) S-saprophyticus	20	46,51	3	6,97	20	46,51	43	34,40	

Çalışmamızda Staphylococcus türlerinin beta-laktam antibiyotiklerinden sefalotin'e duyarlılık durumları araştırılmıştır. Beta-laktamaz (+) Staphylococcus aureus'ların 42 (% 82,35)'si Staphylococcus epidermidis'lerin 23 (% 88,46)'ü Staphylococcus saprophyticus'ların 59 (% 71,95)'u sefalotin'e duyarlı bulunmuştur. Beta-laktamaz (+) Staphylococcus aureus'ların 9 (% 17,64)'u, Staphylococcus epidermidis'lerin 3 (% 11,53)'ü, Staphylococcus saprophyticus'ların 23 (% 28,04)'ü sefalotin'e dirençlidir. Araştırmalarımız sonucu çıkan tablo sonucuna göre beta laktam antibiyotiklerinden sefalotin beta-laktamaz enzim aktivitesi (+) Staphylococcus'lara etkili bulunmuştur.

Tablo 7: Beta-laktamaz (+) ve (-) Staphylococcus türlerinin sefalotin'e duyarlılık durumları,

Bakteri	Duyarlı	%	Az duyarlı	%	Dirençli	%	B-laktamaz	%	Toplam
B-laktamaz (+) S.aureus	42	82,35	-	-	9	17,64	51	67,11	
B-laktamaz (-) S.aureus	14	56	-	-	11	44	25	32,89	
B-laktamaz (+) S-epidermidis	23	88,46	-	-	3	11,53	26	53,06	
B-laktamaz (-) S-epidermidis	21	91,30	-	-	2	8,69	23	47,94	
B-laktamaz (+) S-saprophyticus	59	71,95	-	-	23	28,04	82	65,50	
B-laktamaz (-) S-saprophyticus	18	41,96	-	-	25	58,13	43	34,40	

Şekil 1: Staphylococcus tür'lerinin çeşitli gruptan antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının karşılaştırılması



Şekil 1'de gözlenen sonuçlara göre beta-laktamaz enzim aktivitelerine bağımlı olmaksızın koagülaz (+) ve koagülaz (-) Staphylococcus'lar en fazla vankomisin, sulbaktam-ampisilin ve sefalotin'e duyarlı bulunmuştur. Özellikle Staphylococcus saprophyticus vankomisin sulbaktam-ampisilin ve sefalotin'e en duyarlı tür olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Araştırma sonuçlarımıza göre Staphylococcus suş'larının tiplendirilmesi yapılarak koagülaz (+) ve koagülaz (-) Staphylococcus'ların beta laktamaz enzim aktiviteleri saptanmış Staphylococcus aureus'ların ve Staphylococcus saprophyticus'ların beta-laktamaz enzim aktivitesi daha yüksek oranda bulunmuştur. Staphylococcus epidermidis'lerin beta-laktamaz enzim aktivitesi (+) ve (-)'lik oranı eşit olarak dağılmıştır. Araştırmamızda 250 Staphylococcus suş'unun 76 (% 30,40)'sı Staphylococcus aureus, 49 (% 19,60)'u Staphylococcus epidermidis, 125 (% 50)'i Staphylococcus saprophyticus bulunmuştur. Staphylococcus aureus'ların 51 (% 67,10)'i, Staphylococcus epidermidis'lerin 26 (% 53,06)'sı, Staphylococcus saprophyticus'ların da 82 (% 65,60)'si beta-laktamaz (-) olarak belirlenmiştir.

Staphylococcus'ların neden olduğu enfeksiyonlar önemli bir sorun teşkil etmektedir. Mikroorganizmalar sıklıkla ve beta-laktamaz enzim aktiviteleri düşünülmeden kullanılan beta-laktam antibiyotiklerine gittikçe artan bir oranda direnç kazanmaktadır. Çalışmamızda Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus'larda bilinen şekilde beta-laktam antibiyotiklerine karşı direnç paralelinde sonuçlar alınmıştır.

Yokota (1986) yaptığı çalışmada özellikle Staphylococcus'ların beta-laktam antibiyotiklerine ürettikleri beta-laktamaz sayesinde dirençli hale geldiğini göstermiştir. Staphylococcus'ların % 50-% 80 oranında beta-laktamaz üretmek penisilin-G, ampisilin, amoksisilin'e yüksek derecede dirençli olduğunu göstermiştir (14) Araştırmamızda Staphylococcus suş'larının beta-laktamaz üretim oranı % 63,60 olarak belirlenmiştir. Bizim çalışma sonuçlarımız araştırmacıların sonuçları ile paralellik göstermektedir. Çalışmamızda beta-laktamaz (+) Staphylococcus aureus'lar % 92,15, Staphylococcus epidermidis'ler % 88,46, Staphylococcus saprophyticus'lar da % 92,15 oranında penisilin-G'ye dirençli bulunmuşlardır (Tablo 6). Bununla beraber beta-laktamaz (+) Staphylococcus aureus'lar % 3,92 oranında penisilin-G ye duyarlı, % 3,92 oranında da az duyarlı bulunmuştur. Beta-laktamaz (+) Staphylococcus epidermidis'lerde duyarlılık oranı % 11,53, Staphylococcus saprophyticus'larda ise % 4,87'dir.

Harris ve arkadaşları (1982) yaptıkları çalışmada Staphylococcus aureus'un geliştirdiği tülerans sayesinde yalnızca çoğalmasının durduğunu fakat penisilin'in yüksek konsantrasyonlarında ölümün gerçekleştiğini belirtmişlerdir (3).

Barry ve arkadaşları (1987) Staphylococcus'ların beta-laktamaz enzim aktivite-leri ile ilgili yaptıkları çalışmada 204 Staphylococcus suşunun 110 (% 53,92)'unda beta-laktamaz enzim aktivitesini (+) bulmuşlardır. Bu durumun Staphylococcus enfeksiyonlarında kullanılan penisilin'lerin çoğunun beta-laktamaz faaliyeti ile bu antibiyotiğe direnç kazanılmasında önemli bir faktör olduğunu belirtmişlerdir (15). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz beta-laktamaz enzim aktivitesi ve buna bağlı penisilin'e dirençlilik oranının yüksek oluşu adı geçen araştırmacıların sonuçları ile uygunluk göstermektedir. Araştırmamızda kullandığımız beta-laktam antibiyotiklerinden ampisilin ve amoksisilin'e dirençlilik oranı da penisilin-G gibi yüksek bulunmuştur.

Araştırmamızda kullandığımız amoksisilin de beta-laktam antibiyotiklerindedir. Ampisilin ile amoksisilin arasındaki fark absorpsiyonla ilgilidir. Amoksisilin, ampisilin'in fenil yan zinciri üzerine bir hidroksil grubu ilavesi ile elde edilen türevidir (2).

Traub (1985) yaptığı çalışmada 30 koagülaz (-) Staphylococcus'un tümünü amoksisilin'e dirençli bulmuştur (16). Çalışmamızda Staphylococcus aureus'lar % 63,16, Staphylococcus epidermidis'ler % 46,94, Staphylococcus saprophyticus'larda % 65,60 oranında amoksisilin'e dirençli bulunmuşlardır. Ampisilin sonuçlarımız amoksisilin sonuçlarımızla yakınlık göstermektedir.

Beta-laktam halkası ihtiva eden sefalosporin grubundan I.kuşak sefalotin literatürlerde Staphylococcus suşlarına en etkili antibiyotiklerden biri olarak belirtilmiştir. Bizim araştırma sonuçlarımız da bu sonuç paralelindedir. Beta-laktamaz (+) Staphylococcus aureus'ların % 82,35'i Staphylococcus epidermidis'lerin % 88,46'sı, Staphylococcus saprophyticus'larında % 71,95'i sefalotin'e duyarlı bulunmuştur. Beta-laktamaz (-) Staphylococcus aureus'ların % 56'sı, Staphylococcus saprophyticus'ların % 41,86'sı sefalotin'e duyarlı bulunmuştur. Staphylococcus aureus ve Staphylococcus epidermidis türlerinde sefalotin'e dirençlilik oranı çok düşük bulunurken Staphylococcus saprophyticus'da % 58,13 olarak tespit edilmiştir. Bu da bazı Staphylococcus suşlarının değişik bazı mekanizmalar ile antibiyotik'in öldürücü dozlarına geliştirdiği dirençten kaynaklanmaktadır.

Neu (1982) sefalosporin'lerde beta-laktam halkasına altılı bir dihidrotiazin halkası bağlandığını dikkati çekerek penisilin çekirdeğinin aksine sefalosporin çekirdeğinin doğal olarak beta-laktamazlara karşı daha dirençli olduğunu belirtmiştir. Sefalosporin'lerin Staphylococcus aureus ve diğer beta-laktamaz yapan (penisilin'e dirençli) bakterilere karşı daha geniş olarak kullanılabileceğini belirtmiştir (17).

Mc Dougal ve arkadaşları (1986) Staphylococcus türlerinin beta-laktamaz aracılığı ile penisilin'lere dirençli olduğunu belirttikleri çalışmalarında sefalotin'i beta-laktamaz üreten Staphylococcus'lara karşı etkili antibiyotik olarak savunmuşlardır (6).

Saxon ve arkadaşları (1987) sefalotin'in penisilin allerjisi olan hastalarda penisilin alternatifi olarak kullanıldığını ve başarılı sonuçlar elde edildiğini göstermişlerdir (5). Bizim sonuçlarımıza göre de Staphylococcus türlerinin sefalotin'e duyarlılık oranı yüksek bulunmuştur.

Bu grubun dışında bulunan vankomisin beta-laktamaz (+) ve beta-laktamaz (-) Staphylococcus türlerine en etkin antibiyotiktir. Bununla beraber literatür bilgilerinde iddia edilen % 100'e yakın vankomisin etkinliği bizim sonuçlarımıza göre biraz daha farklılık göstermektedir. Sonuçlarımıza göre beta-laktamaz (-) Staphylococcus türleri, beta laktamaz (+) Staphylococcus türlerine göre vankomisin'e daha duyarlı bulunmuştur. Beta-laktamaz (+) Staphylococcus aureus'lar % 76,47, Staphylococcus epidermidis'ler % 76,92, Staphylococcus saprophyticus'lar da % 74,39 oranında vankomisin'e duyarlı bulunmuştur. Beta-laktamaz(-) Staphylococcus aureus'larda % 88, Staphylococcus epidermidis'lerde % 86,95, Staphylococcus saprophyticus'larda % 95,34 oranında vankomisin duyarlılığı tespit edilmiştir.

Greenwood ve arkadaşları (1987) Staphylococcus aureus ve Staphylococcus epidermidis'lerde vankomisin etkinliğinin çok başarılı sonuçlar verdiğini belirtmişlerdir (7).

Proctor ve arkadaşları (1987) çoklu direnç gösteren koagülaz (-) Staphylococcus'larla yaptığı çalışmalarda vankomisin'in tek başına en etkili antibiyotik olduğunu savunmuştur (8).

Rubin ve arkadaşları (1988) 19 kogülaz (-) ve 17 kogülaz (+) toplam 36 primer Staphylococcus enfeksiyonuna karşı vankomisin etkinliğini denemişler ve % 80 oranında başarı elde etmişlerdir. Vankomisin'in gram (+) organizmalara karşı geniş bir etki spektrumunun olduğunu belirtmişlerdir (10). Genel olarak çalışma sonuçlarımıza göre Staphylococcus aureus'lara en etkili antibiyotikler sırası ile, vankomisin, sefalotin, sulbaktam-ampisilin, Staphylococcus epidermidis'lere sefalotin, vankomisin sulbaktam-ampisilin, Staphylococcus saprophyticus'lara sulbaktam-ampisilin vankomisin, sefalotin olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.). Araştırma sonuçlarımıza göre de beta-laktam antibiyotiklerine dirençlilik oranı oldukça yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda kullandığımız gibi beta-laktamaz enzimine dayanıksız penisilin'lerin kullanımı basit ve kısa sürede sonuç veren beta-laktamaz enzim aktivitesi tayini ile önlenebilir veya çalışmamızda yer verdiğimiz gibi özellikle Staphylococcus'ların etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılacak antibiyotige invitro duyarlılık testleriyle karar verilebilir. Staphylococcus enfeksiyonlarında sepsiste olduğu gibi test sonucunu bekleyecek zaman yoksa bizim çalışma sonuçlarımıza göre beta-laktamaz (+) Staphylococcus enfeksiyonlarında vankomisin, sulbaktam-ampisilin, sefalotin gibi antibiyotiklerden biri tercih edilebilir. Yine çalışma sonuçlarımıza göre Staphylococcus enfeksiyonlarında penisilin-G, ampisilin, amoksisilin, gibi antibiyotiklerin tedavide başarı şansı

larının çok az veya hiç olmadığı, bu antibiyotiklere karşı Staphylococcus'ların yüksek oranda dirençli oldukları belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Bilgehan, H., Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları, 3.cü baskı, Bilgehan Basımevi, Bornova, İzmir, 1986
- 2- Kayaalp, S.O., Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt I., 4.cü baskı, Toroman matbaası, 503-591 1987.
- 3- Harris, J.A., Furtado, D., "Rate of penicillin klinig of Staphylococcus aureus and autobac I susceptiblility test results" J.Clin. Microbiol., 15,2,270-274 (1982).
- 4- Ronald, J.B., Beale, A.S., "Response of Streptococcus pyogenes to therapy with Amoxycillin or Amoxycillin clavulanic acid in a mouse model of mixed infections caused by Staphylococcus aureus and Streptococcus pyogenes" Antimicrob Agents Chemoter., 31 (8), 1204-1209 (1987).
- 5- Saxon, A., Beal, G.N., Rohr, A.S., Adelman, D.C., Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics "Ann.Intern. Med., 107, 204-215 (1987).
- 6- MC Dougal, L.K., Thornsberry, C., "The role of beta-lactamase in Staphylococcal resistant penicillins and cephalosporins" Journal of Clinical Microbiolog., 23 (5), 832-839 (1986).
- 7- Greenwood, D., Bidgood, K., Turner, M., "A comparason of the responses of Staphylococci and Streptococci to Telcoplannin and Vancomycin Journal of Antimicrobial Chemotherapy., 20 (2), 155-64 (1987).
- 8- Proctor, R.A., Wick, P., Hamill, "R.J., et al. Invitro studies of antibiotic combinations for multiply resistant coagulase-negative Staphylococci "Journal of Antimicrob Chemother"., 20 (2), 223-231 (1987).
- 9- Temperley, D., et al., "VANcomycin associated lacrimation "Lancet" 5-2 (8571),1337 (1987).
- 10- Rubin, M., Hathorn, W.H., Marshall, D., et al., "Gram-positive infections and the use of vancomycin in 550 epslodes of fever and Neutropenia" Annals of Internal Medicine., 108-30-35 (1988).
- 11- Sorell, T.C., Donald, R., Packham, M.B., "Vancomycin therapy for Methicillin resltant Staphylococcus aureus" Annals of Internal Medicine. 97, 344-350 (1982).
- 12- Çetin, E.T., Pratik Mikrobiyoloji, 2.ci baskı, Menteş Matbaası, İstanbul 1968.
- 13- Novick, R.P., "Microiodometric assayfor penicillinase" Biochem.J., 83, 236-240 (1962).
- 14- Yokota, T., "Clinical and Bacteriological Studies an Sulbactam/Cefoperazone" Science press., 9-16(1986).

15. Barry, A.L., Jones, R.N., 'Reliability of high-content disks and modified broth dilution test for detecting Staphylococcal resistance Penicillins' *Journal of Clinical Microbiology.*, 25 (10), 1897-1901 (1987).
16. Traub, W.H., 'Divergent disk susceptibility of coagulase negative Staphylococcus to penicillinase resistant penicillins and Augmentin (Amoxycillin Clavulanic acid) Chemotherapy.', 31 (2), 110-123 (1985).
17. Neu, H.C., 'Factors that affect the in-vitro activity of Cephalosporin antibiotics' *J.Antimicrob. Chemother.*, 10, 11-23 (1982).

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS SUŞLARININ BAZI ANTİTÜBERKÜLOZ İLAÇLARA KARŞI İN VİTRO DUYARLILIĞI

Latife MAMIKOĞLU *

İbrahim YILDIRIM **

ÖZET

Bu çalışmada 43 M.tuberculosis suşunun streptomisin, izoniazid, rifampisin, etambutol ve prazinaimid'e karşı direnç araştırıldı. İncelenen suşların hepsi streptomisin ve rifampisin'e hassas bulundu. Etambutol'e % 13.9, prazinaimid'e % 9.3, izoniazid'e % 2.3 oranında direnç tespit edildi.

SUSCEPTIBILITY OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS STRAINS TO VARIOUS ANTITUBERCULOSIS DRUGS

SUMMARY

In this study the resistance of 43 M.tuberculosis strains to streptomycin, rifampicin, ethambutol, isoniazid and pyrazinamid were investigated. All of the strains were found susceptible. The resistance to ethambutol was found 13.9 % to pyrazinamid 9.3 % Isoniazid 2.3 %.

GİRİŞ

Tüberküloz, ülkemizde ve dünyada önemini koruyan ciddi bir enfeksiyon hastalığıdır. Tüberküloz kemoterapisinde kullanılan ilaçlara direnç gelişimi ciddi tedavi problemleri yaratmaktadır. Birçok çalışmada dirençli tüberküloz suşları bildirilmektedir (1,2,3). Bu nedenle hastanın tedavisini planlarken ülke ve hatta yöremizdeki direnç durumunu bilmemiz yararlı olacaktır. Böylece uzun ve zahmetli olan tedavi en etkin biçimde uygulanmış olacaktır.

Biz bu çalışmada izole edilen M.tuberculosis suşlarının çeşitli antitüberküloz ilaçlara karşı direnç durumunu araştırmayı planladık.

* Yard.Doç.Dr. Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoj ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,

** Biolog, Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji Lab.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1988 – Ocak 1990 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden (idrar, pü, balgam, plevra sıvısı, biyopsi materyali, bronş lavajı, BOS, vs) izole edilen toplam 43 *M.tuberculosis* suşu ile çalışılmıştır. Üretilen suşların streptomisin, izoniazid (INAH), etambutol ve rifampisine karşı duyarlılık durumları araştırılmıştır. Duyarlılık testleri Canetti ve arkadaşlarının önerdiği proporsiyon (nisbetler) yöntemiyle yapılmıştır (4).

BULGULAR

Proporsiyon yöntemiyle bulunan duyarlılık sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir. Buna göre, rifampisin ve streptomisin suşların hepsine etkili bulunmuştur. *M.tuberculosis* suşlarının en dirençli olduğu antitüberküloz ilacın % 13.9 oranı ile etambutol olduğu gözlenmiştir. Pirazinamide % 9.3, izoniazide % 2.3 oranında direnç tespit edilmiştir.

Dirençli suşlardan 2 tanesi (% 4.6) bir ilacı, 3 tanesi (% 6.9) iki ilacı, 1 tanesi (% 2.3) üç ilacı dirençli bulunmuştur (Tablo 2).

TARTIŞMA

M.tuberculosis suşlarına karşı dirençlilik ülkelere ve yıllara göre değişebilmektedir. Bir suş birden fazla antitüberküloz ilacı direnç geliştirebilmektedir (5,7). Biz çalışmamızda incelediğimiz 43 suşun 11'ini (% 25.5) bir ve birden fazla antitüberküloz ilaca dirençli bulduk. Antitüberküloz ilaçlardan etambutole % 13.9, pirazinamide % 9.3, izoniazide % 2.3 oranında direnç tespit ettik. Rifampisin ve streptomisine karşı direnç saptamadık (Tablo 1). 1972 yılında yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada izoniazide % 53.6, streptomisine % 48.7, pirozinamide % 6.9 oranında direnç saptanmış, rifampisine ve etambutole karşı direnç gösterilememiştir (2). 1986 yılında yapılan diğer bir çalışmada bu dirençlilik oranları: Streptomisine % 13.9, izoniazide % 13, rifampisine % 9.6, etambutole % 7 olarak saptanmıştır (5). 1988 yılında bölgemizde yapılan benzer bir çalışmada streptomisine % 15.3, izoniazide % 13.3, etambutole % 8.2, pirazinamide % 10.2, rifampisine % 5.1 oranında direnç tespit edilmiştir (6).

Direnç saptadığımız 11 suşun 2'si (% 4.6) tek ilaca, 3'ü (% 6.9) iki ilaca, 1'i (% 2.3) üç ilaca dirençli bulunmuştur (Tablo 2). 1973–1980 yılları arasında yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, tek ilaca % 19.96, iki ilaca % 15.23, üç ve daha fazla ilaca % 9.73 oranında direnç saptanmıştır (1). 1986 yılında benzer bir çalışmada

tek ilaca % 18.2, iki ilaca % 8.7, üç ve daha fazla ilaca % 2.7 oranında direnç olduğu bildirilmiştir (5).

Teşpit ettiğimiz dirençlilik oranlarının düşük olmasının, çalışılan suş sayısının az olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülebilir.

Tablo 1: Kırk üç M.Tuberculosis Suşuna Karşı Belirli Antitüberküloz İlaçların İn Vitro Etkinliği

Antitüberküloz İlaçlar	Duyarlı		Dirençli	
	Sayı	%	Sayı	%
Streptomisin	43	100	—	—
İzoniazid	42	97.7	1	2.3
Etambutol	37	86.0	6	13.9
Pirazinamid	39	90.7	7	9.3
Rifampisin	43	100	—	—

Tablo 2: Dirençli M.tuberculosis Suşlarının Bir veya Daha Fazla Antitüberküloz İlaça Direnç Durumları

Antitüberküloz İlaç	Dirençli Suş Sayısı	11 Suş içinde %	Toplam 43 Suş içinde %
Tek ilaç			İlaç:
Etambutol	2	18.1	4.6
İki İlaç:			
Pirazinamid			
Etambutol	3	27.2	6.9
Üç ilaç			İlaç:
İzoniazid			
Pirazinamid	1	9.1	2.3
Etambutol			

KAYNAKLAR

1. Saygın N:A.Ü.T.F. Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kürsüsünün 1973—1980 yıllarına ait tüberküloz yönünden bakteriyolojik inceleme sonuçları. Tüberküloz ve Toraks, 29:33—39, 1981.
2. Gürsel A, Gürdağ G, Atay N, Bıçen E: Türkiye'de major ve minör tüberkülostatiklere karşı direnç durumu. Tüberküloz ve Toraks, 20:267—280, 1972.
3. Mitchison DA: Drug resistance in mycobacteria. British Med Bulletin, 40: 84—90, 1984.
4. Canetti M, Fox W, et al: Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity and the sensitivity tests in tuberculous control programs. Bull. World Health Org, 41:21—43, 1969.
5. Durmaz R, Güneş M, Gököğlü M: Sivasta 1984—1985 yıllarında izole edilen M.tuberculosis suşlarının antitüberküloz ilaçlara karşı direnç durumu. Türk Hıj.Tec.Biol.Derg, 43:53—59, 1986.
6. Vural T, Mutlu G, Pamukçu M: Antalya yöresinde izole edilen M.tuberculosis suşlarının tüberkülostatiklere direnç. Ankem, 2 (No.4): 335—338, 1988.
7. Brande AI, Davis CE, Riener J: Infectious Disease and Medical Microbiology. Second Ed, WB Saunders company, pp:841—848, 1986.