T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
REFİK SAYDAM HIFZISSIHHA MERKEZİ
BAŞKANLIĞI

TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

Cilt : 56 No : 1
(1999)

ISSN 0377 - 9777

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

TÜRK HİJ DEN BİYOL DERG
VOL : 56 No : 1
(1999)

TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

Sahibi : Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı adına
Başkan **Kadir BAŞAR**

ISSUED BY

REFİK SAYDAM HIFZISSIHHA MERKEZİ BAŞKANLIĞI
Yayın ve Dokümantasyon Müdürlüğü
Ankara -TÜRKİYE

Senede üç defa çıkar
The bulletin is issued tree times a year

TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ
Yazı İnceleme Kurulu

TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ YAZIM KURALLARI

1. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Yayın Organıdır.
2. Dergide mikrobiyoloji, immünoloji, farmakoloji, toksikoloji, parazitoloji, entomoloji, biyokimya ve kan ürünleri, gıda güvenliği, çevre sağlığı, patoloji ve fizyopatoloji, halk sağlığı ve epidemiyoloji ile ilgili alanlardaki özgün araştırma, derleme, olgu sunumu, bilim haberleri, bilimsel kitap ve dergilerin tanıtma yazıları, uluslararası dergilerden makale özetleri ve okuyucu mektupları yayımlanır.
3. Dergi dört ayda bir çıkar ve üç sayıda bir cilt tamamlanır.
4. Dergide daha önce başka yerde yayımlanmamış ve "Dergi Yayın Kurulu ve Yazı İnceleme Kurulu"nca uygun görülen yazılar yayımlanır. Gönderilen yazılar konu ile ilgili üç Yazı İnceleme Kurulu üyesinden ikisinin olumlu görüşünü aldığında yayımlanmaya hak kazanır. Bu Kurulların, yazının mesajını değiştirmeyen her türlü düzeltme ve kısaltmaları yapma yetkileri vardır.
5. Yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir.
6. Dergi'de yayımlanan yazıların yayın hakkı Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'ne aittir. Yazarlara telif ücreti ödenmez.
7. Derginin dili Türkçe'dir. Yazıların "Türk Dil Kurumu, Türkçe Sözlük ve Yeni Yazım Kılavuzu"na uygun olması gereklidir.
8. Gönderilen yazıların Dergide yayımlanabilmesi için Uluslararası Tıbbi Dergi Editörleri Kurulu'nun "Biyomedikal Dergilere Teslim Edilecek Metinlerde Aranan Ortak Özellikler" (*British Medical Journal* 1988; 296: 401-404 veya *Annals of Internal Medicine* 1988; 108: 258-65 veya Türkçe olarak Literatür 1989; 9:156): 165-70) başlıklı bildirisinde tanımlanan kurallara uygun olması gereklidir.
9. Bu kurallara uygun olmayan metinler kabul edilmez. Buna göre metinler: A4 kağıtlara yalnız bir yüzü kullanılarak, tamamı (tablolar dahil) iki satır aralıkta, kenarlardan en az 3'er cm boşluk bırakılarak, bilgisayarda yazılmalıdır.
Derleme yazılarda özet ve anahtar kelimelere gerek yoktur. Kaynak sayısı mümkünse 40'ı aşmamalıdır.
Olgu sunumlarında kaynak sayısı sınırlı tutulmalı, giriş ve tartışma kısımları kısa ve öz olmalıdır.
Araştırma ve olgu sunumu şeklindeki yazılar mutlaka aşağıda belirtilen düzene uygun olmalıdır:
Başlık Sayfası: Başlık (Türkçe), Yazarlar, Kurum, Yazışma Adresi şeklinde düzenlenmelidir. Başlık: metne uygun ve anlaşılır olmalıdır. Yazar ad ve soyadları açık olarak yazılmalı, kurum(lar) belirtilmeli, yazışmalardan sorumlu yazarın adı ve adresi ayrıca belirtilmelidir. Yazı bir bilimsel toplantıda tebliğ edilmişse bu sayfada belirtilmelidir.
Özet sayfası: Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce başlık taşımalı; 150 kelimeyi aşmayan, çalışmanın amacını ve varılan sonuçları kısaca açıklar nitelikte olmalıdır. Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler özetlerin altında, 3-10 sözcük arasında olmalı ve Index *Medicus*'un *Medical Subject Headings*'de (MeSH) yer alan terimler kullanılmalıdır.
Ana Metin: Özgün araştırmalarda Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma kısımlarını içermelidir.
Metin içinde geçen latince mikroorganizma isimleri ilk kullanıldığında tam ve açık yazılmalı, daha sonraki kullanımlarında örnekteki gibi kısaltılarak yazılmalıdır. Mikroorganizmaların orijinal latince isimlerinin artı, italik basılmalarını sağlamak amacıyla çizilmelidir. Pseudomonas aeruginosa..... P.aeruginosa gibi
Yazıda sadece cins adı geçen rümlerde stafilokok, streptokok gibi dilimize yerleşmiş cins adları Türkçe olarak yazılabilir.
Yanında birim gösterilmeyen ondan küçük sayılar yazı ile yazılmalı, rakam ile yazılan sayılara takılar kesme işareti ile eklenmelidir: beş olgu..., olguların 36'sı gibi.
Boyama yöntemi olan Gram büyük harfle yazılmalı, 'Gram (-)' yerine 'Gram negatif', basil yerine "bakteri" veya "çomak" sözcükleri kullanılmalıdır. Yazılar bir zorunluluk olmadıkça "mişli geçmiş" zaman ekligeyip ile yazılmalıdır. Antibiyotik isimleri dil bütünlüğü açısından okunduğu gibi yazılmalıdır.
Kaynaklar: Kaynak numaraları parantez içinde cümle sonlarında verilmeli ve geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Metinde yazar adı kullanılıyorsa kaynak numarası yazar adının yanına yazılmalıdır. Özellikle kaynak olarak kullanılmasından kaçınılmalıdır. Kaynakların yazılımı mutlaka aşağıdaki örneklere uygun olmalıdır:
Kaynak bir dergi ise;
Yazarlıkların Soyadı Adının başharfi(ler)i tam veya daha az yazar varsa hepsi yazılmalıdır; yazar sayısı yedi veya daha çoksa yalnız ilk üçünü yazıp et al. [ve ark.] eklenmelidir. Makalenin başlığı; Dergiyi *Index Medicus*'a uygun kısaltılmış ismi; Yıl; Cilt; ilk ve son sayfa numaraları.
I-Standart Dergi Makalesi için örnek
You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, belching and vomiting. Gastroenterology 1980; 79: 311-4
II-Yazarı verilmemiş makale için örnek
Anonymous. Coffee drinking and cancer of the pancreas [Editorial]. Br Med J 1981; 283: 628
III-Dergi eki için örnek
Fluman AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: demonstration of splenic activity by bone marrow scan [Abstract]. Blood 1979; 54 (Suppl 1): 26a
Kaynak bir kitap ise;
Yazarlıkların Soyadı Adının başharfi(ler)i, Kitabın Adı, Kaçıncı baskı olduğu, Basım yeri: Yayınevi, Basım yılı
Eisen HN. Immunology: an Introduction to Molecular and Cellular Principles of the Immun Response. 5th ed. New York, Harper and Row, 1974; 406
Kaynak kitabın bir bölümü ise;
Bölüm yazarlarının Soyadı Adının başharfi(ler)i, Bölüm başlığı, In: Editör(ler)in Soyadı Adının başharfi(ler)i ed(s). Kitabın Adı, Kaçıncı baskı olduğu, Basım yeri: Yayınevi, Basım yılı, Bölümün ilk ve son sayfa numarası.
Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic Physiology: Mechanism of Disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974: 457-72
Tablo, şekil ve grafikler: Her tablo (şekil, grafik, fotoğraf) ayrı bir sayfaya basılmalı, alt ve üst çizgiler ve gerekliğinde ara sütun çizgileri içermelidir. Tablolar, Tablo 1, ... şeklinde numaralanmalı ve tablo başlığı tablo üst çizgisinin üstünü yazılmalıdır. Açıklayıcı bilgiyi başlıkta değil dipnotta yer vermeli, uygun simgeler (*, †, ‡, gibi) kullanılmalıdır. Şekil, grafik ve kimyasal formüller ofis mürekkebi ile aydınger kağıdına, yada beyaz kuşe kağıda çizilmeli. Şekil 1, ... Grafik 1, ... şeklinde alt kısımda numaralandırılmalıdır. Fotoğraflar maksimum 127x173 mm. boyutlarında, kalın, parlak kağıda basılmış olmalıdır.
Fotoğrafların arkasına yumuşak bir kurşun kalemle makale başlığı ve şekil numarası yazılıp ayrı bir zarf içinde yazıya eklenmelidir.
Kısaltmalar ve Simgeler: Yalnız standart kısaltmalar kullanılmalıdır: (MIC, MBC, DNA, RNA, CDC, WHO, cfu, mm, nm, ml, gibi) Başlık ve özette kısaltma yapılmamalıdır.
10. Editöre Mektup bölümü, Dergi'de daha önce yayımlanmış yazılara eleştiri getirmek, katkıda bulunmak ya da bilim haberi niteliği taşıyacak bilgilerin iletilmesi amacıyla oluşturulmuş olup kısa ve öz olmalı, kaynakları sınırlı olmalıdır.
11. Metinlerin tamamı 3.5" bir diskette kopyalanmış olarak ve basılmış bir nüsha ile bir zarf içinde gönderilmelidir. İlişikteki listi yazıda metnin tüm yazarlarca okunduğu ve onaylandığı, yazıların yayına kabul edilmesi halinde telif hakkının Dergiye devredileceği belirtmelidir.
12. Yayınlanmış geleceri yeniden basmak veya deney konusu olan hayvanların fotoğraflarını kullanmak için alınan izinler, insanlar üzerinde ilaç kullanarak yapılan klinik araştırmalarda ilgili etik kurulların onayları ve gönüllülerden yazılı bilgilendirme ve onur alındığına dair belgeler birlikte gönderilmelidir.
13. Yazarlar teslim ettikleri yazının bir kopyasını saklamalıdır.
14. Yazılar aşağıdaki adrese gönderilmeli veya elden teslim edilmelidir.

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi
Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı,
Yayın ve Dokümantasyon Müdürlüğü
06100 Sıhhiye/ANKARA

KONGRE VE SEMPOZYUM DUYURULARI

May 2 - 7, 1999
10th International Symposium on Trace Elements in Man and Animals. Evian. France
A.Alcaraz. Laboratoire de Biochimie C, Hopital Albert Michallon, B.P. 217 38043. Grenoble, Cedex 9, France.
Tel: 33/4 -76 - 76 -5484; Fax: 33/4 - 76 - 76 - 5664

4 - 6 Mayıs 1999
1. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi
Başvuru: Mantar Hastalıkları Kongresi Sekreterliği, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 35100 Bornova, İzmir
Tel: 0 232 388 66 23 -0 232 343 43 43 / 3314; Faks: 0 232 342 21 42

May 25 - 28, 1999
European Training Course in Microseparation Techniques, Leonardo da Vinci, ECOSEP III, and the IIIrd Miniaturisation in Liquid Chromatography vs Capillary Electrophoresis Conference. Ghent, Belgium Prof. Dr.Willy R.G.Baeyens, University of Ghent-Faculty of Pharmaceutical Sciences, Department of Pharmaceutical Analysis, Laboratory of Drug Quality Control. Harelbekestraat 72,B-9000 Ghent, Belgium. 32/9-264-8097 (Tel); 32/9-264-8196 (Fax); willy.

3 - 6 Haziran 1999
5th Congress of European Confederation of Medical Mycology and 33rd Meeting of the German-Speaking Mycological Society, Dresden, Germany
Information: Prof.Dr.Bernhardt, Üniversitat Greifswald, Klinik für Internale Medizin A, Friedrich-Loeffler Str. 23a, D-17487 Greifswald, Germany
Tel: +49 -(0) 3834 86 66 30; Faks: +49 -(0) 3834 86 66 31

6 - 11 June 1999
17th International Congress of Clinical Chemistry, Florence, İtaly
Information: EMMEZETA CONGRESSI, Via C. Farini 70,1-20159 Milan,İtaly. Fax: +39 - 2 - 668 66 99)

June 13 - 17,1999
18th International Symposium of the Society of Toxicologic Pathologists. Toxicologic Pathology of the Central Nervous System. Washington. DC.
STP Registration. 19 Mantua Road, Mt.Royal. NJ 08061.
Tel: 609 423 - 7222 Ext.360; Fax: 609 423 - 3420

June 27 - 30, 1999
Eurotox '99. The 37th Congress of the European Societies of Toxicology. Oslo, Norway.
Information: Erik Dybing. Natl. Inst.Of Pullic Health. Dept. of Environ. Medicine. P.O. Box 4404 Torshov, N - 0403 Oslo, Norway. Fax: 47 22 - 04 - 2686

July 4 - 7, 1999
21st International Congress of Chemotherapy, Birmingham, UK
Information: 21st ICC.clo Mandy Lakin, Gardiner-Caldwell Communications, Victoria Mill, Windmill Street, Macclesfield, Cheshire SK11 7HQ.UK.
Fax: +44-1626-66 41 56

July 4 - 10, 1999
7th International Neurotoxicology Association Meeting (INA-7), University of Leicester. UK.
Information: Dr. David Ray, MRC Toxicology Unit. Hodgkin Building. Lancaster Road, Leicester LE1 9HN.

August 22 - 26, 1999
7th European ISSX Meeting. Budapest, Hungary.
ISSX Office, P.O. Box 3. Cabin John, MD 20818.
Fax: 301 983-5337

October 6 - 8, 1999
Safety and Health in the Construction Industry in the 21st Century. Vienna. Austria.
Secretariat of the Symposium, Office for International Relations and Conferences of the AUVA, Adalbert Stifter-Strasse 65, A-1200 Vienna. Austria
Tel: 43 1-331 11-537; Fax: 431-331 11- 469

İÇİNDEKİLER

CONTENTS

ARAŞTIRMA

Cilt 56, No 1, S 1 - 4
Turk Hij Den Biol Derg 1999

POZİTİF KAN KÜLTÜRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE KLİNİK ÖNEMİ

Semra TUNÇBİLEK[1] Nurcan BAYKAM[2] Nilüfer EREN[3]
Süheyla ÖZTÜRK[3]

ÖZET

1578 kan kültürünün ele alındığı çalışmada, 233'ünde üreme olurken pozitif sonuçlardan % 60.9'u klinik olarak anlamlı bakteriyemi, % 18.02'si kontaminasyon, % 13.3'ü geçici bakteriyemi olarak değerlendirildi. İzolatların % 51.3'ü *Staphylococcus aureus*, % 9.8'i *Escherichia coli* ve% 5.9'u *Brucella spp.* olarak değerlendirildi. Antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce kan kültürlerinde kontaminasyon ve klinik olarak anlamlı üremenin ayrımının iyi yapılmasının gerekli olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Kan kültürleri, patojen mikroorganizmalar

EVALUATION AND THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF POSITIVE BLOOD CULTURES

SUMMARY

A stduy of 1578 bood cultures yielded 233 positive blood culture episodes, of which 60.9 % were of clinical significance, 18.02 % represented contamination, 13.3 % represented transient bacteremia. Of the total number of isolates, 51.3 % were *Staphylococcus aureus*, 9.8 % were *Escherichia coli* and 5.9 % were *Brucella sp.* It was concluded that, contaminants from clinically significant isolates should be identified on both laboratory and clinical grounds before initiation of antimicrobial treatment.

Key Words: Blood cultures, pathogen microorganisms

GİRİŞ

Bakteriyemi ve fungemi, immun sistemin primer infeksiyon odağını lokalize edememesi veya bu odağın tedavi edilememesinin göstergesi olması nedeniyle infesiyon hastalıklarının en ciddi sorunlarındandır (1). Yakın zamanda ortaya konan tanı tekniklerindeki ilerlemelere (nükleik asit probları ve PCR gibi) rağmen kan kültürü, bakteriyemi ve fungemiyi tespit etmek için tek pratik ve geçerli metoddur (2). Kan kültürü sonuçlarının klinikle karşılaştırılması, üreyen ajanın gerçek patojen olduğunu göstermek açısından önem taşımaktadır. Çalışmamızda, hastanemiz Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarına gelen kan kültürlerini değerlendirerek, klinik ile uyumunu araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Kasım 1995-Mayıs 1996 tarihleri arasında Ankara Numune Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına gelen 1578 hemokültür, prospektif olarak incele-

[1]Başkent Üniversitesi Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları ABD,Ankara
[2]Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara
[3]Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara
Geliş tarihi : 16.04.1998 Kabul edilş tarihi 29.05.1998
Yazışma Adresi : Dr. Semra TUNÇBİLEK, Başkent Üniv. Hastanesi,Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları ABD,Ankara

meye alındı. Çalışmamızda, mikroorganizmaların üremesine bağlı açığa çıkan CO_2'nin kolorimetrik olarak izlenmesine dayanan BacT/Alert otomatik kan kültür cihazının aerob kültür şişeleri kullanıldı. Üreme olan kültür şişelerinden kanlı agar, çukulata agar ve EMB besiyerine pasaj yapılıp, % 10 CO_2'li etüvde 48 saat inkübe edildi. Pasaj yapılırken aynı materyalden Gram boyası da yapılarak incelendi. Üreyen mikroorganizmaların identifikasyonu için klasik bakteriyolojik yöntemlerden yararlanıldı. Kan kültüründe üreme belirlenen tüm hastalar servislerinde ziyaret edilerek anamnez, fizik muayene bulguları ve laboratuvar incelemeleri, ön tanı ve aldıkları tedavi ile birlikte hazırlanmış formlara kayıt edildi.

BULGULAR

Laboratuvarımıza başvuran 738 hastadan alınan 1578 hemokültür prospektif olarak incelemeye alındı. İncelenen 1578 hemokültürün 233'ünde (% 14.7) üreme görüldü. Bunların 142'si (% 60.9) klinik olarak anlamlı üreme olarak kabul edildi. 79 hastadan alınan bu 142 şişede 80 bakteri üredi. Üreyen mikroorganizmalardan 24'ü (% 30) *S. aureus*, 15'i (% 18.7) *E.coli*, 9'u (% 11.2) *Brucella spp.* idi. Daha az sayıda gözlenen diğer mikroorganizmalardan 5'i (% 6.2) *Klebsiella spp.*, 5'i (% 6.2) *Pseudomonas spp.*, 4'ü (% 5) *Enterococcus spp.*, 4'ü(% 5) *Acinetobacter spp.*, 2'si (% 2.5) *Streptococcus spp.*, 2'si (% 2.5) *Enterobacter spp.*, 2'si (% 2.5) difteroid, 2'si (% 2.5) *Salmonella typhi*, 2'si (% 2.5) *Citrobacter spp.*, 1'i (% 1.2) *Streptococcus viridans*, 1'i (% 1.2) *Serratia spp.*, 1'i (% 1.2) *Salmonella enteritidis* ve 1'i de (% 1.2) *Salmonella paratyphi A* olarak değerlendirildi (Tablo I).

Üreyen bakteriler içinde geçici bakteriyemi olarak kabul edilen 30 bakteri, 30 hastadan yapılan 31 hemokültürde tespit edilmiştir. Bu bakterilerin 27'si (% 90) *S. aureus*, 1'i (% 3.3) koagülaz negatif stafilokok ve 2'si (% 6.6) *Streptococcus spp.* olarak bulundu.

Kontaminasyon olarak değerlendirilen 42 hemokültürde en fazla izole edilen mikroorganizma da yine *S. aureus* idi (27/42; % 64.2). Pozitif hemokültürlerden 18'i (% 7.7) yalancı pozitif

Tablo 1. Kan kültürlerinden izole edilen bakteriler

Bakteri adı	Klinikle desteklenen	Geçici bakteriyemi	Kontaminasyon
S. aureus	24	27	27
Koagülaz negatif stafilokok	–	1	2
Enterococcus spp.	4	–	–
Streptococcus viridans	2	2	1
E. coli	5	–	–
Klebsiella spp.	5	–	–
Psaudomonas spp.	5	–	1
Enterobacter spp.	2	–	1
Serratia spp.	1	–	–
Difteroid	2	–	5
Brucella spp.	9	–	–
S.typhi	2	–	–
S. enteritidis	1	–	–
S. paratyphiA	1	–	–
Acinetobacter spp.	4	–	1
Citrobacter spp.	2	–	1
Karışık mikroorganizmalar	1	–	3
TOPLAM	80	30	42

sonuç olarak değerlendirilirken, çalışmaya alınan kan kültürlerinin 1345'inde (% 85.2) üreme tespit edilmedi (Tablo 2).

Tablo 2. İncelenen kan kültür sonuçları

VAKALAR	VASAT (%)	HASTA (%)	BAKTERİ (%)
Klinikle desteklenen bakteriyemi	142 (8.9)	79 (11.3)	80 (52.6)
Geçici bakteriyemi	31 (1.9)	30 (4.3)	30 (19.7)
Kontaminasyon	42 (2.6)	40 (5.7)	42 (27.6)
Yalancı pozitiflik	18 (1.1)	–	–
Üreme olmayan	1345 (85.2)	547 (78.5)	–
TOPLAM	1578	696	152

Kan kültürlerinin üreme süresi *Brucella spp.*'de ortalama 3.3 gün iken, diğer bakterilerde bu süre ortalama 1.5 gün olarak gözlendi.

TARTIŞMA

ABD'de yılda 200.000'den fazla kanla yayılan infeksiyon görüldüğü ve bunların % 20 ile % 50'sinin öldürücü seyrettiği bildirilmektedir (3). Kanın mikrobiyolojik amaçla kültürünün yapılması bu ciddi klinik tabloda tanıya yardımcı tek geçerli metoddur. Tüm pozitif kan kültürleri klinik olarak anlamlı değildir.

Kontaminasyon, kan kültürlerinde klinik ve laboratuvar bulguları gözönüne alındığında, üreyen mikroorganizmanın herhangi bir infeksiyon etkeni olmadığının düşünülmesidir. Bu kontaminasyon ya kan örneği alınırken ya da laboratuvar prosedürleri uygulanırken olmaktadır (4). % 2-% 3 oranında kontaminasyon, optimal şartlarda ve rutin prosedürlerde dahi olabilmektedir (3). Gerçek pozitifliği kontaminasyondan ayırt etmek her zaman kolay olmamaktadır. Genelde kontaminantlar:

1) Cilt florası elemanlarıdır,

2) Tekrarlayan diğer kan kültürlerinde üremezler.

3) Uzamış inkübasyon sonrası izole edilirler.

Eğer hastada sepsis düşündüren klinik bulgular yoksa, aynı mikroorganizmanın etken olduğu primer infeksiyon odağı bulunmamışsa veya immun baskılanma gibi predispozan durum yok ise mikroorganizmalar kontaminant olarak düşünülebilir (3). *Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.* ve diğer difteroidler, *Propionibacterium* gibi aerobik ve anaerobik Gram pozitif çomaklar genelde kontaminant bakterilerdir (1). Çalışmamızda aynı hastaya ait birkaç vasattan sadece birinde üreyen, cilt florası elemanlarını içeren ve hasta kliniği ile uyumlu olmayan vakaları kontaminasyon olarak değerlendirdik. Bulunan oran (42/1578; % 2.6) diğer çalışma sonuçları ile uyumlu idi. Çok merkezli yapılan bir çalışmada kontaminasyon oranı 24 merkezden % 2-5 olarak bildirilmiştir (4). Weinstein ve arkadaşları 1585 pozitif kan kültürünü klinik bulgular ile birlikte değerlendirdiklerinde % 41.5 oranında kontaminasyon tespit etmişler ve bu oranın 1970'li yıllardaki oranlardan daha fazla olduğunu, bunun nedeninin de intravasküler uzun süreli kateterizasyonların, damar içi aletlerin daha sık kullanılması olduğunu ifade etmişlerdir (5). Bizim çalışmamızda üreme tespit edilen 233 kan kültürünün % 18.02'i kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. Gerçek septisemi, geçici bakteriyemi ve kontaminasyon kriterlerini belirleyen yol gösterici bilgiler olmasına rağmen hala çok değişik oranların bildirilmesi tanımlama konusunda problemlerin devam ettiğini göstermektedir.

Sıklıkla bir instrumentasyon veya aktiviteyle ilişkili olan Geçici bakteriyemi kısa sürelidir. İnfeksiyonun klinik belirtisi sıklıkla mevcuttur fakat ciddi olmayıp birkaç saatte yatışır. Bu pozitif kan kültürleri kontaminasyon değildir fakat birçok vakada klinik olarak anlam taşımaz ve antibiyotik tedavisine ihtiyaç göstermez (4). Bu nedenle çalışmada dikkat edilen noktalardan biri olmuştur. Pozitif kan kültürlerinde Roberts ve arkadaşlarının % 7 olarak tespit ettikleri geçici bakteriyemi oranı çalışmamızda % 13.3 olarak bulunmuştur (4). Hastaları klinik ve laboratuvar bulguları ile değerlendirdiğimizde ortaya çıkan bu durum gereksiz antibiyotik tedavisinin önlenmesini sağlayacaktır.

Klinik olarak anlamlı bakteriyemi, klinik infeksiyon belirtilerinin (ateş, lökositoz, üşüme, titreme vb.) genellikle 8 saatten uzun süredir mevcut olduğu durumlar olarak tarif edilmektedir (4). Genel olarak yapılan çalışma sonuçlarına göre kan kültürlerinde enterik gram negatif çomaklar (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* vb) *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer non-fermentatif gram negatif çomaklar, *Bacteroides fragilis* gibi anaerobik gram negatif çomaklar, maya ve mantarlar ürediği zaman gerçek bakteriyemi veya fungemiyi göstermektedir. *S. aureus* ve *S. viridans* dışı streptokoklar kanda üretildiğinde genelde gerçek patojenlerdir (1). Çalışmamızda üreme tespit edilen kan kültürlerinden 142'si klinik olarak anlamlı bakteriyemi olarak değerlendirilmiştir (% 60.9). Bu kültürlerden 80 bakteri izole edilmiş ve en sık bakteriyemi etkeni *S. aureus* olarak tespit edilmiştir (24/80). *E.coli* ve *Brucella spp.* ise *S. aureus*'u izleyen mikroorganizmalar olmuştur (15/80 ve 9/80). Eykyn ve arkadaşlarının çalışmasında % 15 oranında *S. aureus* bulunurken % 22 oranında *E. coli* izole edilmiştir (6). Yapılan çok merkezli çalışmada ABD'de septisemilerde etken olarak birinci veya ikinci sırada stafilokok türleri yer alırken, Avrupa ve Asya ülkelerinde *E.coli* ilk sırada bulunmuştur (7). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da üreyen mikroorganizmalardan stafilokok türleri ve *K. pneumoniae* ilk sıraları almışlardır (8).

Kan kültürlerinde yalancı pozitiflik, vasatlar-

da bakteri ürediğini düşündüren belirtilerin olmasına karşın pasajların steril olarak sonuç vermesi şeklinde tanımlanabilir. Bizde 1578 hemokültürün 18'inde (% 1.1) yalancı pozitiflik tespit ettik.

Çalışmamızda *Brucella spp.* oranının yüksek bulunmasının nedenini vaka sayımızın düşük olmasına bağlayabiliriz.

Pozitif kan kültürlerinde, klinikle desteklenen bakteriyemi, kontaminasyon, geçici bakteriyemi, yalancı pozitifliklerin hemokültür sonuçları, hasta kliniği ve diğer laboratuvar bulguları gözönüne alınarak iyi tanımlanması gerektiği, doğru tanımlamanın tedavi planı açısından çok önem taşıdığı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1-Weinstein MP. Clinical importance of blood cultures. In: Wilson ML, ed. Clinics in Laboratory Medicine. Blood Cultures. Philadelphia: 1994: 9-16.
2-Shanson DC. Blood culture tecnique: current controversies. J Antimicrob Chemother 1990; 25 (suppl. C): 17-29.
3-Chandrasekar PH, Brown WJ. Clinical issues of blood cultures. Arch Intern Med 1994; 154: 841-9.
4-Roberts FJ, Greer IW, Coldman A. A three year study of positive blood cultures, with emphasis on prognosis. Rev Infect Dis 1991; 13: 34-46.
5-Weinstein MP, Towns ML, Quarter SM et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990 s: A prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteriemia and fungemia in adults. Clin Infect Dis. 1997; 24: 584-602.
6-Eykyn SJ, Gransden WR, Phillips I. The causative organizms of septicaemia and their epidemiology.J Antimicrob Chemother 1990; 25 (suppl C): 41-58.
7-Washington JA and the International Collaborative Blood Culture Study Group. An International multicenter study of blood culture practices. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11: 1115-28.
8-Sezen N, Özsüt H, Eraksoy H, Çalangu S. Dilmener M. 858 hastanın BacT/Alert sistemiyle yapılan hemokültürlerinin geriye dönük değerlendirilmesi. 5. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi 4-6 Eylül 1995; Kongre kitabı: 105.

ARAŞTIRMA

Cilt 56, No 1, S : 5 -11
Turk Hij Den Biol Derg 1999

KRONİK AKTİF HEPATİT B VİRÜS İNFEKSİYONLU OLGULARDA ALFA İNTERFERON TEDAVİSİNİN İZLENMESİNDE SERUMDA HEPATİT B VİRÜS DNA ÖLÇÜMLERİNİN DEĞERİ

C. Murat BEKER[1] Ufuk DİZER[2] Levent HAYAT[1]
Ali İNAL[3] Mesut ORTATATLI[1] Volkan ÖZGÜVEN[1]

ÖZET

Çalışmamızda, moleküler hibridizasyon (MH) yöntemi ile serum Hepatitis B Viral DNA (HBV DNA) düzeyleri ölçülerek, kronik aktif hepatit B virüs infeksiyonluların alfa-interferon (α -IFN) tedavisine yanıtı araştırılmıştır. HBV DNA pozitif altı, negatif dokuz olgu tedavi grubu (TG); α -IFN ile tedaviyi kabul etmeyen 20 olgu da kontrol grubu (KG) olarak alınmıştır. TG'na altı ay, haftada üç kez, 4.5 milyon ünite (MU) α -IFN uygulanmıştır, olgular 12 ay süre ile izlenmiştir.

HBV DNA negatifleşme oranı TG'da %33,3, KG'da %10 olarak bulunmuştur (p<0,05). Gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığında oran, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (TG p=0,79, KG p=0,64). Sonuçta, α -IFN tedavisi öncesi ve sonrasında MH ile HBV DNA ölçümü tedavinin değerlendirilmesinde yararlı olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B virüs infeksiyonu, interferon tedavisi, hepatitis B viral DNA

THE VALUE OF SERUM HBV DNA MEASUREMENTS IN MONITORING THERAPY WITH INTERFERON ALPHA IN PATIENTS WITH CHRONIC ACTIVE HEPATITIS B VIRUS INFECTION

SUMMARY

In this study, serum hepatitis B viral DNA (HBV DNA) levels were measured by molecular hybridization (MH) for detecting the response to Interferon alpha (α-IFN) therapy in patients with chronic active hepatitis B virus infection. HBV DNA positive six and negative nine cases for the therapy group (TG) and 20 untreated cases for the control group (CG) were investigated. TG was treated with 4.5 million unit (MU) α -IFN (three times weekly) for six months and followed up during 12 months.

The proportion of the disappearance of HBV DNA was determined as 33.3% in TG and 10.0% in CG (p<0.05). These rates was statistically significant in both groups separately (p=0.79 for TG, p=0.64 for CG). In conclusion, before and after α -IFN therapy, the measurements of HBV DNA levels by MH was found as useful for evaluating of the therapy.

Key Words: Hepatitis B virus infection, interferon therapy, hepatitis B viral DNA

GİRİŞ

Günümüzde hepatit B virüsü (HBV) ile infekte olmuş iki milyardan fazla bireyin en azından 400 milyonu kronik hepatit B formlarına ilerlemiş durumdadır. KHB hastalarının çok azında (≈%2/yıl) infeksiyon son bulurken, çoğunda yaşam boyu sürmektedir. Yıllık kronik olgu artışının 50 milyon civarında olduğu varsayılmak-

[1] Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İnf. Hast. ve Kl. Mik. Anabilim Dalı, Ankara
[2] Askeri Hastane, İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Tarvan
[3] Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Immunoloji Bilim Dalı, Ankara
Geliş tarihi: 08.05.1998 Kabul ediliş tarihi: 07.04.1999
Yazışma Adresi : Dr. C. Murat BEKER, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İnf. Hast. ve Kl. Mik. Anabilim Dalı, Ankara

tadır. Kronikleşmiş olguların % 30'u karaciğer sirozu (KS) veya hepatosellüler kansere (HSK) ilerler. Bunlardan en sık görüleni (≈ % 80) KS, daha az olanı (≈ %15-20) ise HSK'dır. KHB nedenli HSK, kanserden ölümlerin temel nedenlerinden birisini oluşturmaktadır (1-3). Bu nedenle HBV infeksiyonu, araştırmacıları tedavi ve korunma yöntemlerinin belirlenmesi yönünde harekete geçirmiştir. Geliştirilen bağışıklama protokolleri ile hastalıktan korunmada oldukça başarılı sonuçlar alınmasına rağmen, KHB gelişmiş olguların tedavisinde denenen hiç bir ilaç ile tatminkar sonuçlar alınamamıştır. Bu rejimler arasında en ümit verici sonuçlar alfa interferon (α-IFN) tedavisi ile elde edilmiştir. Bu tedavi ile hem infekte hepatositlerin eliminasyonu için duyarsız haldeki immün sistemin uyarılması, hem de viral replikasyonun sınırlandırılması amaçlanmıştır. Viral replikasyonun en gerçekçi ve güvenilir göstergesi olduğu kabul edilen HBV genomunun (HBV DNA) serumda saptanması, tedaviye yanıt açısından önemli bir ölçüt olarak yerini almıştır (2).

Bu çalışmada; biyokimyasal, immünolojik ve histopatolojik olarak kronik aktif hepatit B (KAH-B) olduğu belirlenmiş hastalara uygulanan α-IFN tedavisine yanıtların, HBV DNA'sının niceliksel ölçümü ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Gülhane Askeri Tıp Akademisi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Kliniğinde Ocak 1995-Ocak 1997 tarihleri arasında klinik, biyokimyasal, serolojik ve histopatolojik olarak KAH-B tanısı konan 15 erişkin hastaya (tedavi grubu-TG) altı ay süreyle, haftada üç kez 4.5 milyon ünite (MU) dozunda α-IFN, subkutan yoldan verilmiş, hastalar tedavi sonrasında altı ay süre ile izlenmiştir. Yine aynı tanıyı alan ve tedaviyi kabul etmeyen 20 kişilik bir erişkin hasta grubu da kontrol grubu (KG) olarak alınmıştır.

Tedaviye alınma kriterleri, altı ay ve daha uzun süre HBV yüzey antijeni (HBsAg), HBV DNA veya e antijeni (HBeAg) ya da antikorunun (anti-HBe) pozitif olması, bu süre içerisinde serum ALT düzeyinin normalin iki katı ve üstünde olması şeklinde belirlenmiştir. Bu özellikleri taşıyan hastalara tedavi öncesinde ve tedavi bitiminden sonraki üçüncü ayda olmak üzere iki kez karaciğer iğne aspirasyon biyopsisi uygulanmış, tedavi öncesinde bir kez, tedavinin birinci ayında 15 günde bir ve daha sonra izlem süresi boyunca ayda bir tam kan sayımı, periferik yayma, karaciğer transaminazları, bilirubinler ve alkalen fosfataz araştırılmıştır. Ayrıca tedavi öncesi, tedavi boyunca ve izlem döneminde ayda bir HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe ile tedavi öncesi ve sonrasında olmak üzere iki kez HBV DNA incelenmiştir.

HBsAg, HBeAg, yüzey antikoru (anti-HBs), anti-HBe incelemeleri enzyme immunoassay (EIA) kitleri (Wellcozyme Murex Biotech Limited, UK ve Murex Diagnostics S.A. Chatillon, France) ile çalışılmıştır.

HBV DNA, non-radyoaktif kemilüminesan moleküler hibridizasyon yöntemi (Digene Hybrid Capture System, Digene Diagnostics Inc, Beltsville, MD,USA) ile çalışılarak sonuçlar pg/ml olarak verilmiştir.

Tedaviye yanıt kriterleri, serum ALT düzeyinin normal sınırlara dönmesi, HBsAg'nin negatifleşmesi ve anti-HBs serokonversiyonu, HBeAg pozitif hastalar için HBV DNA ve/veya HBeAg'nin negatifleşmesi ile anti-HBe serokonversiyonu, anti-HBe pozitif olan hastalar için ise HBV DNA'nın negatifleşmesi olarak belirlenmiştir.

Gebeler, 18 yaşın altındakiler, hepatit D virüsü (HDV) ya da hepatit C virüsü (HCV) koinfeksiyonu ya da süperinfeksiyonu olan hastalar, dekompanse sirozu olanlar, ileri derecede anemik ve lökopenik hastalar, tiroid disfonksiyonu olanlar, nöropsikiyatrik bozukluğu ve kardiyak problemi olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

İstatistiksel analizler Wilcoxon sıra toplam/eşleştirilmiş Wilcoxon işaret sıra testleri ile yapılmış, istatistiksel hesaplamalarda SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 5.0 bilgisayar programından yararlanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan ve KAH-B tanısı ile izlenen üçü (%20) kadın, 12'si (% 80) erkek toplam

15 hastanın yaş ortalaması 38±1 (21-57) bulunmuştur. Tedaviye alınan hastaların tümünde (% 100) HBsAg, altısında (% 40) HBeAg, dokuzunda (% 60) anti-HBe ve altısında (% 40) HBV DNA pozitif olarak saptanmıştır. KG, tamamı erkek olan 20 hastadan oluşturulmuştur, yaş ortalaması 22±1 (20-34) olarak bulunmuştur. Bu gruptaki hastaların tümünde (%100) HBsAg, sekizinde (%40) HBeAg, 12'sinde (%60) anti-HBe ve 10'unda (% 50) HBV DNA pozitiftir.

Altı aylık tedavi ve izlem sonucunda, TG ve KG'deki hiçbir hastada HBsAg negatifleşmemiştir. TG'de belirlenen HBeAg/anti-HBe, karaciğer transaminazları ve histopatolojik değişiklikler Tablo 1'de verilmiştir. Tedavi öncesinde TG'dekilerin altısı (%40) HBeAg pozitiftir. Bunların beşinde (%83) HBeAg, tedavi sırasında ya da sonunda negatifleşerek, anti-HBe gelişti. Görüldüğü üzere, KG'de altı ay arayla edinilen HBeAg ve anti-HBe seropozitifliği değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). Tedaviye yanıt verdiği kabul edilen altı hastadan hiçbirisinde HBeAg veya HBV DNA tekrar pozitifleşmemiştir. TG'deki olgularımızın dördünde (% 26.6) HBV DNA ile birlikte anti-HBe de pozitifti ve bu olguların "precore" mutant HBV suşları ile infekte olduğu kabul edilmiştir (4). Bu olguların ikisinde tedavi sonunda HBV DNA negatifleşmiştir.

TG'de, tedavi öncesinde HBV DNA'sı pozitif (10 pg/ml üstünde titrede) olan altı hastadan ikisinde (% 33.3) HBV DNA negatifleşerek 10 pg/ml'nin altına düşerken, üçünde (% 50) HBV DNA titresi tedavi öncesi ölçüm değerlerine göre oldukça gerilemiş ve bir hastada (%16.6) HBV DNA titresi yüksek düzeyde (200 pg/ml'nin üzerinde) pozitif devam etmiştir (Tablo 2). Sonuçta, TG'deki 15 hastadan beşinde HBV DNA 200 pg/ml'nin altında iken bir hastada HBV DNA 200 pg/ml'nin üstünde bulunmuştur. Dokuz hastada ise tedaviye yanıt alınamamıştır. Yanıtlı ve yanıtsız gruplar karşılaştırıldığında, tedavi öncesi düşük titrede pozitif HBV DNA düzeyine sahip olanlarda tedaviye daha olumlu yanıt alındığı görülmüştür (p<0,05). Tedavi öncesi ve sonrasına ait HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,79).

KG'de ise ilk ölçümde HBV DNA'sı pozitif bulunan 10 hastadan yalnızca birinde altı ay sonraki ölçümde HBV DNA 10 pg/ml'nin altında bulunmuştur; bu hastada ilk ölçüm değeri de 16,6 pg/ml'dır. Diğer bir hastada (% 10) HBV DNA titresi ikinci ölçümde birincisine göre oldukça gerilemiştir. Kalan sekiz hastada (% 80) ise HBV DNA titresinde önemli düzeyde değişim saptanmamıştır (Tablo 3). Altı ay arayla alınan kontrol serum örneklerinde ölçülen HBV DNA titreleri

Tablo 1. Tedavi grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar bulguları

Sıra No	Adı Soyadı	Tedavi Öncesi HBeAg	Tedavi Öncesi Anti-HBe	Tedavi Öncesi ALT*	Tedavi Öncesi Biyopsi**	Tedavi Sonrası HBeAg	Tedavi Sonrası Anti-HBe	Tedavi Sonrası ALT*	Tedavi Sonrası Biyopsi
1	M B	-	+	101	3	-	+	24	3
2	F K	+	-	145	2	-	+	31	2
3	S A	-	+	138	2	-	+	31	2
4	T M	+	-	68	2	-	+	44	1
5	A E	-	+	150	1	-	+	152	1
6	S S	-	+	318	2	-	+	44	2
7	Ş S	-	+	70	3	-	+	22	2
8	M D	-	+	943	3	-	+	27	1
9	F E	+	-	146	3	-	+	32	2
10	S T	+	-	62	1	+	-	23	1
11	Ş E	+	-	79	2	-	+	43	2
12	V A	-	+	142	2	-	+	52	1
13	F Ç	-	+	199	1	-	+	38	1
14	S Ö	+	-	122	3	-	+	42	1
15	Y G	-	+	161	2	-	+	32	1
		6/15	9/15	Ort.199	Ort.2.1	1/15	14/15	Ort.42	Ort.1.5

(*) U/lt

(**) Histopatolojik tanılar 1. KAH, hafif şiddette nekroinflamatuvar aktivite (NIA)

2. KAH, orta şiddette NIA

3. KAH, şiddetli NIA

Tablo 2. TG'deki HBV DNA düzeyleri

Sıra No	Adı Soyadı	Tedavi Öncesi RLUs	Tedavi Öncesi pg/ml	Tedavi Sonrası RLUs	Tedavi Sonrası pg/ml
1	M.B.	5988	< 10	381.673	880.4
2	F.K.	1.127.498	> 2000	232.249	752.4
3	S.A.	12.650	15.7	7940	< 10
4	T.M.	2.395.695	> 2000	41.817	83.8
5	A.E.	4881	< 10	142.287	282.5
6	S.S.	6834	< 10	421.235	996.1
7	Ş.S.	27.744	53.9	4300	< 10
8	M.D.	781.185	2200.1	1.286.353	> 2000
9	F.E.	4851	< 10	1.935.853	> 2000
10	S.T.	12	< 10	130.011	392.60
11	Ş.E.	3567	< 10	4017	< 10
12	V.A.	3776	< 10	3770	< 10
13	F.C.	338.697	760.0	34210	70.0
14	S.Ö.	5266	< 10	6384	< 10
15	Y.G.	3604	< 10	7304	< 10

Tablo 3. KG'deki HBV DNA düzeyleri

Sıra No	Adı Soyadı	6 Ay Önce RLUs	6 Ay Önce pg/ml	6 Ay Sonra RLUs	6 Ay Sonra pg/ml
1	A.U.	5029	< 10	3297	< 10
2	A.T.	272.087	913.4	44687	146.8
3	B.L.	3965	< 10	3852	< 10
4	İ.S.	18477	68.6	12694	47.0
5	Z.T.	414.183	1565.8	450.908	1752.7
6	A.M.	1.163.568	> 2000	1.435.447	> 2000
7	N.Ş.	2369	< 10	5029	< 10
8	M.A.	4511	< 10	2128	< 10
9	İ.A.	535.877	2222.0	358.403	1297.2
10	M.D.	4263	< 10	3597	< 10
11	S.Y.	35.810	1295.7	405.467	1523.0
12	H.C.	3463	< 10	3983	< 10
13	T.K.	76.264	22.2	12964	48
14	C.A.	60.006	16.6	4253	< 10
15	O.T.	31.338	5.8	3609	< 10
16	S.K.	57.440	15.6	16745	62
17	N.Y.	39.350	9.0	4864	< 10
18	Y.Ö.	57.606	15.6	6481	24
19	A.K.	18.203	52.7	18092	67
20	N.O.	17.768	8.6	3747	< 10

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli bir farklılık saptanmamıştır (p=0,64). TG ve KG'de araştırma süresince saptanan HBV DNA negatifleşme oranları (TG'de % 33,3; KG'de % 10,0) karşılaştırılmış ve arada anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir (p<0,05).

TG'de; tedavi öncesi histopatolojik tanısı KAH-B olan 15 hastadan üçünde (% 20) hafif şiddette, yedisinde (% 46.7) orta şiddette ve beşinde (% 33.3) şiddetli nekroinflamatuar aktivite (NİA) mevcuttur. Tedavi sonrası histopatolojik incelemede ise bu 15 hastadan sekizinde (% 53.3) hafif şiddette, altısında (% 40) orta şiddette, sadece birinde (% 6.7) ise şiddettli NİA bulunduğu saptanmıştır (Tablo 1). Tedavi öncesi ve sonrası biyopsi sonuçları karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05). Tedavi öncesi ve sonrasına ait NİA değişiklikleri Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Tedavi grubunda karaciğer biyopsisi değişiklikleri

N.İ.A. Derecesi	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
Şiddetli	5	1
Orta Şiddette	7	6
Hafif Şiddette	3	8
TOPLAM	15	15

TG'deki hastaların 12'sinde (% 80) tedavi öncesi ALT düzeyleri normalin iki katı ve üstünde bulunmuştur. Üç hastada (% 20) ise ALT düzeyleri normalin 1,5 katı civarında yüksektir. Tedavi sonrasında hastaların 14'ünde (% 93.3) ALT düzeyleri normal veya normale çok yakınken, bir hastada (% 6.7) ALT önceki gibi yüksek olarak belirlenmiştir (Tablo 1). Tedavi öncesi ve sonrası ALT düzeyleri (ortalama 190-42 U/lt) karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05).

TARTIŞMA

Günümüze değin KAH-B hastalarının tedavisinde birçoğu denenmiş olmakla birlikte, etkinliği gösterilmiş ve kalıcı yarar sağladığı bilinen tek ajan α -IFN'dir; tedavide amaç, viral replikasyonun durdurulması, HBeAg ve HBV DNA'nın serumdan kalıcı olarak uzaklaştırılmasıdır. Bunun sağlanabildiği hastalarda remis-

yon genellikle kalıcıdır ve inaktif HBsAg taşıyıcılığı ile sonuçlanır; hastaların bir kısmı HBsAg negatif hale gelebilir (5). IFN ile tedavi edilen hastalarda, edilmeyenlere göre viral replikasyonun önlenmesi % 20; HBsAg negatifleşmesi % 60 oranında daha fazla görülmektedir (6). Çeşitli çalışmalarda HBV DNA negatifleşme oranı TG'de % 26-70; KG'de % 0-39 arasında bildirilmektedir (7-10).

TG'de yer alan ve tedavi öncesi HBeAg pozitifliği saptanan altı hastadan beşinde, tedavi ile HBeAg negatifleşerek anti-HBe gelişmiştir. Buna karşın, bu altı hastanın tümünde HBV DNA negatifleşmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası HBeAg/anti-HBe pozitiflikleri karşılaştırıldığında, arada istatistiksel olarak anlamlıya yakın bir fark bulunmuştur (p=0.09). KG'de ise; altı ay ara ile alınan serum örnekleri arasında HBeAg/anti-HBe belirteçleri açısından istatistiksel bir fark bulunamamıştır (p=0.31). Dünyanın çeşitli ülkelerinde yapılmış 15 çalışmanın metaanalizinde; serumdan HBeAg'nin kaybolduğu hastaların oranı, TG'de % 33 ve KG'de ise %12 olarak saptanmıştır (11). Ayrıca önemli bir konu da HBV DNA'nın HBeAg'den daha erken dönemde negatifleşmesi ve HBeAg'nin geç klirensidir. Çalışmamızda, tedavi öncesi HBV DNA'sı pozitif olan altı hastadan tedavi sonrasında HBeAg pozitifliği süren sadece bir hasta için belki de böyle bir durum söz konusudur. ABD'de yapılan bir çalışmada hastaların % 10'unda HBV DNA negatifleşirken, HBeAg henüz pozitif bulunmuştur. Bu hastalardan birkaçında HBeAg'nin, tedavi sonrası ikinci yılında gecikmeli olarak negatifleştiği saptanmıştır. Benzer gözlemler, Lok ve ark. (2) tarafından da Asyalı hastalarda saptanmıştır; bu çalışmada tedavi edilen hastaların % 22'sinde HBeAg gecikmeli olarak ortadan kalkmıştır. HBeAg'nin bu gecikmiş klirensi nedeniyle, HBeAg'nin henüz pozitif olduğu hastalarda, MH ile HBV DNA negatif bulunabilir. Bu bilgiler ışığında, erken dönemde tedaviye yanıt kriteri olarak viral replikasyonun durumunun araştırılmasında MH yöntemiyle kantitatif HBV DNA ölçümünün, HBeAg'ye üstünlüğü ileri sürülebilir. Tedavi öncesi HBV DNA'nın MH yöntemi ile kantitatif olarak saptanmasının, yanıt için en güvenilir ve bağımsız belirteç olduğu söylenebilir.

Tedavi öncesinde TG'deki olgularımızın dördünde (% 26.6) HBV DNA ile birlikte anti-HBe pozitif (HBeAg negatif) saptanmış ve prekor mutant HBV suşları ile infekte olduğu kabul edilen bu hastaların ikisinde HBV DNA tedavi sonunda negatifleşmiştir (4). Bu grup hastaların α-IFN tedavisine yanıtlarının da HBeAg pozitif hastalardan farklı olduğu bilinmektedir; tedavi sırasında HBV DNA hemen kaybolmakta, ancak % 78.0-86.2 gibi yüksek oranlarda yineleme gözlenmektedir (12).

Çalışmamızda, tedavi öncesinde HBV DNA'sı pozitif (>10 pg/ml) olan altı TG hastasından ikisinde HBV DNA negatifleşerek 10 pg/ml'nin altına düşerken, üçünde HBV DNA titresi tedavi öncesi ölçümlere göre oldukça gerilemiş ve yalnızca bir hastada HBV DNA titresi yüksek düzeyde pozitif (>200 pg/ml) olarak devam etmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.79). Bununla birlikte, KG'de kendiliğinden HBV DNA negatifleşme oranı % 10 olup; tedavi edilen hastalardan % 23.3 daha azdır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05). Alexander ve ark. (7), tedaviye aldıkları 23 hastadan altısında (% 26) HBV DNA negatifleşmesi saptarken, KG'de ise hiçbirinde negatifleşme bulamamışlardır. Saracco ve ark. (10) ise 33 hastadan 23'ünde (% 70) HBV DNA'nın negatifleştiğini ifade ederken, KG'de ise bu oranı % 39 bulduklarını bildirmişlerdir. Öte yandan, Thomas ve ark. (13), 24 hafta süre ile, haftada üç kez, 5 MU α-IFN uyguladıkları KAH-B'li olgularda % 34; haftada üç kez, 10 MU α-IFN uyguladıkları olgularda ise % 43 oranında HBV DNA negatifleşmesi saptamışlardır. Bu sonuçlar, KAH-B'li hastaların α-IFN ile tedavi edilme gerekçesini açık şekilde vurgulamaktadır.

Tedaviye yanıt veren altı hastamızdan beşinde tedavi öncesinde HBV DNA 200 pg/ml'nin altında pozitif iken, tedaviye yanıt vermeyen dokuz olgunun HBV DNA'sı ya negatif ya da 200 pg/ml'nin üstünde pozitif saptanmıştır.

Bu gruplar, tedaviye yanıt açısından karşılaştırıldığında, tedavi öncesi HBV DNA düzeyinin kantitatif ölçümünün önem taşıdığı ve tedavi öncesi düşük düzeyde (200 pg/ml'nin altında) HBV DNA pozitifliği olan hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdiği anlaşılmıştır ($p<0.05$). Bir araştırmada, tedavi öncesi HBV DNA düzeyleri 200 pg/ml'den yüksek titrede pozitif olan hastalarda tedavi sonrasında edinilen HBeAg serokonversiyon oranı, KG ile karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuştur (3). Bizim bulgularımız da çok yüksek düzeyde viral replikasyonun söz konusu olduğu hastaların α-IFN ile tedavi için iyi adaylar olmadığını düşündürmektedir.

α-IFN tedavisi ile beklenen en önemli yanıtlardan birisi HBsAg'nin negatifleşmesidir. TG ve KG'deki hiçbir hastada HBsAg negatifleşmesi, anti-HBs serokonversiyonu görülmezken; Perillo ve ark. 85 kişilik TG'de 10 olguda HBsAg kaybı belirlemişler (%12), 43 kişilik KG'de ise hiçbir hastada bu bulguyu saptayamamışlardır (9). Bu oranın, çeşitli çalışmalarda %4-24 olduğu ve izlem süresinin uzatılması ile % 65'lere çıkabileceği bildirilmiştir (7,8,10). Çalışmamızda HBsAg/anti-HBs serokonversiyonunun gözlenmemesinin olası nedeni; tedavi sonrası izlem süresinin altı ayla sınırlı kalması, buna karşın tedaviye yanıt veren hastalarda HBsAg/anti-HBs serokonversiyonunun genellikle tedavinin bitiminden sonraki ilk bir yıl içinde ve hastaların %10-15'inde görülmesidir (14). Buna göre, tedavi sonrası izlem süresinin en az bir yıl olması, HBsAg/anti-HBs serokonversiyonunu görebilmek açısından önemlidir.

TG'deki 15 hastanın tümünün tedavi öncesi karaciğer biyopsi sonuçları KAH olup, bunlardan üçünde (% 20.0) hafif şiddette, yedisinde (% 46.7) orta şiddette ve beşinde (% 33.3) ise şiddetli NİA saptanmıştır. Tedavi sonrası biyopsi sonuçlarında; bu hastalardan sekizinde (% 53.3) hafif şiddette, altısında (% 40) orta şiddette ve birinde (% 6.7) ise şiddetli NİA saptanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası biyopsi sonuçları karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Normalde tedaviye yanıt veren hastalarda tedavinin tamamlanmasından 6-9 ay sonra alınan karaciğer biyopsilerinde güve yeniği nekrozunda ve lobüler infiltratlarda azalma olduğu görülür, ancak biyopsi daha erken, sözgelimi HBV DNA'nın ve HBeAg'nin negatifleşmesinden birkaç ay sonra yapılırsa, tedavi öncesi biyopsilere göre düzelme olmadığı saptanır (3). Bizim çalışmamızda da biyopsiler daha geç tarihlerde yapılabilseydi, histopatolojik düzelme daha belirgin şekilde gözlenebilirdi. ABD'de yapılan bir çalışmada, KHB'li hastaların uzun süreli histopatolojik gözlemleri sonucunda; en belirgin histopatolojik düzelmenin, HBeAg ve HBsAg'nin negatifleşmesinden dört ya da daha fazla yıl sonra görüldüğü belirlenmiştir (2).

Tedavi öncesi ALT düzeyleri, TG'deki tüm hastalarda normalin iki katı ve daha yüksek değerde iken, tedavi sonrasında 15 hastanın 14'ünde (% 93.3) normal ya da normale çok yakın düzeylere düşmüş, tedavi öncesi (ortalama 190 U/lt) ve sonrası (ortalama 42 U/lt) ALT düzeyleri karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$). Bu sonuçlara göre, tedavi öncesi yüksek ALT düzeyi ile tedaviye yanıt arasında güçlü bir ilişkinin olduğu söylenebilir. Gerçekten bu konuda yapılan diğer bazı çalışmalarda da bu ilişkinin varlığı gösterilmiş olup, tedavi öncesi ALT düzeyi, tedaviye yanıt olasılığının değerlendirilmesinde güçlü bir kriter olarak kabul edilmektedir (14).

Araştırmamızın sonucunda, α-IFN tedavisi öncesi ve sonrasında MH ile HBV DNA ölçümünün tedaviye alınacak hasta seçiminde ve tedavinin değerlendirilmesinde yararlı bir yaklaşım olacağı söylenebilir.

KAYNAKLAR

t-Wong VC, Ip HM, Reesink HV. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis B vaccine and hepatitis B immunglobulin. Lancet t984;t:92t-926.

2-Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R,eds. Principles and Practice of Infectious Diseases,fourth ed. New York: Churchill Livingstone ,t995 :t406-1439.

3-Ikeda T, Lever AML, Thomas HC. Evidence for a deficiency of interferon production in patients with chronic HBV infection acquired in adult life. Hepatology t986;6:962.

4-Bonino F, Brunetto MR. Hepatitis B virus heterogenity, one of many factors influencing the severity of hepatitis. Br J Hepatol t993; t8:5.

5-Harrison TJ. HBV DNA in peripheral blood leukocytes. A brief review. J Med Virol t990; 3t:33.

6-Wong DKU, Cheung AM, O'rourke K, et al. Effects of a-IFN treatment in patients with HBeAg positive chronic hepatitis B; a meta analysis. Ann Intern Med t996;t19:3t2-323.

7-Alexander GJM, Brahm J, Fagan EA. Loss of HBsAg with interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection. Lancet t987; ii:66-68.

8-Neurath AR, Jameson BA, Huima T. Hepatitis B virus proteins eliciting protective immunity. Microbiol Sci t987;4:45.

9-Perrillo RP, Regenstein FG, Peters MG. Prednisone withdrawal followed by recombinant alpha interferon in the treatment of chronic type B hepatitis: A randomized, controlled trial. Ann Intern Med t99t; t t4:629-634.

t0-Ruiz-Moreno M, Rua MJ, Molina J. Prospective, randomized controlled trial of interferon alpha in children with chronic hepatitis. Br Hepatol t99t; t3: t035-t039.

1t-Williams SJ, Baird-Lambert JA, Farrell GC. Inhibition of theophylline metabolism by interferon. Lancet t987; 2:939-94t.

12-Brunetto MS, Oliveri F, Colombatto P. Treatment of chronic anti-HBe positive hepatitis B with IFN-α. J Hepatol t995; 22 (Suppl): 42-44.

13-Theilmann L, Salfeld J, Kommerell B, Pfaff E. Detection of antibodies to proteins encoded by the X region of hepatitis B virus in sera of patients with chronic hepatitis B virus infection: Correlation with other hepatitis B virus markers. Hepatogastroenterol t988;3:35.

t4-Perez V, Findor J, Tanno H, Sorda J. A controlled trial of high-dose interferon, alone and following prednisone pithdrawal, in the treatment of chronic hepatitis B: Long-term follow up. Gut t992; 8 (suppl):32.

ARAŞTIRMA

Cilt 56, No 1, S : 13 - 17
Türk Hij Den Biol Derg 1999

GÖLBAŞI'NDA GIDA SEKTÖRÜNDE ÇALIŞANLARIN PERİYODİK ESNAF MUAYENELERİNİN VE BURUN-BOĞAZ TAŞIYICILIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Seçil ÖZKAN[1] Sefer AYCAN[1] Nedim SULTAN[2] Işıl MARAL[1]

ÖZET

Türkiye'de 1593 sayılı Umumi Hıfsızsıhha Kanunu'na göre gıda sektöründe çalışanların üç ayda bir sağlık muayenesi olması zorunludur. Dünya Sağlık Örgütü bunlara ek olarak gıda ile teması olanların burun ve boğaz kültürlerinin alınmasını da istemektedir. Bu nedenle bu çalışmada Gölbaşı İlçe Merkezinde gıda sektöründe çalışanların periyodik muayenelerinin değerlendirilmesi, ayrıca bu kişilerde burunda *Stafilococcus aureus*, boğazda *A grubu β-hemolitik streptokok* taşıyıcılığının saptanması amaçlanmıştır.

Kesitsel tipte olan bu araştırmada bölgede gıda üreten ve satan 342 işyerinden %20 örnek alınması hedeflenmiştir. Basit rasgele örneklem yöntemiyle 70 (%20.4) işyeri seçilmiştir. Bu işyerlerinde çalışan, gıda ile teması olan 203 kişinin tümüyle yüzyüze görüşülerek anket uygulanmış, esnaf muayene kartları incelenmiş, burun ve boğaz kültürü alınmıştır.

İncelenenlerin 175'inin (%86.2) esnaf muayene işlem kartı olduğu saptanmıştır. Kartı olanların %81.4'ünün kontrol tarihlerinin düzenli olduğuna, %84.1'inde 3 ayda bir dışkı muayenesinin yapıldığına, %87.2'sinin yılda bir akciğer filmi çekildiğine dair kaşe saptanmıştır. Bu kontrollerin hiçbirinde patolojik bulgu saptanmadığı görülmüştür. İncelenenlerin %13.3'ünün burnunda *Stafilococcus aureus* saptanırken, boğaz kültüründe *A grubu β -hemolitik streptokok* üreyenler ise %9.6 dır.

Anahtar Kelimeler: Gıda elleyiciler, burun, boğaz , taşıyıcılık

THE EVALUATION OF PERIODICAL EXAMINATIONS AND THE NOSE -THROAT COLONIZATION OF FOOD HANDLING PERSONNEL IN GOLBASI REGION

SUMMARY

According to the General Health-Care Low (no 1593) food handling personnel must be examined physically every three months. World Health Organization also recommends additional nose and throat cultures to be taken from food handling personnel.For this reason as well as evaluation of periodical physical examinations we also aimed to determine the *S.aureus* colonization in nose and *Group A Beta hemolytic streptococcus* colonization in throat.

Out of 342 food production and marketing place 20% sampling is aimed. 70(20.4%) of production and marketing places are selected with simple randomized sampling method.All 203 food handling personnel working in these places are reached, a survey with face to face technique is applied, tradesman examinations cards are evaluated, and nose and throat cultures are taken.

Out of 203 personnel 175(86.2%) had tradesman examination cards.81.4 %of those who had cards have had regular examinations,84.1% have had stool culture once per every three months and 87.2% have had a chest X-ray annually.No pathological finding was encountered. Out of 203 personnel included,13.3% had a positive nose culture and 9.6% had positive throat culture for *S.aureus* and *Group A Beta hemolytic streptococcus* respectively.

Key Words: Food-handling, nose, throat, carrier

---

[1]Gazi Üniv. Tıp Fak. Halk Sağlığı AO Ankara

[2] Gazi Üniv. Tıp Fak. Mikrobiyoloji AO Ankara

Bu çalışma 8 - 10 Eylül 1997 tarihinde " Beslenme Sorunları ve Yasal Durum" konulu V. Halk Sağlığı Günlerinde poster olarak tebliğ edilmiştir
Geliş tarihi : 29.06.1998 Kabul ediliş tarihi 03.02.1999

Yazışma Adresi Seçil ÖZKAN, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

Gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere, birçok ülkede gıdalar halen bazı hastalıkların bulaşmasında önemli rol oynamaktadır. Gıdaların üretimi, paketlenmesi, nakliyesi, saklanması ve pazarlanması safhaları başta olmak üzere, tüketiciye kadar geçirdiği aşamaların her birinde kontaminasyonu mümkündür (1). 1930 yılında yürürlüğe giren 1593 sayılı Umumi Hıfzıssıhha Kanununun 126. maddesi gereği, gıda ile uğraşanların üç ayda bir sağlık muayenesi olması zorunludur. Bu muayenelerde solunum, sindirim sistemi ve cilt enfeksiyonu olup olmadığına bakılması, gaita kültürü alınması ve senede bir kez akciğer grafisi çekilmesi istenmektedir. Muayenesi yapılan kişi sağlam bulunmuşsa esnaf muayene kartı imzalanıp mühürlenmektedir. Sahada yapılan esnaf denetimlerinde bu kartların kontrol edilmesi istenmektedir (2-5). Bu muayenelere ek olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) gıda sektöründe çalışanlarda burun ve boğaz kültürleri ile seksüel geçişli hastalıklar için de kan örneği alınmasını öngörmektedir (1).Gıdaların üretiminden, satış aşamasına kadar olan dönemde teması olabilecek kişilerin gıdalar ile bulaşan etkenler yönünden taşıyıcı olup olmamaları, hastalık bulaştırması yönünden etkili olabilecek bir faktördür (6,7).

Gıda elleyicilerde nasofarengeal ve özellikle nasal stafilokok taşıyıcılığı ile bu kişilerin hazırladığı gıdalara bağlı stafilokoksik besin zehirlenmesi arasında belirgin bir ilişki olduğu bilinmektedir. Sorumlu mikroorganizma genellikle bu yiyeceği hazırlayan kişide izole edilebilmektedir (8).

Bu çalışma ile, Gölbaşı ilçe merkezinde gıda sektöründe çalışanların yapılan periyodik muayenelerinin değerlendirilmesi ve bu kişilerde burunda *Stafilococcus aureus*, boğazda *A grubu β -hemolitik streptokok* taşıyıcılığının saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kesitsel tipte bir araştırma olan bu çalışmada, Şubat 1997'de, Gölbaşı ilçe merkezi sınırlarında bulunan gıda üreten ve satan 342 işyerinden %20 örnek alınması hedeflenmiştir. Basit rastgele örneklem yöntemiyle 70 (%20.4) işyeri araştırma kapsamına alınmıştır. Bu işyerlerinde çalışan, gıda ile teması olan 203 kişinin tümüyle yüzyüze görüşülerek anket uygulanmış, esnaf muayene kartları incelenmiş, burun ve boğaz kültürleri alınmıştır.

İncelenenlerden steril eküvyonla burun kültürü ve boğaz kültürü alınmıştır. Alınan kültürler, GÜTF Mikrobiyoloji A.D. Araştırma laboratuvarında kanlı agar plaklarına ekilmiş, 37 santigrad derecede 24 saat enkübe edilmiştir. Boğaz kültürlerinin ekildiği kanlı agar plaklarında koloni morfolojisi, hemoliz olup olmadığı varsa hemolizin tipi tayin edilmiştir. Burun kültürlerinin ekildiği agar plaklarının içerisinde üreme olanların koloni morfolojisi saptanmıştır. Hemoliz olup olmadığı araştırılmış ve sitratlı insan plazması ile lam koagülaz testi yapılmıştır. Boğaz kültürlerinde *A grubu β -hemolitik streptokok*, burun kültürlerinde koagülaz pozitif *S. aureus* patojen kabul edilmiştir.

Veriler Epi-Info Version 6.0 istatistik programına girilerek, aynı paket programda sonuçlara chi-square testleri yapılmıştır.

BULGULAR

Bu çalışmada incelenenlerin %95'i (193kişi) erkek olup, %83.7 si(170 kişi) 15-34 yaş grubu arasında yer almaktadır. %98.5'i (200 kişi) en az ilkokul mezunudur. Çalıştıkları iş kollarına göre ise en büyük grubu %63.1 (128 kişi) ile lokanta-pastane gibi günlük tüketilen gıda üreten işyerlerinde çalışanlar oluşturmaktadır(Tablo 1).

İncelenenlerin % 86.2' sinin (175 kişi) esnaf muayene işlem kartı bulunurken, %13.8' inin (28 kişi) ise kartı bulunmamaktaydı. Esnaf muayene işlem kartı olan 175 kişiden %89.7' si (157 kişi) periyodik muayene için sağlık kurumuna kendisi gitmekte iken, %10.3 ü (18 kişi) kartlarını başka kişilerle onaylattıklarını belirtmişlerdir.

Esnaf muayene işlem kartı bulunan kişilerin % 51.8'i (84 kişi) bu periyodik kontrollerde genel fizik muayene, dışkı muayenesi ve akciğer filminin çekildiğini söylerken, geriye kalan 78 kişi (%48.2)

sadece dışkı muayenesi ve akciğer filmi çekimi yapıldığını belirtmişlerdir.

Tablo 1. İncelenenlerin tanımlayıcı özellikleri

Özellikler	Sayı	Yüzde *
Cinsiyet		
Erkek	193	95.0
Kadın	10	5.0
Yaş Grupları		
15-24	84	41.3
25-34	86	42.4
35-44	20	9.9
45 ve üzeri	13	6.4
Öğrenim Durumları		
Okur-yazar değil	1	0.5
Okur-yazar	2	1.0
İlkokul mezunu	63	31.0
Ortaokul mezunu	61	30.0
Lise/meslek l. mezunu	71	35.0
Üniv/Yüksek okul mezunu	5	2.5
Çalıştıkları İş yerleri		
Bakkal-market	33	16.3
Lokanta- pastane-Gıda üreten işyerleri	128	63.1
Kasap	10	4.9
Kahvehane	1	0.5
Otel mutfağında çalışanlar	31	15.2

*Yüzdeler n=203 üzerinden alınmıştır.

Gıda ile teması bulunan bu 203 kişiden, periyodik muayene için sağlık kuruluşuna başvurma süresini; %77.8'i (158 kişi) 3 ayda bir , % 2.9' u (6 kişi) 6 ayda bir olarak söylerken, %19.3' ü (39 kişi) ise bu süreyi bilmediklerini belirtmişlerdir.

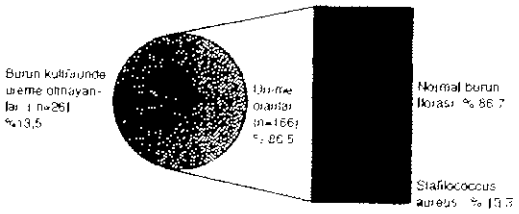
Esnaf muayene işlem kartı olan 175 kişinin kartları incelendiğinde, %81.4' ünün kontrol tarihlerinin düzenli olduğuna, %84.1' inin 3 ayda bir dışkı muayenesinin yapıldığına, %87.2' sinin yılda bir akciğer filmi çekildiğine dair kaşe saptanmıştır. Bu kontrollerin hiçbirinde dışkı muayenelerinde ve akciğer filmlerinde patolojik bulgu saptandığına dair kayıt görülmemiştir.

İncelenen 203 kişiden kültür vermeyi kabul eden 192 kişiden (%94.6) burun kültürü alınmıştır. Burun kültürü alınan 26 kişide örnek alma hatasından dolayı hiçbir üreme olmamıştır. Üreme olan 166 kişinin ,%86.7' sinde normal burun florası üremiş, % 13.3 'ünde ise koagülaz pozitif *Stafilococcus aureus* üremiştir (Tablo 2, Grafik 1). Tablo 3'de görüldüğü gibi burun kültüründe üreme olan 166 kişinin %30.7'si gıda üretim işlerinde çalışırken, %51.1'i garson yada satış elemanı ve %18.2'si bulaşıkçıdır. Bu iş kollarına göre burun kültüründe üreme olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır($p>0.05$).

Tablo 2. İncelenenlerden alınan burun ve boğaz kültürü sonuçları

	Normal Flora Üreyenler		Patojen Bakteri Üreyenler		Toplam	
Kültürler	S	%x	S	%x	S	%xx
Burun Kültürü	144	86.7	22	13.3	166	81.8
Boğaz Kültürü	160	90.3	17	9.7	177	87.2

%x:Satır yüzdesi
%xx:İncelenen 203 kişi üzerinden kolon yüzdesidir.



Grafik 1 . İncelenenlerin burun kültürü sonuçları

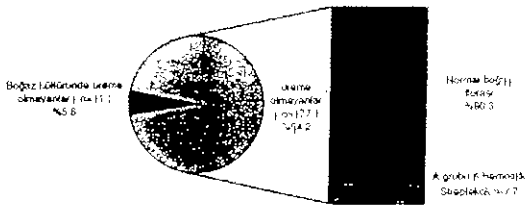
İncelenen 203 kişiden kültür vermeyi kabul eden 188'inden (%92.6) boğaz kültürü alınmıştır. Boğaz kültürü alınan 11 kişide örnek alma hatasından dolayı hiçbir üreme olmamıştır. Üreme olan 177 kişinin , %90.3' ünde normal boğaz florası üremiş, % 9.7' sinde ise *A grubu β-hemolitik streptokok* üremiştir (Tablo 2, Grafik 2). Tablo 4'de görüldüğü gibi boğaz kültüründe üreme olan 177 kişinin %31.6' sı gıda üretim işlerinde çalışırken, %50.8 'i garson yada satış elemanı ve %17.6 'sı bulaşıkçıdır. Bu iş kollarına

göre boğaz kültüründe üreme olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır(p>0.05).

Tablo 3. İncelenenlerin iş kollarına göre burun kültüründe üreme durumlarının dağılımı

İş Kolu	Boğaz Kültüründe Üreme					
	Stafilococcus aureus Üreyenler		Normal Burun Floası		Toplam	
	Sayı	Yüzde	*Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde**
Satış Elemanı	4	10.8	33	89.2	37	22.2
Garson	7	14.5	41	85.5	48	28.9
Üretim kısmında çalışanlar	6	11.7	45	88.3	51	30.7
Bulaşıkçı	5	16.6	25	83.4	30	18.2
Toplam	22	13.3	144	86.7	166	100.0

*Satır Yüzdesi
**Kolon Yüzdesi
Kültür vermeyi kabul etmeyen 26 kişi ve kültürlerinde hiçbir üreme olmayan 11 kişi tabloya dahil edilmemiştir.



Grafik 2. İncelenenlerin boğaz kültürü sonuçları

Tablo 4. İncelenenlerin iş kollarına göre boğaz kültüründe üreme durumlarının dağılımı

İş Kolu	Boğaz Kültüründe Üreme					
	β-Hemolitik Streptokok Üreyenler		Normal Boğaz Floası		Toplam	
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde**
Satış Elemanı	3	8.1	34	91.9	37	20.9
Garson	2	3.7	51	96.3	53	29.9
Üretim kısmında çalışanlar	7	12.5	49	87.5	56	31.6
Bulaşıkçı	5	16.1	26	83.9	31	17.6
Toplam	17	9.7	160	90.3	177	100.0

*Satır Yüzdesi
**Kolon Yüzdesi
Kültür vermeyi kabul etmeyen 15 kişi ve kültürlerinde hiçbir üreme olmayan 11 kişi tabloya dahil edilmemiştir

TARTIŞMA VE SONUÇ

Gıda sektöründe çalışanların %83.7 'si 15-34 yaş grubu arasında olup, %95' i erkekti, % 63' ü lokanta, pastane gibi günlük tüketilen gıda üreten işyerlerinde çalışmaktaydı.

İncelenenlerin tümünde esnaf muayene kartı bulunması gerekirken sadece %86.2' sinin kartı olup, kartı olanların %10.3' ü de muayenelere kendileri gitmeden kartlarını onaylattırdıklarını belirtmişlerdir. Bu durum sağlık personelinin de bu uygulamaya gerekli önemi vermediğini göstermektedir.

İncelenenlerin kartlarında gaita kültürlerinde patojen mikroorganizma üremediğine dair kaşe saptanmıştır. Tetkikler uygun ve istenilen şekilde yapılsa bile taşıyıcı saptamak için üç ayda bir dışkı muayenesi yapılması yetersizdir. Bu üç aylık ara dönemde gıda iş kolunda çalışan kişinin haberi bile olmadan enfeksiyon geçirebileceği düşünülürse, hastalık-taşıyıcılık saptanacaksa bu tetkikin her hafta yinelenmesi gerekmektedir. Diğer yandan tek bir kültürün negatif olması taşıyıcılığı ekarte ettirmediğinden yine yetersiz kalmaktadır (9).

Dr.Hayran ve arkadaşları tarafından yapılan portör muayenesinin maliyet-yarar, maliyet-etkinlik değerlendirmesi çalışmasında anlam taşımadığı saptanan bu uygulamanın terkedilmesi gereği tartışılmıştır (10). Bunun yerine hizmet içi sürekli eğitim ve denetime dayalı çağdaş uygulamanın etkinliği vurgulanmıştır. Bu uygulamanın tüm esnafa yetersiz bir biçimde değil de riskli iş kollarında çalışan esnafa ve hastalanan esnafa kapsamlı olarak yapılması daha yararlı olacaktır(11).

Gıda ile uğraşanlarda akciğer filmi çektirmenin yararı da tartışmalıdır. Bu kişilerin tüberküloz benzeri akciğer hastalıklarına yakalanma riski toplumdan fazla değildir (1). Gıdalarla bu hastalıkların bulaşma insidansı da çok yüksek değildir. Çalışmamızda da yine incelenen hiçbir esnafda tüberküloz yönünden patolojik bulgu olmadığına dair kaşe saptanmıştır.

İncelenenlerden alınan burun kültürlerinin %13.3' ünde koagülaz pozitif *Stafilococcus*

aureus üremiştir. DSÖ'nün önerilerine göre burun kültürü esnaf muayenelerine konmalıdır. Çünkü özellikle stafilokoklar besinler yolu ile hastalıklara yolaçabilmektedir. Hacıbektaşoğlu ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada gıda elleyicilerinin %12'sinde burun kültürlerinde *S. aureus* taşıyıcılığı saptamıştır (12).

İncelenenlerden alınan boğaz kültürlerinin %9.7'sinde *A Grubu β -hemolitik streptokok* üremiştir. Bazı ülkelerde işe başlarken ve çalışırken yapılan muayenelerde boğaz kültürü de yapılmaktadır. DSÖ streptokokların klinik semptom vermeden boğazda bulunabileceğini ve bulaştırıcılığını göz önüne alarak bu muayenenin de esnaf muayenelerine eklenmesini önermektedir(1).

Esnaf muayenelerinin kapsamının DSÖ'nün önerileri doğrultusunda, riskli gruplar olarak değerlendirilen, gıda ile teması olan ve kritik yerlerde çalışanlara daha sık gaita tetkiki , burun ve boğaz kültürü eklenmesi şeklinde genişletilmesinin daha yararlı olacağı düşünülmektedir. Bunların sık denetimlerle eksikliklerinin saptanıp, caydırıcı cezalar uygulanması, ancak daha da önemlisi eğitime daha fazla önem verilmesi, hatta bazı Avrupa ülkelerinde olduğu gibi gıda sektöründe işe başlayacak kişilere kısa dönemli bir eğitim verilmesi ve hizmet içi eğitimlerle bu eğitime devam edilmesinin gıda ile bulaşan hastalıkların önlenmesi açısından yararlı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization .Health Surveillance and Management Procedures For Food Handling Personnel. World Health Organization Technical Report Series. Geneva, 1989;785; 18-22
2. Özden M. Umumi Hıfzıssıhha Kanunu T.C. Sağlık Bakanlığı. Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı. Ankara, 1992; 58-64.
3.Eren N. Köy,İlçe ve İllerde Sağlık Yönetimi ve Mevzuatı. İstanbul,1984; 332-339.
4.Aydın M. Gıda Kontrolü ve Mevzuatı. Ankara, 1976; 86-119.
5. Karar sayısı: KHK/560 Gıdaların Üretimi, Tüketimi ve Denetlenmesine Dair Kanun Hükmünde Karaname. T.C. Resmi Gazete Ankara , 1995; Sayı: 22327.
6. Baysal B, Tuncer İ, Sanıç A, Özeral İH, Necatı B. Selçuk Üniv. Yemekhanesinde çalışan personelin portörlük durumunun araştırılması. Selçuk Üniv.Tıp Fak. Derg 1991;7:347-51.
7.Güler Ç. Besin kirliliği. Çevre sağlığı temel kaynak dizisi. Ankara, 1994;11-21.
8. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. Principles and Practise Of Infection Diseases. Third. Ed. Churchill Livingstone Inc. 1990; 1489-1516.
9.Finegold SM, Baran EJ. Diagnostic Microbiology . 7th edition. The C.V. Mosby Company. St.Louis. 1986;324-26.
10. Hayran O, Aksayan S, Ülgen O, Kayhan M. Gıda işçilerinde "Portör muayenesi" uygulamasının maliyet-yarar ve etkinliğinin değerlendirilmesi. III.Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Kongre özet kitabı. Kayseri 1993; 89.
11.Dedeoğlu N. Değiştirilmesi gereken bir uygulama. Toplum ve Hekim 1987; 43:32-33.
12. Hacıbektaşoğlu A, Eyigün CP, Özsoy MF. Gıda elleyicilerinde burun boğaz portörlüğü. Mikrobiyol Bült 1993; 27:62-70.

ARAŞTIRMA

Cilt 56, No 1, S : 19 - 26
Türk Hij Den Biol Derg 1999

MALİGNİTELİ OLGULARDAN İZOLE EDİLEN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* SUŞLARININ TİPLENDİRİLMESİ

A. Turan SOY[1] O.Cem AKTEPE[1] Hülya ALTINYOLLAR[1]
Nilay ÇÖPLÜ[1] Engin GÜVENER[2]

ÖZET

Bu çalışmada Ankara'da değişik hastanelerin Onkoloji Ünitelerinde çeşitli malignite tanıları ile izlenmekte olan 171 olgunun *Pseudomonas aeruginosa* ile kolonizasyonları ve infeksiyonları araştırıldı. Hastalardan izole edilen 32 *P.aeruginosa* izolatında piyosin oluşturma (Fyfe ve ark.nın" spotting" yöntemi ile) ve Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik duyarlılıklarına göre tiplendirme çalışmaları gerçekleştirildi. Elde edilen disk zon çapları multivaryant istatistik analiz yöntemi ile birbirleriyle karşılaştırıldı. *P.aeruginosa* ile kolonizasyon ve infeksiyon ilişkisini belirlemek amacıyla elde ettiğimiz sonuçların güvenilirlik parametreleri Galen ve Gambino'nun yöntemlerine göre saptandı. Sonuç olarak piyosin tiplendirmesi ve antibiyotiplendirme ile izolatlar %100 oranında tiplendirilebilmiştir. Bu yöntemlere göre yapılan değerlendirmelerimizde hastalar arasında bakteriyel geçiş gösterilememiştir. İki olgu dışında piyosin tiplendirmesi ve antibiyotiplendirme sonuçları uyumlu bulunmuştur. Disk difüzyon metodu ile yapılan antibiyogramların kantitatif olarak değerlendirilmesi ile suşları daha fazla oranda tiplendirmek mümkün olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: *Pseudomonas aeruginosa*, piyosin, antibiyotik duyarlılığı, malignite

TYPING OF *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* STRAINS ISOLATED FROM MALIGNANCY CASES

SUMMARY

In this study, 171 cases who were hospitalized for several malignancies in Oncology wards of different Hospitals in Ankara, were examined for *Pseudomonas aeruginosa* colonization and infection. 32 *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from those patients were typed by pyocine patterns (spotting method of Fyfe et al.) and antibiotic suspectibility patterns (Kirby-Bauer Disc Diffusion Method). Disc Diffusion zone diameters of different strains were compared by multivariant statistical analysis. The results of relationship between *Pseudomonas aeruginosa* colonisation and infection were investigated in confidentiality intervals of Galen and Gambio's parameters. Finally, has been able to type 100% of isolates by pyocine typing and antibiyotyping. However, it couldn't be shown the bacterial transmission among hospitalized patients. Out of two cases, it was found a correlation beetween both methods for typing. It is possible a detailed typing by antibiotyping with a qualitative analysis of numeric results.

Key Words: *Pseudomonas aeruginosa*, pyocine, antibiotic suspectibility, malignancy

GİRİŞ

Bakteriyolojik sürveyans kültürleri, *Pseudomonas aeruginosa* ile oluşan infeksiyonların epidemiyolojisinin anlaşılmasında ve kolonize hastaların belirlenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır.(1) İlerlemiş evredeki kanserli hastalar *P. aeruginosa* ile kolonizasyona oldukça duyarlıdırlar.(2) Sürveyans kültürleri ile bakteriyel kolonizasyonun saptanması gelişebilecek infeksiyonların tahmin edilebilmesi yönünden oldukça

[1]Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara
[2]Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü , Ankara
Geliş tarihi : 02.07.1998 Kabul edilis tarihi : 18.10.1998
Yazışma Adresi : Dr. A Turan SOY,Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara

yararlıdır.(3) Çok yaygın olmasına rağmen *P.aeruginosa*'nın nasıl bulaştığı ve nozokomiyal dağılımı oldukça az anlaşılabilmiştir. Bu durumun başlıca nedeni ise epidemiyolojik çalışmalarda kullanılabilecek tiplendirme yöntemlerinin yetersizliğidir.(4) Günümüzde sıklıkla kullanılan tiplendirme yöntemleri; serogruplandırma, piyosin üretimi ya da duyarlılığı, antibiyotiplendirme, faj duyarlılığı, izoenzim paternlerinin analizi, plazmid analizi ve endonükleaz enzimlerinin kullanıldığı DNA'nın tiplendirilmesidir (1).

Bu çalışmada, çeşitli hastanelerin onkoloji servislerinde yatan kanser tanısı almış hasta gruplarında, *P.aeruginosa*'nın etkeni olduğu kolonizasyon ile infeksiyonun ilişkisi incelendi. Bu amaçla değişik gruplardaki hastalardan izole edilen *P.aeruginosa* suşları, piyosin oluşturmaları ve antibiyotik duyarlılıkları temel alınarak tiplendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak-Temmuz 1996 tarihleri arasında Ankara'daki çeşitli onkoloji merkezlerinde malignite tanısıyla yatırılarak izlenmekte olan 171 hasta incelemeye alındı. Hastalar 15 - 81 yaşları arasında olup (yaş ortalaması 42.5), 106'sı erkek ve 65'i kadındı.

Tüm hastalardan hastaneye yatışlarının ilk 24 saati içinde, 3. gününde ve sonrasında haftada bir olmak üzere rektal sürüntü, ayrıca hematolojik maligniteli hastalardan nazofarinks ve aksilla sürüntü örnekleri alındı. Bunun için usulüne uygun hazırlanmış ucu pamuklu silgiçler kullanıldı. Rektal sürüntü örnekleri anüsün 1-2 cm yukarısından, nazofarinks sürüntü örnekleri boğaz mukozasından, aksilla sürüntü örnekleri ise steril su ile ıslatılmış silgiçlerin koltukaltı bölgesinin yarısından fazlasına sürülmesi ile alındı. Örnekler Cary-Blair taşıma ortamında laboratuvara nakledilerek, Cetrimid agar (Merck) besiyerine ekimleri yapıldı. 37°C'de 48 saat inkübasyonu takiben değerlendirildi. Ayrıca yara ve idrar örneklerinin %5 kanlı jeloz ve EMB agar (oxoid) besiyerlerine ekimleri yapılarak 37°C'da 24 saat inkübe edildi. Üreme saptanan tek koloni dahi kolonizasyon olarak değerlendirildi. Ateş bulgusu olan (>38°C) ve bir başka infeksiyon odağı bulunmayan hastalarda, idrarda 10^5 CFU/ml üzerindeki miktardaki üremeler ve yaralardan izole edilen *P.aeruginosa* kökeni infeksiyon etkeni olarak kabul edildi (5).

Derin dondurucuda (-20°C)'de saklanan suşlar daha sonra iki değişik yöntemle tiplendirildi.

Piyosin tiplendirmesi: Piyosin tiplendirmesi amacıyla kullanılan sekiz indikatör (1-8), beş subindikatör (A-E) ve bir standart piyosin üreten *P.aeruginosa* suşu, Dr. Catherine Doherty'den (Department of Bacteriology, Medical School, University of Edinburgh, Scotland) temin edildi. Bu çalışmada pyosin tiplendirme yöntemi olarak, Fyfe ve ark.'nın "Spotting" yöntemi kullanıldı (6).

Antibiyotiplendirme: Çalışmaya alınan suşların antibiyotik duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile saptandı. Antibiyotik duyarlılık testleri için 20 farklı antibiyotik diski kullanıldı (Oxoid). Tiplendirmeyi etkileyebilecek tüm parametreler (besiyeri kalınlığı, inokulum yoğunluğu, inkübasyon süresi, ışık şiddeti gibi) dikkatlice standardize edildi.

Çalışmaya alınan *P.aeruginosa* kökenleri, izole edildikleri hastane servislerine göre gruplandırıldı. Her gruptaki izolatlar, aralarında değerlendirilmeye alındı.

Antibiyogramlarla elde edilen inhibisyon zon çapı değerleri ile suşlar birbirleriyle karşılaştırıldı. Her bir suşun bir diğeri ile ve diğer tüm suşlar ile yakınlık derecesini saptamak amacıyla multivaryant gruplandırma yöntemlerinden, benzerlikleri saptamada kullanılan öklit uzaklığı fonksiyonu kullanıldı (7).

Her suşun bir diğeri ile öklit uzaklığı değerleri SPSS istatistik programı ile elde edildi. Suşlar SPSS'de gruplandırılarak ward yöntemi ile dendogramları elde edildi.

Aynı piyotip ve antibiyotipdeki kolonize suşların saptanmasının oluşan infeksiyonları tahmin edebilirliği olan güvenirlilik parametreleri, Galen ve Gambino'nun yöntemlerine göre saptandı (3).

BULGULAR

Çalışmaya alınan 171 hastanın 25'inden 35 *P.aeruginosa* izolatı elde edildi. Dördü kolonize olan 12 infeksiyonlu ve 10'u sadece kolonizasyonu olan toplam 22 hastadan elde edilen 32 izolat tiplendirme çalışmasına alındı. Üç suş ise koruma koşullarından tekrar canlandırılamadı. Suşların tümü piyosin oluşturma paternlerine göre ve antibiyotiplendirme ile tiplendirildi.

Piyosin tiplendirmesi:

Test edilen suşların aktif olarak piyosin oluşturmaları ile çalışılan yönteme göre elde edilen piyotiplerin servislere göre dağılımı Tablo-1' de görülmektedir.

Tablo 1. Çalışmaya alınan toplam 32 izolata ait piyosin tiplerinin hastane servislerine göre dağılımı

Hastane/Servis	Nazolarenkis	Aksilla	Rektum	İdrar	Yara
İbni Sina H					
/Tıbbi Onkoloji	–	–	56/q 61/ft S*/a	4 a, 24/d	37/a
/Hematoloji	60/q	–	56/q 43/d	–	–
Onkoloji H			S/b, 19/d 111/p		
/Hematoloji	102/d	–	10/p, 34 d, 102/d	–	–
/Üroloji	66/b	–	1/b, 10/a, 24/a, 5a	66/b, 1/a, 1/d 24/a	1/a
A. Andıçen			24/d, 55/ml		
Onkoloji Mik	–	–	21/k, 31/x	T*/a, 43/d	

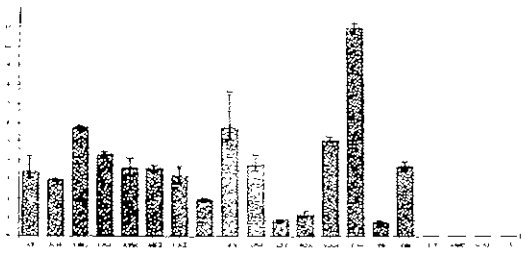
S* Piyosin oluşturan paterni, 105 piyosin tipinin hiçbiri ile bağdaşmadı
T* Piyosin etkisi ile 8 indikatör suşun hiçbirinde inhibisyon oluşturmadı

Sekiz indikatör suş ile 13 piyosin tipi saptandı. Bir suş piyosin oluşumu saptanmadığı ve üç suş ise Gillies ve Govan'ın 105 piyosin oluşturma paterninden hiçbiri ile bağdaşmadığı için toplam dört suş tiplendirilemedi. Böylece indikatör suşlar ile %87.5 oranında tiplendirim sağlandı. En sık olarak tip 1 piyosin oluşturma paterni dört olguda saptandı (%12.5).

Tüm izolatlar 5 subindikatör suş ile test edildiğinde ise toplam 17 piyosin oluşturma paterni saptandı ve böylece suşlar %100 oranında tiplendirilebildi.

Antibiyotiplendirme:

"Antibiyotiplendirme" yönteminin güvenirliliğini saptamak amacıyla, biri ATCC 27853 olan 10 *P.aeruginosa* suşu ile 20 farklı antibiyotiğin bir hafta içinde dört kez test edilmesi ile elde edilen zon çaplarına göre her antibiyotik için elde edilen dört ayrı standart sapma değerinin ortalamaları ve değişim aralığı Grafik-1'de görülmektedir.

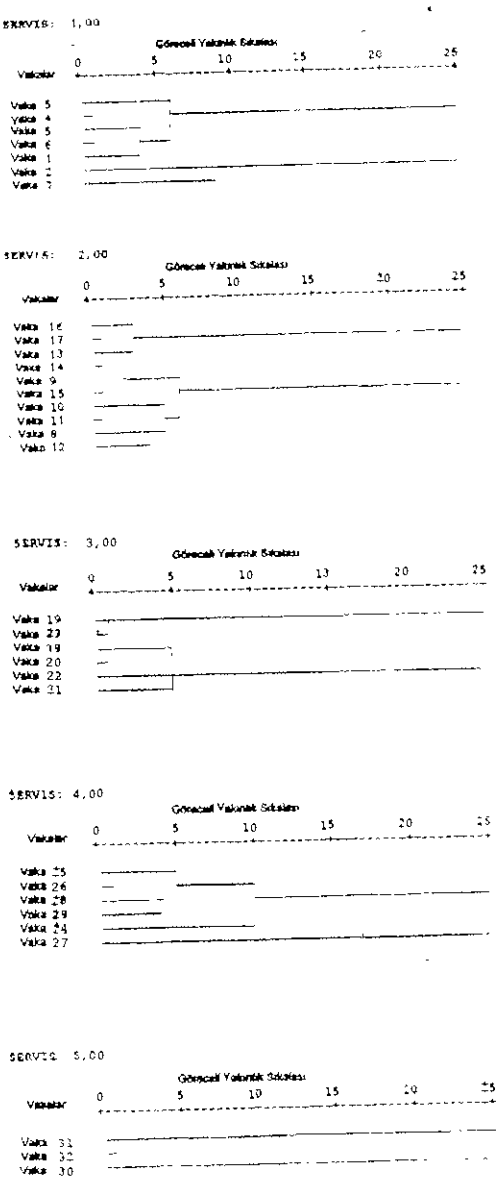


Grafik 1: Toplam 10 *Pseudomonas aeruginosa* suşunun 20 antibiyotikle dört defa test edilmesiyle elde edilen inhibisyon zon çaplarına ait standart sapmaların mm olarak ortalama değerleri ve değişim aralığı. Ak:Amikasin, ZOX:Sefuzoksim,CRO Seftriakson,CAR Karbenisilin,ATM:Aztreonam, MEZ:Mezlosilin, CAZ Seftazidim C Kloramfenikol, OFX:Ofloksasin, IPM:Imipenem, SXT:Sulfametoksazol+Trimetoprim, FOX:Sefoksitin, KAN Kanamisin, CIP Siprofloksasin, PB Polimiksin-B, CN:Gentamisin, CZ:Sefazolin, AMP:Ampisilin, SUM Sulbaktam+AMPISILIN,CX Sefuroksim

Ortalama standart sapma değerlerinin en büyüğü siprofloksasinde (11.2 mm), standart sapma değerlerindeki en farklı sonuçlar ise ofloksasinde (5.16 mm; 5.41 mm; 5.44 mm; 7.79 mm) elde edildi. İnhibisyon zon çapı veren 16 antibiyotik için yapılan testlerin sonucu olarak, ortalama standart sapması 3.85 mm ve tüm standart sapma değerlerinin değişim aralıklarının ortalaması 0.48 mm olarak saptandı. Böylece tekrarlanan testlerde zon çaplarının farklı değerleri birbirine yakın olan suşlar elde edildi. Dört antibiyotik ise hiçbir zon çapı vermedi.

Herbir suşun birdiğeri ile olan öklit uzaklığı değerleri, en az iki izolatı birbiri ile karşılaştırarak her bir servisdeki izolatların bir diğeri ile her biri en az iki izolat içeren grupların oluştuğu saptandı. Aynı öklit uzaklığı veya antibiyotipdeki izolatlardan oluşan sekiz grupta 17 izolat belirlendi. Beş ayrı servisden elde edilen veriler ile oluşturulan dendrogramlar şekil 1(a,b,c,d,e)'de gösterilmiştir.

Aynı antibiyotipde olduğu saptanan sekiz gruptan üçünde, beş izolatın piyosin tiplendirmesi ile benzerliği doğrulanamadı. Bunun dışında kalan 14 izolatı içeren beş grup ise piyosin tiplendirilmesi ile doğrulandı. Bu çalışma ile piyosin tiplendirmesi ve antibiyotiplendirme %6.5 (5/8) oranında birbiriyle uyumlu bulundu.



Şekil:1 İzolatların servislere göre dendoogramları
(a:Servis-1, b:Servis-2, c:Servis-3,d:Servis-4,e:Servis-5)

Direnç paternleri gözönüne alındığında homojen bir farklılık gözlenmemekte, gruplanan ve gruplanmayan her iki izolat kümesinde amikasin dışında birbirine yakın sonuçlar elde edilmiştir.

Tablo 2. Değişik servislerin izolatlarının her iki yöntemle tipleri

Hastaneler Servis	Grup	Hasta no	Sış nıt	İzolasyon yeri	Oklit uzaklığı	Fiyotip
Onkoloji H /Hematoloji	1	3	3	Nazofarenks sürüntüsü	0,7	102/d
		3	4	Rectum sürüntüsü	0,7	102/d
	2	4	5	Rectum sürüntüsü	1,2	10/p
		4	6	Rectum sürüntüsü	1,2	10/p
/Üroloji	3	7	10	Nazofarenks sürüntüsü	0,5	66/b
		7	11	Idrar	0,5	66/b
	4	8	13	Rectum sürüntüsü	4,1	10/a
		8	14	Idrar	0,0	24/a
		8	15	Rectum sürüntüsü	0,0	24/a
	5	9	16	Yara	0,0	1/a
		10	17	İdrar	0,0	1/a
A. Andiçen H	6	11	18	Rectum sürüntüsü	2,5	31/x
		12	20	Rectum sürüntüsü	2,5	31/x
İbni Sina H /Onkoloji	7	18	26	Rectum sürüntüsü	12,2	61/x
		19	27	Yara	12,2	37/a
/Hematoloji	8	22	31	Rectum sürüntüsü	18,8	56/q
		21	32	Rectum sürüntüsü	18,8	43/d

Tablo 3. Gruplanan ve gruplanılmayan izolatların test edilen 16 antibiyotik ile direnç yüzdeleri

Antibiyotik	Direnç (%) Gruplanan (N=12)	Gruplanmayan (N=20)
Amikasin	30	13,6
Gentamisin	30	45
Kanamisin	100	95
Ofloksasin	30	40
Siprofloksasin	0	2
Karbenisilin	66,6	50
Mezlosilin	50	45
Sefizoksim	66,6	75
Seftriakson	50	60
Seftazidim	30	30
Aztreonam	30	30
Imipenem	0	5
Seloksitin	100	100
Kloramfenikol	100	70
Ko-Trimoksazol	100	100
Polimiksin	0	5

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kanserli olgularda *P.aeruginosa*'nın bir patojen olarak eskiye oranla daha sıklıkla gözlenmesi, infeksiyon kaynaklarının ve geçiş yollarının belirlenmesine yönelik tiplendirme yöntemlerinin önemini artırmıştır (8).

P.aeruginosa infeksiyonu için risk taşıyan hastalarda pek çok sürveyans çalışması yapılmıştır. Schimpff ve ark. hematolojik maligniteli 42 bakteremi olgusunun 20'sinde önceden kolonizasyon saptamışlar, ancak bunların 14'ünde belirgin kolonizasyon-infeksiyon ilişkisi belirlemişlerdir (9). Bu araştırıcılar kolonize suşların çoğunun infeksiyona neden olmadığını bildirmişlerdir. Bode 87 lösemi olgusunda %54 oranında *P.aeruginosa* kolonizasyonu saptamış ve hastaneye yatan hastaların ilk 35 gün süresince kolonizasyon oranlarının arttığını bildirmiştir (10). Hastaların %45'inin aynı piyosin tipi ile kolonize olduğunu saptamış, en sık tip 1 ve tip 3'ü (%56) izole etmiştir. Murthy ve ark. çeşitli hastane servislerinde yaptıkları çalışmada 180 hastada %22.6 oranında kolonizasyon saptamışlar ve maligniteli hastaların sıklıkla kolonize olabildiğini bildirmişlerdir (13). Griffith ve ark. kanserli olgularda %27 oranında kolonizasyon saptamışlar ve sıklıkla dirençli suşların etken olduğunu bildirmişlerdir (5).

Bu çalışmaya alınan ve hepsi medikal tedavi görmekte olan maligniteli olgular, sıklıkla ve kısa süreler içinde hastaneye yatırılarak hastane ortamına maruz kalan hastalardı. Tiplendirme çalışmasına alınan ve tiplendirilen 22 olgudan 32 suş iki ya da daha fazla olguda aynı piyotip paterninde olmak üzere 15 farklı piyotip oluşturmuştur. Hastalar servislerine göre ayrı ele alınıp, antibiyotiplerine göre 17 suş sekiz grup oluşturdu. Bu gruplardan ikisinde (grup 7 ve 8) farklı piyosin tipleri saptandığı için bu gruplar değerlendirmeden çıkarıldı.

Dördüncü grupta da 13 numaralı suş, piyosin tipi ile doğrulanamadığı için gruptan çıkarıldı. Tümüyle aynı antibiyogram paterninde ancak farklı piyosin tipinde izolatlar saptanmadı. Ancak aynı servisde kalan hastalardan izole edilen ve aynı piyosin tipine ve farklı antibiyotipe sahip izolatların bulunduğu gözlendi (suş no. 18,20,5,6,10,11). Bu sonuç özellikle hastane ortamlarında direnç gelişiminde rolü olan R faktörlerini düşündürmektedir. Aynı servislerden izole edilen aynı tipdeki suşlar ele alındığında ilk dört gruba giren izolatlar, aynı bireyin farklı bölgelerinden izole edilerek, her birey için bir grup oluşmuştur. Diğer iki gruptan ise izole edilen suşlar aynı servisde ve aynı zaman sürecinde Prostat kanseri tanısı konularak opere edilmiş iki hastadan birinin kateterinden alınan idrarından, diğerinin ise insizyon bölgesinde oluşan pürülan yara infeksiyonundan elde edilmiştir. İzolatların piyotip ve antibiyotipleri aynı olup, muhtemelen aynı kaynaktan yayılan ve eradikasyonu oldukca güç olabilen hastane suşu idiler.

P.aeruginosa ile oluşan nozokomiyal yara infeksiyonlarının sıklıkla hava yolu ile kontamine toz parçacıklarının bulaşması ile oluşabildiği ve odalarda havalandırma sistemlerinin yayılmayı önlemede önemli olduğu bildirilmiştir. Bunun dışında kontamine dezenfektan solüsyonlar ve hasta bakımı ile uğraşanlar da suçlanmaktadır (11). En sık hastane infeksiyonlarının oluştuğu üriner sisteme bulaşmada ise sindirim kanalının etken ile kolonize olması sıklıkla neden olabilmektedir. *P. aeruginosa* ile kolonize hastaların hastaneye girişlerinde tanımlanabilmeleri; sözkonusu erken dönemde alınması gerekli önlemlerin başında gelmelidir. Duyarlı bir yöntem olmasına rağmen; alınan örneklerin gramında 100'ün altında bulunan jerm sayısını veya sindirim kanalının rektum dışındaki kısımlarında oluşan kolonizasyonları saptayamaması, kültür ekimlerinin güvenirliliğini azaltmaktadır. Kanserli hastaların sıklıkla hastaneye giriş veya yatış sırasında zaten *P.aeruginosa* ile kolonize oldukları, ancak bunun oldukça az bir bölümünün sürveyans kültürlerinde üreme saptandığı ve bunun infeksiyon kontrol çalışmalarının başarısızlığının önemli bir nedeni olduğu bildirilmektedir (2,12).

P.aeruginosa ile oluşan hastane infeksiyonlarında sıklıkla klinik ve çevresel izolatlar arasında ilişki bulunmadığı ve infeksiyon etkeni suşların

hastaların endojen floralarından kaynaklandığı bildirilmektedir (13-15). Dolayısıyla bu çalışmada çevresel izolatlar çalışılmadı.

CDC kaynaklı yayınlarda, *P.aeruginosa* ile hastanelerde oluşan salgınlarda suşlar ortama ve zamana yayıldıkça direnç paternlerinin değiştiği ve ayrıca epidemiyolojik olarak birbiriyle ilgisi bulunmayan suşların aynı antibiyogram paternine sahip bulunabildiği açıklanmaktadır (16,17).

Bu çalışmada, yapılan tiplendirme sonucu gruplanma, yani yayılma gösteren dört izolatın birinin nazofarinksde ve birinin rektumda kolonize olması, kalan iki hastadan izole edilen infeksiyon etkeni olan ve aynı piyotip ve antibiyotipdeki suşlarla kolonizasyon gösterilememiştir. Bununla beraber hepsinin aynı hastane servisinden izole edilmiş ve oldukça dirençli suşlar olmasına rağmen gruplanma gösteren 12 izolat ile gruplanma göstermeyen 20 izolatın antibiyogram paternleri karşılaştırıldığında amikasin için gruplanma gösteren suşlarda direnç paterninin daha sıklıkla gözlendiği saptanmıştır (Tablo-3).

Baltch ve Griffith, bir senelik bir süreçte aynı servislerde yatan 173 hastadan 238 *P.aeruginosa* izolatı elde etmişler ve piyosin tiplendirmesi ile salgın oluşturan infeksiyon etkeni suşa rastlamamışlar, ancak aynı kişilerin farklı bölgelerinden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarını aynı piyosin tipinde bulmuşlardır (18). Pek çok çalışmada piyotip 1 en sık patojen etken olarak izole edilmekle birlikte insan kaynaklı olmayan izolatlardan da bu tip en sıklıkla izole edilmektedir(19).

P.aeruginosa'nın epidemiyolojisine yönelik çalışmalarda, piyosin tiplendirmesi serotiplendirme ve faj tiplendirmelerine göre oldukça iyi benimsenmiş ve daha duyarlı bir yöntemdir (18). Sıklıkla antibiyotik direnç paterni ve piyosin tipi arasında ilişki gözlenmektedir (20).

P.aeruginosa'nın direnç paternindeki değişmelerle eş zamanlı olarak piyosin tipi, serotipi ve faj tipi de değişmektedir. Ancak antibiyogramlar iyi bir şekilde standardize edildiklerinde farklı laboratuvarlarda aynı sonuçları sağlamaktadır. Disk difüzyon yöntemi, antimikrobiyal dilüsyon yöntemlerine göre pratik ve daha duyarlıdır (21). Giacca ve ark. 193 *P.aeruginosa* izolatını kantitatif antibiyogram paternleri ile gruplandırmışlar ve grupların %6,2'sini piyosin oluşumu ve seroloji ile tiplendirememişler, sadece antibiyogramlarla elde ettikleri inhibisyon zon çapı değerlerini multivaryant istatistik analizi ile değerlendirerek tiplendirme sağlamışlardır (22). Ancak direnç plazmidlerinin hastane ortamlarında kolayca yayılabildiği gibi kaybedilmeside yöntemin özgüllüğünü kısıtlamaktadır.

Bu çalışmada kolonize suş ile infeksiyon oluşumuna sadece birden fazla sıklıkla kolonizasyon saptanan, yani persistan kolonize hastalarda rastlandı. Persistan kolonize hastaların kolonize suş ile infeksiyona yakalanma özgüllüğü daha fazla bulundu. Ayrıca tüm kolonize hastalarla karşılaştırıldığında %12 olan infeksiyona yakalanma ihtimali persistan kolonize hastalarda %29 olarak bulundu. Kolonize olmayan hastaların infeksiyona yakalanmama ihtimali persistan kolonize ve tüm kolonize hastalarda %94 olarak saptandı. Bu sonuçlar sürveyans kültürlerinin, riskli hasta gruplarının izlenmesindeki önemini göstermektedir.

P.aeruginosa'nın farklı kökenlerinin tiplendirilmesi için, izolatları yeterince tanımlayabilen, yani duyarlılığı yüksek olan, suşları yeterince birbirinden ayırabilen yani özgüllüğü iyi olan duyarlı ve seçici tiplendirme yöntemleri oluşan salgınların erken dönemde belirlenmesi ve etkin olabilecek infeksiyon kontrol önlemlerinin saptanması yönlerinden oldukça gereklidir. Günümüzde sıklıkla kullanılan tiplendirme yöntemlerinin hiçbiri tek başına kullanılabilecek düzeyde epidemiyolojik çalışmalar için yeterli değildir ve en az iki yöntemin birlikte kullanılması önerilmektedir. Antibiyogramlar ile tiplendirme, en pratik ve *Pseudomonas* türleri için en önemli sayılan epidemiyolojik yöntem olarak bildirilmektedir. Antibiyogramların kantitatif olarak değerlendirilmesi sayesinde yöntemin duyarlılığı artmaktadır (23).

Bu çalışmada antibiyotiplendirme ile iki grupta sınıflandırılan dört izolatın piyotipleri farklı bulundu. Bunların dışında kalan 28 izolat için her iki tiplendirme yöntemi ile uyumlu sonuçlar elde

edildi. Kullanılan iki tiplendirme yöntemi ile %100 oranında tiplendirme sağlandı. Geniş kapsamlı bir epidemiyolojik çalışmanın planlanması halinde kantitatif olarak antibiyotiplerin belirlenmesi, ayrıca piyosin tiplendirilmesi, serotiplendirme faj duyarlılığı veya genotipik tiplendirme yöntemlerinden biri ile desteklenmesi yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1-Ojeniyi B, Hoiby N. Comparison of different typing methods of *Pseudomonas aeruginosa*. Antibio Chemother 1988; 44:13-22.

2-Newman KA, Schimpff SC. Hospital hotel services as risk factors for infection among immunocompromised patients. Rev Infect Dis 1987;9(1):206-12.

3-Wingard JR, Dich F, Charache P, Saral R. Antibiotic-resistant bacteria in surveillance stool cultures of patterns with prolonged neutropenia. Antimicrob Agents Chemother 1986; 30(3):435-9.

4-The International *Pseudomonas aeruginosa* Typing Study Group. A multicenter comparison of methods for typing strains of *Pseudomonas aeruginosa* predominantly from patients with cystic fibrosis. J Infect Dis 1994; 169: 134-42.

5-Griffith SF, Nathan C,Selander RK, et al. The epidemiyology of *Pseudomonas aeruginosa* in oncology patients in a General Hospital. J Infect Dis 1989;160(6):1030-6.

6-Fyfe JAM, Harris G, Govan JRW. Revised pyocin typing for *Pseudomonas aeruginosa*. J Clin Microbiol 1984; 20(1):47-50.

7-Orloci L,ed. Multivariate analysis in vegetation research. W funk Publishers, The Hague 1978.

8-Pitt TL. Epidemiyological typing of *Pseudomonas aeruginosa*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1988; 7(2):238-47.

9-Schimpff SC, Greene WH, Young VM, Wiernik PH. Significance of *Pseudomonas aeruginosa* in the patient with leukemia or lymphoma . J Infect Dis 1974; 130 (suppl):24-32.

10-Bodey GP. Epidemiological studies of *Pseudomonas* species in patient with leukemia. Am J Med Sci 1970; 260:82-9.

11-Pradella S, Pletschette M, Mantey-Stiers F, Bautsch W. Macrorestriction analysis of *Pseudomonas aeruginosa* in colonized burn patiens. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13(2):122-8.

12-Olson B, Weinstein RA, Nathan C, Chamberlein W, Kabins SA. Epidemiology of endemic *Pseudomonas aeruginosa*; Why infection control efforts have failed. J Infect Dis 1984; 150:808-16.

13-Murthy SK, Baltch AL, Smith RF, et al. Oropharingeal and fecal carriage of *Pseudomonas aeruginosa* in hospital patients. Clin Microbiol 1989; 27(1): 35-40.

14-Kern W, Wolz C, Döning G. Molecular epidemiological study of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with leukemia. Eur Clin Microbiol Infect Dis 1990; 9(4): 257-61

15-Orsi GB, Mansi A, Tamao P, Chiarini-Visca P. Lack of association between clinical and environmental isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in Hospital Wards. J Hosp Infect 1994; 27: 49-60.

16-Farmen III JJ, Weinstein RA, Zierdt CH, Brokopp CD. Hospital outbreaks caused by *Pseudomonas aeruginosa*; Importance of serogroup 0II. J Clin Microbiol 1982; 16(2): 226-270.

17-Schaberg DR, Haley RW. Nosocomial Bacteriuria; A prospective study of case clustering and antimicrobial resistance. Ann Int Med 1980; 93: 420-4.

18-Baltch AL, Griffin PE. *Pseudomonas aeruginosa*; Pyocine types and clinical experience with infections in a General Hospital. Am J Med Sci 1972; 264(3): 233-49.

19-Govan JRW. Pyocin typing of *Pseudomonas aeruginosa*, T Bergan, JR Norris eds. Methods in Microbiology London1978; 198-122.

20.-Baltimore RS, Dobek AS, Stark FR, Artenstein MS. Clinical and epidemiological correlates of *Pseudomonas* typing. J Infect Dis 1974;130 (suppl): 53-60.

21-Aber RC, Mackel DC. Epidemiyological typing of nosocomial microorganism. Am J Med 1981; 70: 899-905.

22-Giacca M, Monti-Bragadin C. Multivariate analysis of antibiograms for typing *Pseudomonas aeruginosa*. Eur J Clin Microbiol 1987;552-558.
23-Flournoy DJ. Quantitative antibiograms as a potential tools for epidemiological typing. Infect Control 1982; 3: 384-7.

ARAŞTIRMA

Cilt 56, No 1, S : 27 - 33
Türk Hij Den Biol Derg 1999

ARTAN DOZLARDAKİ OKSİTETRASİKLİNİN TAVŞANLARDA İMMUN SİSTEMİN ÇEŞİTLİ PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

İsmail KUTLU[1] Hidayet YAVUZ[2]

ÖZET

Bu çalışmada, veteriner hekimlikte hayvanların enfeksiyon etkenlerinden korunma ve sağıtımının yanında antistres amaçlarla çok geniş bir kullanım alanı bulan tetrasiklin grubundan oksitetrasiklinin tavşanların humoral ve hücresel immun cevap üzerine olan etkileri araştırıldı.

Hümoral immun cevabın belirlenmesinde birincil ve ikincil antikor titreleri, hücresel immun cevabın belirlenmesinde ise gecikmiş tip aşırı duyarlılık tepkimeleri kriter olarak alındı.

Çalışmada elde edilen verilere göre, humoral immun cevapta oksitetrasiklinin artan dozuna bağlı olarak birincil ve ikincil immun cevapta baskılanma tesbit edildi. Hücresel immun cevapta ise oksitetrasiklinin artan dozuna bağlı olarak gruplar arası aşırı duyarlılık tepkimeleri karşılaştırıldığında bu baskılanma oranları: 10 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilen grupta % 38, 20 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilen grupta % 47, 100 mg/kg verilen grupta ise % 63 olarak elde edildi.

Anahtar Kelimeler : Oksitetrasiklin, immun cevap, tavşan

THE EFFECTS OF INCREASING DOSES OF OXYTETRACYCLINE ON VARIOUS PARAMETERS OF IMMUNE RESPONSE IN RABBITS

SUMMARY

In this study, effects of oxytetracycline which is used very commonly in the aim of antistress, prevention and treatment from infection effect of animals in veterinary medicine, on humoral and cellular immune response of rabbits have been invastigated.

Primary and secondary antibody titer in determination of humoral immune response, and delayed hypersensitivity reaction were taken as criteria in determination of cellular immune response. According to the findings obtained in this study, decrease in primary and secondary immune response based on the increasing doses of oxytetracycline was determined in humoral immune response.

When delayed hypersensitivity reactions groups, were compared there decreasing reactions were revealed as 38 % in the group which was given by 10 mg/kg dose oxytetracycline, as 47 % by 20 mg/kg dose, as 63 % by 100 mg/kg dose.

Key Words : Oxcytetracycline, immune response, rabbit

GİRİŞ

Antibiyotikler bakteriler, funguslar ve aktinomisetler gibi çeşitli mikroorganizma türleri tarafından biyosentez edilen ve diğer organizmaların gelişmesini önleyen yada onları öldüren kimyasal maddelerdir (1- 5).

Günümüzde antibiyotikler hayvanlarda hastalıkların sağıtımı, önlenmesi, yayılmasının

[1]R.S. Hıfzıssıhha Merk. Bşk. Sıhhiye/ Ankara
[2]K.Ü. Vet. Fak. Farmakoloji-Toksikoloji ABD Afyon
Geliş tarihi : 24.07.1998 Kabul edilişi tarihi : 28.12.1998
Yazışma Adresi: İsmail KUTLU R.S. Hıfzıssıhha Merk. Bşk. Sıhhiye- Ankara

azaltılması, gelişmenin hızlandırılması ve yemden yararlanmanın iyileştirilmesi, paraziter hastalıkların kontrolü ve beslenmenin desteklenmesi amacı ile kullanılmaktadır (6, 7). Hayvanların % 80'i yaşamlarının belli dönemlerinde veya tamamında içme suları ve yemleri ile bu tür ilaçları almaktadırlar (8). Antibiyotiklerin kullanılması ile geçmişte hayvanlarda önemli telefat ve ekonomik kayba yol açmış olan bir çok hastalık bu gün daha ortaya çıkmadan engellenebilmektedir (1, 2, 5, 9).

1950' li yıllardan itibaren özellikle gelişmenin hızlandırılması amacıyla yem katkı maddesi halinde antibiyotiklerin yaygın bir biçimde kullanılmaya başlamasıyla yukarıda sayılan yararlı etkilerin yanında, başlıcası duyarlı bakterilerde dirençli suşların ortaya çıkmasıyla kendini gösteren bir çok sorunla karşılaşılmıştır (2, 3, 10). Alerjik tepkimelar, kemik iliği harabiyeti, doku ve organ bozuklukları yanında immun sistemin antibiyotikler tarafından baskılanabileceği göz ardı edilmemelidir (10, 11). Yine immun sistemi baskılanmış hayvanların basit enfeksiyonlara dahi çabuk yakalandıkları bilinmektedir (2, 12, 13).

Oksitetrasiklinin veteriner hekimlikte hayvanların enfeksiyonlardan korunmalarının ve sağıtımının yanında ayrıca hayvanların gerilim sırasında (aşılama, nakil, ilaçlama, v.s) görülebilen olayların önlenmesi için antistres amaçlarla çok geniş bir kullanım alanı bulunmaktadır (1, 2, 5).

Bu çalışmada, yukarıda belirtildiği gibi veteriner hekimlikte oldukça yaygın ve çeşitli amaçlarla kullanılan oksitetrasiklinin tavşanların immun sistem üzerindeki etkilerinin humoral ve hücresel cevap düzeyinde araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 20 adet Yeni Zelanda tavşanı kullanılmıştır. Tavşanlar her grupta 5 adet bulunacak şekilde dört gruba ayrılmıştır. Tavşanlara uygulanan oksitetrasiklin dozları bu ilacın hayvanlarda sağıtım amacı ile kullanılan dozu baz alınarak seçilmiştir. Sağıtım dozunun alt 10 mg/kg ve üst 100 mg/kg dozları da seçilerek, ilacın bu dozlarda tavşanların immun sistemi üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

Humoral ve hücresel immun cevabın ölçülmesinde *Brucella abortus* 99 suşundan hazırlanan antijen kullanılmıştır. Tavşanlar immunize edildikten sonra çeşitli aralıklarla alınan kanlarda antikor titreleri ölçülmüştür (14 -16). Hücresel immun cevabın ölçülmesi için geç tip aşırı duyarlılık deri testinden yararlanılmıştır (17, 18). İmmun cevapların ölçülmesi ile elde edilen verilerin değerlendirilmesinde, varyans analizi uygulanmıştır (19).

BULGULAR

Artan dozlarda oksitetrasiklin verilen tavşanlar ile kontrol grubu *Brucella abortus* 99 antijeni verilen tavşanlarda elde edilen değerler birbirleri ile karşılaştırıldığında aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Oksitetrasiklinin Humoral İmmun Cevap Üzerine Ekilerinin Değerlendirilmesi

Serum örneklerinde tüp aglutinasyon yöntemi ile bulunan antikor titreleri, *Brucella* kontrolü için (karantina sonunda) çalışmanın 8. gününde birincil immun cevabın ölçülmesi için 1. aşılamadan sonraki 12. günde ikincil immun cevabın ölçülmesi için 2. aşılamadan sonraki 8. günde ve anemnestik immun cevabın ölçülmesi için ise 3., 4. ve 5. aşılamalardan 10 gün sonra alınan kan örneklerinde ; 2-ME'e (2-Merkaptoetanol) dirençli antikor titreleri ile 2-ME'e dirençsiz antikor titreleri Tablo 1'de verilmiştir. Farklı dozlarda oksitetrasiklinin uygulanan gruplar ile kontrol grubunun *Brucella abortus* 99'a karşı ortalama antikor titrelerinin değişimleri Grafik 1'de verilmiştir.

Bireysel antikor sonuçları incelendiğinde ; birincil humoral immun cevapta kontrol grubunu oluşturan tavşanların 2-ME'e dirençli antikor titresi ortalama 1/368, 2-ME'e dirençsiz antikor titresinde ise ortalama 1/92 iken artan dozlarda oksitetrasiklin verilen gruplarda ise aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir;10 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilen tavşanlarda 2-ME'e dirençli an

Tablo 1. Kontrol grubu ile artan dozlarda oksitetrasiklin verilen grupların 2-ME dirençli ve 2-ME dirençsiz , primer, sekonder ve son titrelerinin karşılaştırılması

	NO	PRIMER		SEKONDER		SON TITRE
		2-ME+	2-ME-	2-ME+	2-ME-	
Kontrol	1	1/160	1/80	1/10	1/1280	1/5120
	2	1/320	1/160	1/20	1/1280	1/2560
	3	1/320	1/160	1/20	1/640	1/2560
	4	1/320	1/80	1/10	1/1280	1/5120
	5	1/320	1/40		1/640	1/1280
		1/368 a 1	1/92 A 1	1/8 b 1	1/970 B1	1/2940 C 1
10mg/kg OTC	6	1/160	1/80	1/10	1/320	1/5120
	7	1/160	1/40	1/10	1/640	1/2560
	8	1/160	1/40	1/10	1/320	1/2560
	9	1/160	1/80	1/10	1/320	1/1280
	10	1/80	1/40	-	1/640	1/1280
		1/139 a11	1/53 A 2	1/6 b 1	1/320 A 2	1/2228 B1
20mg/kg OTC	11	1/160	1/20	---	1/160	1/1280
	12	1/160	1/20	---	1/320	1/2560
	13	1/160	1/40	---	1/16	1/160
	14	1/160	1/80	--	1/10	1/160
	15	1/160	1/40	--	-	1/80
		1/106 a11	1/35 A2	1/3 b 11	1/160 A2	1/1689 B1
100mg/kg OTC	16	1/40	1/20	---	1/80	1/2560
	17	1/80	1/20	---	1/160	1/5120
	18	1/40	1/40	---	1/80	1/1280
	19	1/40	1/20	---	1/40	1/640
	20	1/80	1/20	---	1/80	1/2560
		1/56 111	1/23 A2		1/80 A2	1/1941 B1

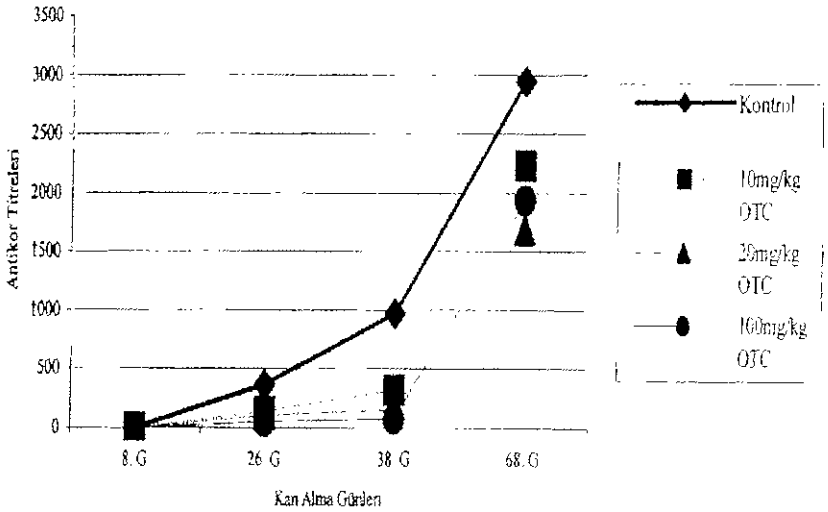
A, B, a, b Aynı sabırda farklı harfler taşıyan ortalama değerler arası fark önemli p<0.05

1, 2, I, II Aynı sütunda farklı rakamlar taşıyan ortalama değerler arası fark önemli p<0.05

tikor titresi ortalama 1/139 ve 2-ME'e dirençsiz antikor titresi ortalama 1/53. 20 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilen tavşanlarda 2-ME'e dirençli antikor titresi ortalama 1/106 ve 2-ME'e dirençsiz antikor titresi ortalama 1/35, 100 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilen son grup tavşanlarda ise 2-ME'e dirençli antikor titresi ortalama 1/56, 2-ME'e dirençsiz antikor titresinde 1/23 verileri elde edilmiştir.

Ikincil humoral immun cevapta, kontrol grubu tavşanların 2-ME'e dirençli antikor titresi ortalama 1/ 8, 2-ME'e dirençsiz antikor titresi ise ortalama 1/970, 10 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilenlerde 2-ME'e dirençli antikor titresi 1/6, 2-ME'e dirençsiz antikor titresi 1/320, 20 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilenlerde 2-ME'e dirençli antikor titresi 1/3, 2-ME'e dirençsiz antikor titresi 1/160 ve 100 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilenlerde ise 2-ME'e dirençli antikor titresi bulunmaz iken, 2-ME'e direnssiz antikor titresi 1/80 olarak elde edilmiştir.

Sonuçta; birincil ve ikincil immun cevapta oksitetrasiklin dozu arttıkça antikor titresinde baskılanma görülmektedir. Yine aynı grup tavşanların antikor titrelerine bakıldığında farklılıklar



Grafik 1. Farklı dozlarda oksitetrasiklin uygulanan gruplar ile kontrol grubunun *Brucella abortus* 99'a karşı ortalama antikor titrelerinin değişimleri

görülmektedir. Kontrol grubu tavşanların ikincil antikor titreleri 1/640 ile 1/1280 arasında değişmekte iken, en yüksek doz olan 100 mg/kg'da ise antikor titreleri 1/40 ile 1/160 arasındadır.

Antibiyotik uygulaması kesilip 10 gün beklenip ve 4'er gün ara ile 3 kez tüm tavşanlara *Brucella abortus* 99 antijeni zerk edildiğinde elde edilen antikor titreleri oksitetrasiklin uygulamasına son verildikten sonra yükselmiştir. Kontrol grubu ile oksitetrasiklin verilen grupların antikor titreleri karşılaştırıldığında kontrol grubunda 1/2940 olan antikor oranı, önceden 10 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilmiş grupta 1/2228, 20 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilmiş grupta 1/1689 ve 100 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilmiş grupta ise 1/1941 oranları elde edilmiştir. Tüm hayvanlarda görüldüğü gibi oksitetrasiklin uygulamasına son verildikten sonra bile aynı antikor titreleri elde edilememiştir. Bu da bize hayvanların immun sistemlerinin aynı antijene karşı farklı immun cevaplar elde edilebileceğini göstermektedir.

Oksitetrasiklinin Hücresel Immun Cevap Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

Oksiterasiklinin hücresel immun cevap üzerine etkilerinin değerlendirilmesinde, geç tip aşırı duyarlılık deri testinden yararlanılmıştır. Bulgular tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Kontrol grubu ile artan dozlarda oksitetrasiklin verilen grupların 24 ve 48 saat sonraki hücresel immun cevapları karşılaştırmalı olarak verilmiştir

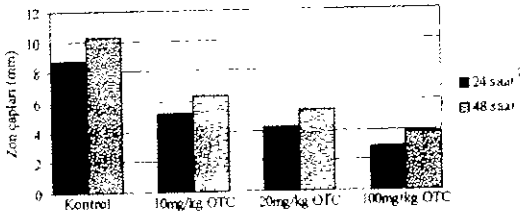
	Ortalamalar (mm)	
	24 saat (mm)	48 saat (mm)
Kontrol	8.7 0.255a	10.3 0.436a
10mg/kg OTC	5.2 0.339b	6.4 0.430b
20mg/kg OTC	4.3 0.436b	5.4 0.430b
100mg/kg OTC	2.9 0.332c	3.8 0.561c

a, b, c : Aynı sütunda farklı harfler taşıyan ortalama değerler arası fark önemli $p<0.05$

Tavşanlarda oluşan geç tip aşırı duyarlılık tepkimelerinin 24 - 48 saat sonraki ortalama çapları Grafik 2'de karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Kontrol grubu tavşanlarda 24 saat sonraki çaplar ölçüldüğünde ortalama 8.7± 0.255 mm iken, 48 saat sonraki çapların ortalaması, 10.3 ± 0.436 mm olarak ölçülmüştür. Antibiyotik uygulanan grupta ise aşağıdaki sonuçlar elde edilmştir. 10 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilen grupta 24 saat sonraki ortalama çap 5.2 ± 0.339 mm iken 48 saat sonraki ortalama çap 6.4 ± 0.430 mm olarak ölçülmüştür. 20 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilen grupta 24 saat sonraki ortalama çap 4.3 ± 0.436 mm iken 48 saat sonraki ortalama çap 5.2 ± 0.430 mm dir. En yoğun doz olan 100 mg/kg oksitetrasiklindeki 24 saat sonraki ortalama çap ise 2.9 ± 0.332 mm, 48 saat sonraki ortalama çap ise 3.8 ± 0.561 mm olarak ölçülmüştür.

Kontrol grubu tavşanlarda 24 saat sonraki geç tip aşırı duyarlılığın çapları ölçüldüğünde 8 mm ile 9.5 mm arasında ve 48 saat sonraki çaplar ölçüldüğünde ise 9 mm ile 11.5 mm arasında değiştiği görülmektedir. Oksitetrasiklin'in 100 mg/kg dozda verildiği tavşanlardaki 24 saat sonraki geç tip duyarlılık ölçüldüğünde çap 2 mm ile 4 mm ve 48 saat sonraki çaplar ise 2 mm ile 5.5 mm arasında değiştiği anlaşılmıştır.

Brucella abortus 99 antijeni zerk edilen kontrol grubu ile farklı dozlarda oksitetrasiklin verilen tavşanlarda hücresel immun cevaplar karşılaştırıldığında 10 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilen tavşanlarda % 38 oranında , 20 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilen tavşanlarda % 47



Grafik 2. Kontrol grubu ile artan dozlarda oksitetrasiklin verilen tavşanların 24-48 saat sonra alınan geç tip aşırı duyarlılık cevaplarının karşılaştırılması

oranında ve 100 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilen tavşanlarda % 63 oranında hücresel immun cevabın baskılandığı tesbit edilmiştir.

TARTIŞMA

Oksitetrasiklin'in deney hayvanları veya diğer hayvanlar üzerinde ülkemizde yapılan araştırmaların sonuçları irdelendiğinde, humoral immun cevabın belirlenmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda; Bogert ve arkadaşları (20) ratlara damar içi yolla 20 mg/kg dozunda oksitetrasiklin uygulayarak, ilacın immun sistem üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Araştırıcılar bu çalışmada, oksitetrasiklinin birincil immun cevap üzerinde baskılayıcı bir etkisini saptarken, ikincil immun cevap üzerinde herhangi bir etkinin olmadığını gözlemişlerdir. Gillisen ve arkadaşları (21) farelere ağız yolu ile bir kez 50 mg/kg dozda oksitetrasiklin vererek hayvanların antikor titrelerinin % 50 oranında baskılandığını tesbit etmişlerdir. Tavşanlara yedi gün boyunca deri altı yolla 40 mg/kg dozda oksitetrasiklin veren Renoux ve arkadaşları (18) ise yaptıkları bu çalışmada humoral immun cevabın oksitetrasiklin ile baskılanmadığını, ilaç verilen hayvanlarda da antikor titrelerinin yükseldiğini belirtmişlerdir. Smith ve arkadaşları (22) oksitetrasiklin dozunun humoral immun cevap üzerindeki etkisini araştırmak için, buzağılara kas içi yolla 11 mg/kg ve 22 mg/kg dozlarda oksitetrasiklin vererek, 11 mg/kg' lik dozun humoral immun cevabı % 20, 22 mg/kg'lik dozun ise % 50 oranında baskıladığını kaydetmişlerdir. Swıckı ve arkadaşları (23) yüksek dozlarda oksitetrasiklin uygulanan balıklarda tedavi süresince **humoral** immun cevabın bu dozlara bağlı olarak baskılandığını tesbit etmişlerdir.

Humoral immun cevap ile ilgili bu çalışmada elde edilen veriler yukarıda belirtilen araştırmacılar tarafından rapor edilen bulgular ile karşılaştırılığında, Renoux ve arkadaşları (18) tarafından elde edilen sonuçlar hariç diğerlerininki ile paralellik göstermektedir. Bu çalışmada 37 gün süre ile ve kas içi yolla oksitetrasiklin uygulaması sonucunda humoral immun cevabın baskılandığı görüldüğü halde Renoux ve arkadaşları (18) herhangi bir baskılanma tesbit etmemişlerdir. Bu sonuçlar doz uygulama süresinin ve dozun uygulama yolunun humoral immun cevap üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Bogert ve arkadaşlarının (20) dışındaki araştırmacılar hayvanlara oksitetrasiklin verip çalışma sonunda kan alarak humoral immun cevabı değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada görüldüğü gibi birincil ve ikincil immun cevaplarda ayrı ayrı kan alınarak hangi dönemlerde baskılanma olduğu araştırıldı. Elde edilen sonuçlar Bogert ve arkadaşlarının (20) sonuçları ile uyum içindedir. Birincil immun cevapta baskılanma olduğu tesbit edilmiştir. Ancak; Bogert ve arkadaşları (20) ikincil immun cevapta herhangi bir baskılanmanın olmadığını, kontrol grubu ile oksitetrasiklin verilen gruplar arasında humoral immun cevapta bir farkın bulunmadığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada ise; ikincil humoral immun cevabın da baskılandığı tesbit edilmiştir. Bu baskılanma oranı hayvanlara uygulanan dozlara bağlı olarak artmaktadır. Bu farklılık deneylerde kullanılan hayvanların farklı tür, yaş, cinsiyet ve ağırlık gibi biyolojik nedenlerden olabileceği gibi, ayrıca doz farklılıkları, dozların uygulanma etkileri ve sürelerinden kaynaklanabileceğini göstermektedir.

Hücresel immun cevabın belirlenmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda; Bogert ve arkadaşları (20) koyun alyuvarı ile immun sistemi uyarılmış ratlara damar içi yolla 20 mg/kg dozda oksitetrasiklin uygulayarak hücresel immun cevabın baskılandığını belirtmişlerdir. Gillisen ve arkadaşları (21) fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarda ağız yolu ile verilen 30 mg/kg'lik oksitetrasiklin dozunun hücresel immun cevabı % 18, 50 mg/kg' lik dozun ise % 25 nisbetinde baskılandığını, Swıckı ve arkadaşları (23) ise balıklarda tedavi süresince kullanılan oksitetrasiklinin yüksek dozlarının **hücresel** immun cevabı baskıladığını tesbit etmişlerdir.

Renoux ve arkadaşları (18) ise yedi günlük süre ile deri altı yolla 40 mg/kg'lik dozda oksitetrasiklin verilen tavşanlarda hücresel immun cevabın uyarılmadığını saptamışlardır. Thonk ve

arkadaşları (24) 100 mg/kg'lık oksitetrasiklin dozunun farelerde hücresel immun cevabı belirgin bir şekilde baskıladığını ortaya koymuşlardır. Grondel ve arkadaşları (5) civcivlere 25 mg/kg dozda oksitetrasiklin uygulayarak hücresel immun cevabın % 70 oranında baskılandığını ortaya koymuşlardır. Grondel ve arkadaşları (5) develerde yaptıkları çalışmalarda 1 mg/kg a kadar olan dozlarda hücresel immun cevapta normal uyarıların meydana geldiğini, ancak oksitetrasiklinin daha yüksek dozlarının ise baskılanmaya neden olduğunu ve bu baskılanma oranının doz arttıkça yükseldiğini gözlemişlerdir. Araştırıcılar 5-10 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilen hayvanlarda hücresel immun cevabın % 70 oranında, 20 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilen hayvanlarda ise % 90'a varan oranlarda baskılandığını belirtmişlerdir.

Hümoral immun cevap ile hücresel immun cevap bir bütündür. Onun için beraber ele alınıp değerlendirilmelidir. Bu çalışmada, 10 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilen tavşanlarda % 38 oranında, 20 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilen tavşanlarda % 47 ve 100 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilen tavşanlarda ise % 63 oranında hücresel immun cevabın baskılandığı tesbit edilmiştir. Sonuç olarak; oksitetrasiklinin humoral ve hücresel immun cevabı baskıladığı, bu baskılanma oranının artan dozlara bağlı olarak gerçekleştiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1-Şanlı Y, Kaya S. Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağıtım Seçenekleri. Ankara: Medisan Yayınları, 1994.

2-Şanlı Y, Kaya S. Veteriner İlaç Rehberi ve Uygulamalı Bilgiler El Kitabı. Ankara: Medisan Yayınları, 1993.

3-Kayaalp O. S. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbı Farmakoloji. 1.cilt, 6. Baskı Ankara: Feryal matbaacılık, 1991.

4-Descotes J. Immunotoxycology of Drugs And Chemicals. Second ed. Amsterdam: Elsevier, 1988.

5-Grondel JL, Angenent GC, Egberts E. The influence at antibiotics on the immun system. III. Investigations on the cellular functions of chickens leucocytes in vitro. Vet Imm Immunopath 1985; 10: 307-316.

6-Demet Ö. Türkiye'de veteriner ilaçlarının tüketim boyutları ve güvenli kullanım yönünden değerlendirilmesi. Türkiye'de veteriner ilaçları üretimi, pazarlaması, güvenli kullanımı ve kalıntı sorunları sempozyumu. Ankara: Şafak Matbaacılık, 1994; 27-33.

7-Şanlı Y. Hayvansal üretimde antibakteriyel ilaç kullanımı ve çok yönlü sakıncaları.Türkiye'de veteriner ilaçları üretimi, pazarlaması, güvenli kullanımı ve kalıntı sorunları sempozyumu. Ankara: Şafak Matbaacılık, 1994; 33-61.

8-Kaya S, Şahal M. Besinlerimizdeki ilaç kalıntıları, bunlara ilişkin tölerans düzeyleri, ilaç verilmiş hayvanlarda uyulması gereken kesim öncesi bekletme veya sütün kullanılmama süreleri. AÜ Vet Fak Derg 1989; 36: 390-400.

9-Huber WG. Chemotherapy of microbial, fungal and viral diseases. In (Booth NH, Me Donald LE. Eds) . Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 6th Ed. 1988.

10-Lagrange PH. Mecanismes physikopathologiques de l'infection bacterienne et antibiotics. Path Biol 1990; 38: 239-241.

11-Badur S. Antibiyotiklerin immun sistem üzerine etkileri. ANKEM Derg 1993; 7: 161-163.

12-Dustin ML, Springer TA. Role of lymphocyte adhesion receptors in transient interactions and cell locomotion. Annu Rev Immunol 1991; 9: 27-66.

13-Eckert R, Gruner S, Volk HD et al. Studies on the immunomodulatory effects of Antracycline antibiotics in mice-effects on immune response and graft immunogenicity. Immunobiol 1989; t79: 445-455.
14-Bilgehan H, Klinik Mikrobiyolojik Tanı. 1. Baskı İzmir: Barış Yayınları, 1992.
15-Moyer NP, Holcomb LA, Hausler WJ. Manuel of Clinical Microbiology. Essentials and Applications. 4th ed. Washington: Balows A, American Society for Microbiology 1991.
16-Pike RM, Chondeer CH. Effect of storage on the ability of 2-ME to inactive IgM antibody Infection and Immunity 1972; 5: 416-417.
17-Gülmezoğlu E, Ergüven S. İmmunoloji. Ankara: Feryal Matbaası, 1994.
18-Renoux G, Renoux M, Plommet M. Effects de l'oxytetracycline sur la formation d'anticorps et sur l' hypersensibilite retardee. Ann Inst Pasteur 1983; t22: 205-209.
19-Kutsal A, Alpan O, Arpacık R. İstatistik Uygulamaları. Ankara: Bizim Büro Basımevi, 1990.
20-Bogert CV, Kroon A M. Effects of oxytetracycline on in vivo proliferation of erythroid and lymphoid cells in the rat. Clin Exp Immunol 1982; 50: 327-335.
21-Gillisen G. Influence of Cefaclor on immune response parameters. Arzneim Forsch 1984; 34: 1535-1540.
22-Smith RA, Thedford TR, Espe B et al. Effects of oxytetracycline administration on antibody response to *Brucella abortus* vaccination in calves. J Amer Vet Med Ass 1983; 183: 70-75.
23-Swicki AK, Anderson DP, Dixon QW. Comparisons of nonspecific and specific immunomodulation by oxalinic acid, oxytetracycline and levamisole in salmonids. Vet Immunol Immunopathol 1989; 23: 195-200.
24-Thong YH, Ferrante A. Inhibition of mitogen induced human lymphocyte proliferative responses by tetracycline analogues. Clin Exp Immunol 1979; 35: 443-446.

ARAŞTIRMA

Cilt 56, No 1, S : 35 - 41
Türk Hij Den Biol Derg 1999

ANKARA BATIKENT 1 NOLU SAĞLIK OCAĞI BÖLGESİ'NDE 12-59 AYLIK ÇOCUKLARA KABAKULAK PREVALANSI VE BUNA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Rüştü Cenap YILDIRIM[1] Sefer AYCAN[2]

ÖZET

Bu çalışmada, 12-59 aylık çocuklarda serolojik olarak kabakulak prevalansını saptamak ve bunu etkileyen değişkenleri tespit etmek amaçlanmıştır. Araştırma, Batıkent 1 No'lu Sağlık Ocağı Bölgesi'nde gerçekleştirilmiştir.

Sağlık Ocağına kayıtlı 1304 çocuktan tabakalı rastgele örneklem yöntemine göre seçilen 261 çocuk incelenmiştir. Çocukların %24.9'unda serolojik olarak kabakulak antikor durumu, kabakulak infeksiyonu geçirilmesine bağlı olarak pozitif bulunmuştur. İnfeksiyon geçiren çocukların %78.5'inde infeksiyonu asemptomatik veya nonspesifik belirtiler göstererek geçirmiş ve %12.3'ü tipik kabakulak klinik belirtileri göstermiştir. Kabakulak infeksiyonu geçiren çocukların %21.0' i erkek iken %29.3'ü kızdır. 12-23 aylık çocukların %9.4'ü kabakulak inteksiyonu geçirirken, bu oran 48-59 aylık çocuklarda %37.3 dür.

Bu bulgulara göre Türkiye genelinde kabakulak hastalığının bildirimi zorunlu hastalıklar listesine alınması, ülke genelinde infeksiyonun epidemiyolojisine dönük verilerin daha sağlıklı toplanmasına ve kontrol ile ilgili çalışmalara uzun vadede ışık tutacağı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kabakulak, yaş, prevalans, aşılama

MUMPS PREVALANCE AND THE FACTORS WHICH AFFECTED IN 12-59 MONTHS CHILDREN IN ANKARA BATIKENT HEALTH CENTER #1 REGION

SUMMARY

The main purpose of this study is to determine the mumps seroprevalance in children between 12-59 months of age and the factors which affects this in Batıkent Health Center #1 area.

The study was carried out on 261 children who were registered out of 1304 children in this health center. In 24.9% of the children the mumps antibody were positive by active infection. Of these 78.5% had the infection asymptomatic or with nonspesific signs, and only 12.3% of them had typical mumps symptoms. The 21.0% ot the male children and 29.3% of the female children had mumps infection. The risk of mumps infection is increased with age. In the age of between 12-23 months the percentage is 9.4% but in the age of between 48-59 month the percentage is 37.3%.

In the presence of such proofs; the mumps cases has to be reported in the notifiable diseases list and we think that this will enlight the epidimiological statistics works and upgrade the epidimiological research area in the future.

Key Words: Mumps, age, prevalance, vaccination

GİRİŞ

Kabakulak, öncelikle okul çağı çocuklar ve adölesanlarda görülen akut sistemik viral bir infeksiyondur. Kabakulak infeksiyonu geçirme riski cinsiyete göre farklılık göstermemekle birlikte yaşa göre farklılık arz etmektedir. Kabakulak

[1]T.C. Sağlık Bakanlığı Sıtma Savaşı Dairesi Başkanlığı, Ankara
[2]Gazi Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara
Geliş tarihi : 31.08.1998 Kabul ediliş tarihi : 11.01.1999
Yazışma Adresi : Dr. R. Cenap YILDIRIM, Sağlık Bakanlığı Sıtma Savaş Dairesi Başkanlığı, Ankara

aşısının rutin aşılama programında kullanılmadığı 1967 yılından önceki dönemlerde, kabakulak infeksiyonu 1-4 ve 5-9 yaş gruplarında sık görülmüştür. İnfeksiyon, anneden bebeğe geçen antikorlar nedeniyle bir yaşından küçük çocuklarda nadir olarak görülmektedir(1-4) .

İnfeksiyon dünyada endemik olarak görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde kontrol önlemlerinin uygulanması sonucunda vaka sayıları hızla düşmüş ve Finlandiya, Danimarka ve Küba gibi bazı ülkelerde hastalık elimine edilebilmiştir. İsviçre, İsveç, Hırvatistan'da eliminasyon hedefine yaklaşılmıştır. İngiltere, Galler, İsrail ve İrlanda'da aşılama sonrasında vaka sayılarında %79 ile %96 oranlarında azalmalar olmuştur (5-14) .

Kabakulak infeksiyonu sonrasında komplikasyonlar nadir olarak görülmekle birlikte ciddi sonuçlar gelişebilir. Bunlar; aseptik menenjit (%1-3), orşit (%20-25), ensefalit, ooforit (%5), pankreatit, mastit, myokardit, artrit, işitme kaybı (0.1-1/20.000)'dir. Kabakulağa bağlı ölümler bildirilmesine karşın, oran çok düşüktür (1-3.4/10.000). Hastalık sonrası iyileşme genellikle tamdır(1-4,15-18).

Kabakulak infeksiyonuna özgü bir tedavi yöntemi olmaması nedeniyle hastalıktan korunma büyük önem taşımaktadır. Korunmada temel amaç yüksek aşılama oranlarına ulaşılması ve bunun sürdürülmesidir. Aşının on yıl boyunca kaybolmadan tam bir bağışıklık sağladığı bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletler'inde 30 yıl süren bir çalışmada kabakulak aşısının maliyeti ile morbidite ve mortalite verileri ele alınarak maliyet-yarar analizi yapılmıştır. Aşının uygulanması ile 740.000 aktif infeksiyon ve 3 ölümün önlenebildiği belirlenmiştir. Aşılama programının maliyet-yarar oranı 39:1 olarak bulunmuştur(1-3,15,19).

Türkiye'de kabakulak hastalığının bildirimi zorunlu hastalıklar listesinde yer almaması nedeniyle ülkedeki mevcut durum bilinmemektedir. 1996 yılında 10 ilde yapılan bir araştırma ile sağlık ocaklarında 8156 toplam vaka tespit edilmiş olup, 12-59 aylık çocuklarda morbidite hızı yüzbinde 117.2'dir. Türkiye'de kabakulak aşısının rutin çocukluk çağı aşı takviminde olmaması nedeniyle çocuklar infeksiyona karşı korunmamaktadır (20).

Bu araştırmada, Ankara İli, Batıkent 1 No'lu Sağlık Ocağı Bölgesi'nde 12-59 aylık çocuklarda kabakulak prevalansını saptamak ve buna etki eden bazı faktörlerin etkisini incelemek amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu araştırma, Batıkent 1 No'lu Sağlık Ocağı Bölgesi'nde 1 Aralık 1996-31 Ocak 1997 tarihleri arasında uygulanmış kesitsel bir araştırmadır.

Araştırma evrenini Batıkent 1 No'lu Sağlık Ocağı'na kayıtlı 12-59 aylık çocuklar oluşturmaktadır. Kabakulak antikor durumu yaşa göre değişebileceğinden örneklem yöntemi olarak yaşa göre tabakalı tesadüfi örneklem yöntemi kullanılmıştır. Örneklem seçimi için Batıkent 1 No'lu Sağlık Ocağı'ndaki 0-6 yaş çocuk izlem kartları (form 006) taranmış ve yaş gruplarına göre tabakalara ayrılmıştır.

Batıkent 1 No'lu Sağlık Ocağı Bölgesi'nde mevcut bulunan 12-59 aylık 1304 çocuktan 261 çocuğa (%20.0) ulaşılması planlanmıştır. Örneklem yöntemi gereği, her tabakanın da %20'sinin örneğe alınması hedeflenmiştir. Daha sonra her tabakadan rastgele örneklem yöntemiyle örneğe girecek asil ve yedek çocuklar saptanmıştır.

Araştırma kapsamında ilk aşamada incelenen çocukların annelerine anket uygulanmıştır. Ankette, çocukların annelerinin eğitim durumu, evde sürekli yaşayan kişi sayısı, çocukların kabakulak infeksiyonu geçirip geçirmediği, çocuğa kabakulak aşısı uygulanıp uygulanmadığı, kabakulak infeksiyon tanısının kim tarafından konulduğu, çocukların kreşe gidip gitmediği, çocuklara immunsupresif bir tedavinin uygulanıp uygulanmadığı sorulmuştur. İkinci aşamada çocuğun antropometrik ölçümlerine (boy uzunluğu vücut ağırlığı) ait bilgiler toplanmış ve son olarak serolojik inceleme için çocuklardan kan alınmıştır.

Kabakulak antikorlarının ölçümü için Enzim İmmunassay (ELISA) yöntemi uygulanmış ve bu yöntem için gerekli Novum Diagnostica, Mumps Virus IgG ELISA laboratuar kiti kullanılmıştır.

Veri toplama aşaması tamamlandıktan sonra verilerin analizi için EPI Info5 programı kullanılmıştır. Araştırmada ki-kare testi ve Fischer'in ki-kare testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Araştırmada 261 çocuk incelenmiştir. Bu çocukların yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur. Çocuklar kreşe gitmemektedir. Çocukların hiçbirinde kanser veya immun sistemi etkileyebilecek kronik bir hastalık bulunmamakta ve immun sistemi baskılayabilecek bir tedavi uygulanmamaktadır.

Tablo 1. İncelenen çocukların yaş ve cinsiyete göre dağılımı

YAŞ GRUBU	CİNSİYET					
	ERKEK		KIZ		TOPLAM	
AY	SAYI	%*	SAYI	%*	SAYI	%**
12-23	34	64.1	19	35.9	53	20.3
24-35	36	58.0	26	42.0	62	23.8
36-47	37	52.1	34	47.9	71	27.2
48-59	31	41.3	44	58.7	75	28.7
TOPLAM	138	52.9	123	47.1	261	100.0

* Satır Yüzdesi ** Kolon Yüzdesi

İncelenen çocukların kabakulak antikor durumuna göre dağılımı Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. İncelenen çocukların kabakulak antikor durumuna göre dağılımı

KABAKULAK ANTİKOR DURUMU	SAYI	%
POZİTİF	65	24.9
NEGATİF	196	75.1
TOPLAM	261	100.0

Çocukların %24.9'unda kabakulak antikor durumu pozitif iken, %75.1'inde negatif olarak tespit edilmiştir. Çocuklarda kabakulak prevalansı %24.9 olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Annelerin beyanı ve serolojik sonuçlara göre antikor pozitifliği durumunun dağılımı Tablo 3'de sunulmuştur.

Tablo 3. Annelerin beyanı ve serolojik sonuçlara göre antikor pozitifliği durumunun dağılımı

ANTİKOR POZİTİF GRUBUN ÖZELLİKLERİ	ANTİKOR (+)	%
Annelerin beyanına göre tipik kabakulak belirtileri ile geçirilen infeksiyon	8	12.3
Asemptomatik veya Nonspesifik belirtileri ile geçirilen	51	78.5
aşılama sonucu	6	9.2
TOPLAM	65	100.0

Kabakulak antikor durumunun pozitif olarak saptanabilmesi için kişilerin kabakulak virusu ile temas etmesi ve antikorun gelişmesi gerekmektedir. Annelerin beyanına göre çocukların %12.3'ünün tipik kabakulak belirtileri göstererek infeksiyonu geçirdiği görülmüştür. Çocukların %9.2'sinde antikor pozitifliği aşılama nedeniyle bulunmuştur. Buradan hareket ederek geriye kalan %78.5'inin kabakulak infeksiyonu asemptomatik veya nonspesifik geçirilmesine bağlı olarak kabakulak antikor durumları pozitif bulunmuştur (Tablo 3).

İncelenen çocukların kabakulak antikor durumlarının annelerinin beyanına göre kabakulak infeksiyonu geçirme durumuna göre dağılımı Tablo 4'de sunulmuştur.

Tablo 4. İncelenen çocukların kabakulak antikor durumlarının annelerinin beyanına göre kabakulak hastalığı geçirme durumunun dağılımı

Annelerinin beyanına göre kabakulak geçirme durumu	KABAKULAK ANTİKOR DURUMU					
	POZİTİF		NEGATİF		TOPLAM	
	S	%*	S	%*	S	%**
Geçirmiş	8	66.7	4	33.3	12	4.6
Geçirmemiş	57	22.9	192	77.1	249	95.4
TOPLAM	65	23.1	196	76.9	261	100.0

*Satır yüzdesi **Kolon yüzdesi $p<0.05$

Annelerin beyanına göre, incelenen çocukların onikisi (%4.7) kabakulak hastalığını aktif in-

feksiyon belirtileri göstererek geçirdiği belirtilen bu çocukların yalnızca %66.7'sinde (8/12) kabakulak antikor durumu pozitif bulunmuştur. Anket kayıtlarımız detaylı incelendiğinde anneleri tarafından aktif infeksiyon bulguları ile kabakulak geçirdikleri beyan edilen 8 çocuğun 7'sinin tanısı hekim tarafından konulmuştur (Tablo 4).

İncelenen çocukların kabakulak antikor durumlarının çocukların kabakulak aşısı olma durumuna göre dağılımı Tablo 5'de sunulmuştur. Çocukların 8 tanesine (%3.1) kabakulak aşısı yapıldığı çocukların anneleri tarafından beyan edilmiştir. Bu aşıların özel hekimde yapıldığını belirten aşı kartları bulunmaktadır. Kabakulak aşısı olan çocukların %75'inde antikor durumu pozitif olarak bulunmuştur. Kabakulak aşısı olma durumuna göre kabakulak antikor durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). Kabakulak aşısı yapılan çocuklarda kabakulak antikorunu pozitif bulma yüksektir (Tablo 5).

Tablo 5. İncelenen çocukların kabakulak antikor durumlarının kabakulak aşısı olma durumuna göre dağılımı

KABAKULAK AŞISI UYGULANMA DURUMU	KABAKULAK ANTİKOR DURUMU					
	POZİTİF		NEGATİF		TOPLAM	
	S	%*	S	%*	S	%**
UYGULANAN	6	75.0	2	25.0	8	3.1
UYGULANMAYAN	59	23.3	194	76.7	253	96.9
TOPLAM	65	24.9	196	75.1	261	100.0

* Satır yüzdesi ** Kolon yüzdesi P<0.05

İncelenen çocukların kabakulak infeksiyonu geçirme durumlarının cinsiyete göre dağılımı Tablo 6'da sunulmuştur. Çocuklar arasında kabakulak infeksiyonu geçirme durumu ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 6)

Tablo 6. İncelenen çocukların kabakulak infeksiyonu geçirme durumunun cinsiyete göre dağılımı

	KABAKULAK INFEKSIYONU GEÇIRME DURUMU					
	GEÇIREN		GEÇIRMEYEN		TOPLAM	
CINSIYET	SAYI	%*	SAYI	%*	SAYI	%**
Erkek	29	21.0	109	79.0	138	52.9
Kız	36	29.3	87	70.7	123	47.1
TOPLAM	69	23.1	196	76.9	261	100.0

* Satır Yüzdesi ** Kolon Yüzdesi p>0.05

Çocukların kabakulak infeksiyonu geçirme durumlarının yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 7'de sunulmuştur. Kabakulak infeksiyonu geçirme durumu ile yaş grubunun artması arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). Bu fark 48-59 aylık çocuklardan kaynaklanmaktadır. 48-59 aylık çocukların diğer çocuklara göre kabakulak infeksiyonu geçirme düzeyi yüksek bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7. İncelenen çocukların kabakulak infeksiyonu geçirme durumunun yaş gruplarına göre dağılımı

YAŞ GRUBU	KABAKULAK İNFEKSİYONU GEÇİRME DURUMU					
	POZİTİF		NEGATİF		TOPLAM	
	S	%*	S	%*	S	%**
12-23 AY	5	9.4	48	90.6	53	20.3
24-35 AY	14	22.6	48	77.4	62	23.8
36-47 AY	18	25.3	53	74.7	71	27.2
48-59 AY	28	37.3	47	62.7	75	28.7
TOPLAM	65	24.9	196	75.1	261	100.0

* Satır yüzdesi ** Kolon yüzdesi p<0.05

İncelenen çocukların kabakulak infeksiyonu geçirme durumlarının bazı değişkenlere göre dağılımı Tablo 8'de sunulmuştur. Kabakulak infeksiyonu geçirme durumu aynı evde sürekli yaşayan kişilere göre incelendiğinde, 3 kişilik bir ailede yaşayan çocukların %20.6'sı kabakulak infeksiyonu geçirirken, 6 ve daha fazla kişinin yaşadığı bir ortamda bulunan çocukların %35.5'i infeksiyonu geçirmiştir. Aynı evde sürekli yaşayan

kişi sayısıyla, kabakulak infeksiyonu geçirme arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 8).

Tablo 8. İncelenen çocukların kabakulak infeksiyonu geçirme durumunun bazı değişkenlere göre dağılımı

	KABAKULAK İNFEKSİYONU GEÇİRME DURUMU					
SÜREKLİ YAŞAYAN KİŞİ SAYISI	GEÇİREN SAYI	%*	GEÇİRMEYEN SAYI	%*	TOPLAM SAYI	%**
3 Kişi	13	20.6	50	79.4	63	24.7
4 Kişi	24	22.0	85	78.0	109	42.7
5 Kişi	11	21.2	41	78.8	52	20.4
6 + Kişi	11	35.5	20	64.5	31	12.2
						p>0.05
ANNENİN EĞİTİM DURUMU						
İLKOKUL	35	26.5	97	73.5	132	50.6
ORTA ÖĞRETİM	25	23.4	82	76.6	107	40.9
YÜKSEK OKUL	5	22.7	17	77.3	22	7.3
						p>0.05
VÜCUT AĞIRLIĞI PERSENTİLİ						
<%3	-	-	5	100.0	5	1.9
%3-%97	48	25.8	138	74.2	186	71.3
>%97	17	24.3	53	75.7	70	26.8
						p>0.05
BOY PERSENTİLİ						
<%3	-	-	7	100.0	7	2.7
%3-%97	46	26.4	128	73.6	174	66.7
>%97	19	23.8	61	76.2	80	30.6
						p>0.05
TOPLAM	58	23.1	196	78.9	255	100.0

Çocukların kabakulak infeksiyonu geçirme durumu ile çocukların annelerinin eğitim durumları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 8).

Kabakulak infeksiyonu geçirme ile çocukların vücut ağırlığı persentili ve çocukların boy persentili arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 8).

TARTIŞMA

Araştırmada, hekim tarafından tanı konulan çocuklarda kabakulak morbiditesi yüzbinde 613,50 olarak bulunmuştur. 1996 yılında Türkiye'de 10 ilde yapılan bir başka araştırmada da yüzbinde 117.2 olarak saptanmıştır. Sonuçların daha iyi değerlendirilebilmesi için serolojik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır (20).

Kabakulak infeksiyonun tipik klinik belirtileri hastaların %30-40'ında gözlendiği ve infeksiyonların yaklaşık %60-70'inin asemptomatik veya nonspesifik belirtilerle geçirildiği bilinmektedir. Bu araştırmada, tipik semptomlar göstererek kabakulak enfeksiyonu geçirmiş olduğu bilinen çocukların oranı düşük bulunmuştur (%12.3). Bununla birlikte infeksiyonu asemptomatik veya nonspesifik belirtilerle geçirdiği bilinen çocukların oranı yüksektir (1-4).

Toplumda kabakulak infeksiyonu kolayca tanınabilen bir hastalık olarak bilinmektedir. Bununla birlikte immun sistemi normal bireylerde infeksiyonun asemptomatik veya nonspesifik belirtiler göstererek geçirilebileceği gibi, ailelerin çocuklardaki hastalık belirtilerini gözden kaçırmaları veya çocukların şikayetlerine fazla önem vermeyerek gripal bir infeksiyon şeklinde yorumlanmasının önemli bir problem olduğu düşünülmektedir. Araştırmada annelerin beyanına göre kabakulak infeksiyonu geçirdiği belirtilen çocukların %33.3'ünde antikorlar negatif bulunmuştur. Bu durum, annelerin infeksiyon tanısında ve anamnez vermede yetersiz kaldığını göstermektedir (1,3,4,17,21).

Aşı etkinliği Jeryl Lynn yapısındaki kabakulak aşısı için bazı araştırmalarda %90 olarak bulunmakla birlikte bu oran %95'dir (3,16.17). Bu araştırmada, diğer araştırmalara göre daha düşük oranda aşı etkinliği saptanmış olup %75 oranı elde edilmiştir. Ancak Türkiye'de kabakulak aşısının rutinde uygulanmadığı ve araştırmada tespit edilen aşılı çocuk sayısının çok az olması dikkate alınmalıdır. Aşı etkinliğinin diğer çalışmalara göre düşük çıkmasının en büyük nedenlerinin, aşıların özel hekimler tarafından uygulanması nedeniyle bazı ailelerin aşıyı yaptırabilmesi ve kullanılan aşıların temini, korunması ve uygulanması esnasında soğuk zincir kurallarına uyulmaması olduğu düşünülmektedir. Kabakulak aşı etkinliğinin araştırılması amacıyla Türkiye'de serolojik araştırmaların yapılmasına ihtiyaç vardır (Tablo 5).

Kabakulak infeksiyonu geçirme riski cinsiyete göre farklılık göstermemekle birlikte yaşa göre farklılık arz etmektedir. Bu araştırmada da çocukların yaş gruplarına göre infeksiyona duyarlılık farklı bulunmuştur. Yaş gruplarına göre

kabakulak infeksiyonu prevalansı ele alındığında, bu oran 12-23 aylık çocuklarda %9.4, 24-35 aylık çocuklarda %22.6, 36-47 aylık çocuklarda %25.3 ve 48-59 aylık çocuklarda %37.3'tür (Tablo 6). Çocuklarda yaşın artması ile birlikte kabakulak infeksiyonu prevalansı da yükselmektedir. Bunun nedeni olarak çocukların toplum ile daha yakın temaslar kurması ve bunun sonucunda kabakulak virusu ile karşılaşma olasılığının artması düşünülmektedir (1,2,4).

Kabakulak aşısının rutinde kullanılmadığı dönemlerde bazı ülkelerde yaş gruplarına göre yapılan serolojik çalışmalar ile bu araştırmadan elde edilen değerler Tablo 9'da belirtilmiştir.

Tablo 9. Kabakulak aşısının rutinde kullanılmadığı dönemlerde bazı ülkelerde yapılan serolojik çalışmaların yaş gruplarına göre dağılımı

ÇALIŞMANIN YAPILDIĞI ÜLKE	12-35 AY (%)	36-59 AY (%)
Amerika Birleşik Devletleri [23]	17.5	45.0
Sicilya [22]	20.0	-
İspanya [24]	-	25.5
Türkiye (çalışmamız)	14.3	30.1

Bu araştırmada, 12-35 aylık çocuk grubunda elde edilen değer, Sicilya'da ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalardaki sonuçlardan daha düşüktür. 36-59 aylık grupta elde edilen değer ise, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmaya göre düşük, İspanya'da yapılan çalışmaya göre yüksektir. Özellikle 1-2 yaş grubundaki çocuklarda daha düşük oranda pozitif kabakulak antikoru bulunmasının nedeni olarak, örnekleme alınan çocukların hepsinin evde bir yakınları tarafından bakılması ve bunun sonucu olarak toplumdaki diğer insanlar ile karşılaşma olasılığının düşmesi düşünülmüştür (22-24).

Ayrıca Sicilya'da yapılan araştırmada, çocuklarda kabakulak antikor seropozitifliğinin yaş ile arttığı bulunmuştur. Bu araştırmada da pozitiflik oranı yaş ile artmaktadır (22).

Kabakulak infeksiyonun kalabalık ortamlarda yayılma olasılığının yüksek olması nedeniyle infeksiyon geçirilmesi ile aynı evde sürekli yaşayan kişi sayısı arasında bir ilişki olması beklenmektedir. Ancak bu araştırmada aynı evde sürekli yaşayan kişi sayısının artması ile kabakulak infeksiyonu geçirme durumu arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bunun gruplar arasındaki sayısal farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir (Tablo 8).

Annelerin eğitim durumu ile kabakulak infeksiyonu geçirme arasında bir ilişki olması beklenmektedir. Ancak bu araştırmada benzer bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 8).

Vücut ağırlığı ve boy persentili %3'den küçük olan çocukların gelişiminin yavaş olması ve immün sisteminin bozulması sonucunda kabakulak infeksiyonun daha sık görülmesi beklenmektedir. Bu araştırmada, düşük persentile sahip çocukların hiçbirinde kabakulak antikor durumu pozitif saptanmamıştır. Ancak araştırmada düşük persentile sahip çocukların oranlarının fazla olması, bu değişkenin tam değerlendirilmesini önlemektedir (Tablo 8).

SONUÇ

Bu araştırmada, bölgesel düzeyde de olsa kabakulak infeksiyonunun sık görülen bir hastalık olduğu ve aşının rutin aşı programında yer almadığı ve uygulanan aşı doz sayısının az olduğu bilinmektedir. Bu nedenlerden dolayı kabakulak hastalığının bildirimi zorunlu hastalıklar listesine alınması, ülke genelinde infeksiyonun epidemiyolojisine dönük verilerin daha sağlıklı toplanmasına ve kontrolu ile ilgili çalışmalara uzun vadede ışık tutacağı düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1-Baum SG, Litman N. Mumps virus. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of İnfectious Diseases. 4th edition. 1995;1496-501.
2-Benenson AS (editor). Mumps in Control of Communicable Diseases in Man, 15th edition.1990;293-6.
3-Atkinson W, Gantt J, Mayfield M, Furphy L. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 1995;105-13.
4-Davies EG, Elliman DA, Hart CA, Nicoll A, Rudd PT. Manual of Childhood Infections. British Paediatric Association, 1996;266-8.
5-Jones AG, White JM, Begg NT. The Impact of MMR Vaccine on Mumps Infection in England and Wales. Communicable Dis Rep 1 (Review No.9):1991;R93-6.
6-CDC. Immunization Against Infectious Disease. Measles, Mumps and Rubella. 1992;125-47.
7-Gay N, Miller E, et al. Mumps surveillance in England and wales support introduction of two dose vaccination Schedule. Commun Dis Rep CDR Rev. 1997;7:221-6.
8-Böttiger M, Christenson B, Romanus V, Taranger J, Strandell A. Swedish experience of two dose vaccination programme aiming at eliminating measles, mumps and rubella. Br Med J. 1987;295:1264-7.
9-Peltola H, Heinsoen OP, Valle M, et al. The elimination of indigenous measles, mumps and rubella from Finland by a 12-year, Two-dose Vaccination Program. N Eng J Med. 1994; 331:1397-402.
10-Plesner AM, Ronna T. The Childhood Vaccination Program. Background, Status and Future. Ugeskr-Laeger (Abstract). 1994;156:7497-503.
11-Matter L, Bally F, et al. The incidence of rubella virus infections in Switzerland after the introduction of the MMR mass vaccination programme. Eur J Epidemiol. 1995;11:305-10.
12-Peltola H, Kaski T, Virtanen M, et al. Rapid effect on endemic measles, mumps and rubella of nationwide vaccination programme in Finland. Lancet. 1986;1:137-9.
13-Berger SA, Ginsberg GM, Slater PE. Cost-benefit analysis of routine mumps and rubella vaccination for Israeli infants. Isr J Med Sci. 1990;26:74-80.
14-Johnson H, Hillary IB. MMR vaccination, measles epidemiology and sero-surveillance in the Republic of Ireland. Vaccine. 1995;13:6:530-7.
15-Stehr-Green PA, Cochi SL. Mumps. In: Last JM, Wallace RB. Public health and preventive medicine. 1992;68-70.
16-Centers for Disease Control and Prevention. Mumps prevention. Date last rev'd, 1995.
17-Wilson ME. A World Guide to Infections, Diseases, Distribution, Diagnosis. New York: Oxford University Press, 1991;585-6.
18-Anderson RM, Crombie, J.,A., Grenfell, B.,T. The Epidemiology of Mumps in the UK: A Preliminary study of virus transmission, herd immunity and the potential impact of immunization. Epidemiol Infect. 1987;99:65-84
19-Kaplan JP, Preblud SR. A Benefit-cost analysis of mumps vaccine. Am J Dis Child. 1982;136:362-4.
20-Yıldırım RC, Aycan S. Türkiye'de 10 İl'de Kabakulak Seroprevalansı. Sağlık ve Toplum. 1998;2:26-30.
21-Pentola H. Mumps vaccination and meningitis. Lancet. 1993;341:994-5.
22-Pistoia D, Di Stefano R, et al. Serological Determination of Anti-mumps Immunity in a Population Sample from Palermo. Boll Ist Sieroter Milan (Abstract). 1991-2;70:483-5.
23-Morgan-Capner P, Wright J, Miller CL, Miller E. Surveillance of antibody to measles, mumps and rubella by age. Br Med J 1988;297:770-2.
24-Amoyo M, Alia JM, et al. Natural immunity to measles, rubella and mumps among Spanish Children in the prevaccination era. Int J Epidemiol. 1986;15:95-100.

DERLEME

Cilt 56, No 1, S : 43 -49
Turk Hij Den Biol Derg 1999

DÜNYA'DA VE TÜRKİYE'DE KIZAMIK HASTALIĞINA KARŞI AŞILAMA PROGRAMLARI

MEASLES VACCINATION PROGRAMS IN THE WORLD AND IN TURKEY

Seçil ÖZKAN[1] Seler AYCAN[1]

GİRİŞ

Bulaşıcı hastalıklar dünyanın her ülkesinde çağlar boyu en büyük halk sağlığı sorunu olmuştur. İnsanlığın geçmişte karşılaştığı en büyük aletler, çok sayıda insanın yaşamını yitirmesi ile sonuçlanan salgınlardır (1,2). Günümüzde de hala bulaşıcı hastalıklardan dolayı meydana gelen ölümler, tüm ölüm nedenleri arasında Dünya'da ilk sıralarda yer almaktadır. Bununla birlikte bulaşıcı hastalıklarla savaşta hastalık kaynağına, bulaşma yollarına ve sağlam kişiye yönelik çok etkili koruma ve savaş yöntemleri geliştirilmiş bulunmaktadır (3,4). Bu etkili yöntemlerin en önemlilerinden biri de, bu hastalıklara karşı geliştirilen aşılar ve aşı programlarıdır (4).

Dünya genelinde en çok görülen ve en çok ölüme neden olan bulaşıcı hastalıklardan biri de kızamık hastalığıdır (4). Tüm bulaşıcı hastalıklarla birlikte kızamık hastalığının da, Dünya'daki durumunu dikkate alan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün, "2000 Yılında Herkese Sağlık" adı altında Avrupa ülkeleri için açıkladığı hedefler arasında, bulaşıcı hastalıklara yönelik "2000 yılında bölgede yerli kızamık, çocuk felci, yenidoğan tetanozu, konjenital kızamıkçık, kuşpalazı, konjenital frengi ve yerli sıtma vakası bulunmamalıdır" şeklinde hedelleri vardır. Ayrıca , DSÖ çocukluk çağında en fazla ölüm ve sakatlıklara neden olan aşı ile önlenebilir bulaşıcı hastalıkları kontrol altına almak amacıyla 1974 yılında Genişletilmiş Bağışıklama Programını (GBP) başlatmıştır. Aşı ile önlenebilir hastalıklar içinde olan kızamık hastalığına karşı geliştirilmiş olan kızamık aşıları da bu programa dahildir. Halen Dünya genelinde kızamık hastalığına karşı değişik aşılama programları yaygın olarak kullanılmaktadır.

Halen kızamık hastalığına karşı en etkili savaş yöntemi olan kızamık aşısını daha da geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Bu çalışmalar ile daha etkin , daha uzun süre koruyan ve daha az komplikasyonu olan aşılar geliştirilip bağışıklamada daha da başarılı olmak mümkün olacaktır. Diğer taraftan aşılama programlarında arayışlar sürmektedir. Bu arayışlar da aşı sonrası bağışıklığın daha uzun sürmesini sağlamaya yöneliktir.

Bu derlemede Dünya'da ve Türkiye'de önemli bir sorun olan kızamık hastalığına karşı bağışıklamadaki bu gelişmelerin ve tartışmanın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

KIZAMIK VİRUSU VE KIZAMIK AŞISI

Kızamık etkeni Paramyxovirus ailesinden, morbillivirus subgrubuna ait 100-250 nm çapında pleomorfik küresel görünümde bir RNA virusudur.

Virusun hayvan rezervuarı ve vektörü yoktur. Bir antijenik tipi vardır. Prodromal dönem esnasında ve döküntünün ortaya çıkmasından sonra kısa bir süre nasolaringeal sekresyonlardan, kandan ve idrardan virus izole edilebilir.

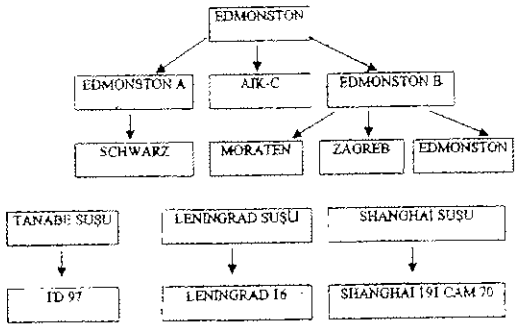
Virus çok labildir. Isı, ultraviyole, eter ve kloroform gibi lipid solventlerle ve ileri derecedeki asit (pH<5) ve alkali (pH>10) ile inaktive edilebilir. Oda sıcaklığında en az 34 saat aktif olarak kalır.

Kızamık virusunun indüklediği immün yanıt çeşitli yöntemlerle ölçülebilirse de, kızamıkta oluşan immün reaksiyon oldukça karmaşıktır. Hem hücresel, hem de humoral yanıt oluşur. T hücre yanıtı genellikle inleksiyonu izleyen bir

[1]Gazi Üniv Tıp Fak Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara
Geliş tarihi 14.12 1998 Kabul edilis tarihi : 06.07 1999
Yazışma Adresi Dr Seçil ÖZKAN, Gazi Üniv. Tıp Fak. Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara

kaç ay içinde saptanabilir düzeyin altına düştüğünden, immün duruma ilişkin güvenilir bilgi vermez. B hücre yanıtında ortaya çıkan antikorlar IgA, IgM ve IgG sınıfındandır, fakat Ig M de serumda kısa bir süre için bulunur. Ig A'nın da koruyucu açıdan hayati önemi olmadığı anlaşılmıştır. Pasif korunma IgG tarafından sağlanır. Anneden geçen antikorlar da bu sınıftandır ve kızamığa karşı pasif korunmada maternal IgG önemli rol oynar (5,6).

Kızamık virusu ilk kez 1954 yılında Enders ve Peebles tarafından doku kültürlerinde üretilmiştir. Bu suş Edmonston suşu olarak adlandırılmış ve tüm dünyada halen kullanılan aşıların geliştirilmesinde kullanılmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Kızamık aşı suşlarının gelişimi

Bu suştan başlangıçta iki kızamık aşısı geliştirilmiş ve ABD'de kullanılmaya başlanmıştır. Bu aşılardan birisi primer böbrek hücrelerinde ve insan amniyon hücrelerinde pasajdan sonra civciv embriyo hücrelerine adapte edilerek attenüasyonu sağlanan canlı Edmonston-B a[illegible] diğeri de aynı virusun formaldehit ile inak[illegible]yonu ile hazırlanan ölü kızamık aşısıdır. Edmonston-B aşısının yan etkilerinin fazla olması nedeniyle IgG preparatları ile birlikte yapılması önerilmiştir. Her iki aşının da indüklediği immünite yetersiz ve kısa süreli bulunmuştur. Ayrıca ölü kızamık aşısının yapılmasından sonra atipik kızamık sendromunun ortaya çıkması nedeniyle ölü kızamık aşısı 1967 yılından sonra terkedilmiştir (7).

Edmonston-B suşunun civciv embriyo hücrelerinde mültiple pasajlarla daha fazla attenüasyonu ile 1968 yılında Moraten suşu. Edmonston-A suşunun daha fazla attenüasyonu ile de 1965 yılında Schwarz suşu üretilmiştir(7). Daha sonraları Edmonston suşunun civciv embriyo hücrelerinde attenüasyonu ile AIK-C aşısı, Edmonston-B suşunun insan diploid hücrelerinde attenüasyonu ile de Yugoslavya'da Edmonston Zagreb aşısı üretilmiştir. Bunların dışında çeşitli ülkelerde izole edilen viruslardan Doğu Avrupa Ülkelerinde ve Çin'de kullanılan CAM-70, Leningrad-16 ve Shanghai-191 gibi aşılarda üretilmiştir.

Son dönemlerde elde edilen aşılar immünojenite bakımından karşılaştırıldığında, Moraten ve Schwarz aşıları aynı yaş grubuna uygulandığında benzer serokonversiyon oranları oluşturdukları tespit edilmiştir . Ancak yüksek titreli Edmonston-Zagreb aşısı 4-6. aylarda yapıldığında dokuz ayda yapılan Schwarz aşısına eşdeğer serokonversiyon sağladığı bulunmuştur (8,9). Ayrıca AIK-C aşısının küçük çocuklarda Schwarz aşısına göre daha fazla serokonversiyon oluşturduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir.

Kızamık aşısı için gerekli etkinlik ve stabilite DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından belirlenmiştir. Her bir doz aşı en az 1000 TCID 50 (doku kültürü için enfektif dozun %50 si) içermelidir.

Günümüzde Schwarz, Moraten, Edmonston-Zagreb suşlarından geliştirilmiş tekli ve kızamıkçık ve kabakulağı da içeren üçlü preparatları mevcuttur (10).

Kızamık aşısı ısı ve ışıktan kolayca etkilenerek inaktive olur. Aşı uygulamalarında primer aşı yetersizliğine yol açan en önemli sebeplerden biri soğuk zincire dikkat edilmeden hatalı olarak saklanması ve nakledilmesidir. Liyofilize edilen aşı 2-8 °C de saklandığında iki yıl, 20-25 °C de ortalama 7-10 gün stabil kalır. Liyofilize aşı steril distile su ile sulandırılarak 0.5 ml 'subcutan' ya da 'intramuskular' uygulanır. Sulandırılmış aşı 2-8°C de karanlıkta muhafaza edilmeli ve sekiz saat içinde kullanılmalıdır (11).

Kızamık Aşısının Diğer Aşılarla Kombine Ya da Simultane Kullanımı

Kızamık aşısının DBT,OPV, sarı humma, hepatit B aşılarıyla birlikte uygulandığında güvenliğinin ve serolojik etkinliğinin tek başına uygulanmasından farklı olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle , kontrendikasyon yoksa kızamık aşısı diğer aşılarla birlikte verilebilir. Kızamık aşısının DBT veya DBT-Polio ile karıştırılarak verilmesi durumunda karışım beş dakika içinde uygulanmalıdır (11,12). DBT-Polio ve MMR aşıları ise farklı bölgelerden aynı zamanda yapılabilir (13).

Kızamık, kabakulak ve kızamıkçığa karşı attenüe viral aşılar 1960'lı yılların sonlarında geliştirilmiştir. Bu üç aşının birlikte uygulanması ile aşı etkinlikleri değişmediği gibi maliyet yönünden de avantajlar sağlamıştır. MMR aşısı onikinci ay ve üstündeki çocuklarda önerilmektedir ve kabakulağa karşı %97.7, kızamıkçığa karşı %99.2 serokonversiyon sağladığı saptanmıştır. MMR aşısının kızamığa karşı serokonversiyonu değerlendirmek için yapılan araştırmalarda serokonversiyon hızı %90-98 arasında saptanmıştır (14–18). Bu aşıda kızamık aşısı için Schwarz veya Moraten suşu, kızamıkçık için RA 27/3 suşu, kabakulak için ise Jeryl Lynn B veya Urabe AM 9 suşları kullanılmaktadır (11). MMR aşısını 12 aydan küçük çocuklara önermeyenler olduğu gibi, uygulanabileceğini belirten çalışmalar da vardır (19,20).

MMR aşısının tüm toplumda uygulanmadığı durumda aşılanmamış çocuklarda kızamıkçık enfeksiyonu adölesan çağa kayarak, konjenital kızamıkçık vakalarını artıracağı düşünülmektedir. Bu nedenle MMR uygulayan pek çok ülkede yüksek aşılama oranlarına rağmen, doğurganlık çağına giren kızlar incelenerek seronegatif olanlar tekrar aşılanmaktadır. Bu durum gelişmekte olan ülkelerin kaynaklarını aşacağından (tek doz MMR aşısı 20.31 Dolar) %100 aşılama oranına yaklaşamayacak ve bunu devam ettiremeyecek ülkeler için DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) MMR aşısının çocukluk çağı aşı takvimine konulmasını önermemektedir (21,22).

Aşı Yetersizliği

Kızamık aşısı sonrası ortaya çıkacak yanıt düzeyini bağlı immün yanıtın gelişmesinin aşıya ait faktörler ve kişiye ait faktörler etkilemektedir. Kişiye ait faktörler olarak; yaş, kronik bir hastalık ya da malnutrisyon, immün yetmezlik ve diğer bilinmeyen nedenler sayılabilir. Aşıya ait faktörler ise; aşı antijeni ve suşu, aşı dozu, uygulanma şeklidir (11). Aşılamada soğuk zincir kurallarına uyulmaması da aşının etkinliğini kaybederek etkisiz olmasına neden olur. Aşı dağıtımını yönetecek insan ve aşıların depolanmasında ve ulaştırılmasında kullanılacak malzeme soğuk zincir sisteminin iki temel elemanını oluşturur (23).

Doğal kızamık enfeksiyonundan sonra oluşan bağışıklığın ömür boyu olduğu gösterilmiştir. Canlı kızamık aşısının oluşturduğu bağışıklığın da ömür boyu olacağı düşünülmekte iken 1980'li yıllardan sonra özellikle ABD başta olmak üzere dünyada aşılı çocuklarda kızamık salgınlarının ortaya çıkması aşı yetersizliği kavramını gündeme getirmiştir.

Primer aşı yetersizliği, aşının yapılmasından sonra immün yanıtın oluşmamasıdır ve genellikle %2-10 düzeyinde görülmektedir. En önemli sebepleri; maternal antikorların nötralizan etkisi, aşının yapımı ve saklanmasındaki teknik hatalar, aşı beraberinde immünglobulin kullanılmasıdır. Yenidoğan bebeklerin çoğu anneden transplasental yolla geçen kızamık IgG antikorlarına sahiptir. Bu antikorların varlığı farklı toplumlarda değişik yaşlara kadar devam etmekte ve aşının etkinliğini azaltmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda görülen sık enfeksiyon ve malnutrisyon gibi sebeplerle maternal antikorlar daha erken yaşta kaybedilmektedir. Gelişmiş ülkelerde ise aşılı annelerin bebeklerinde (aşı ile kazanılan antikorlar olduğundan) doğumda daha düşük seviyede antikor olmakta, fakat maternal antikorlar daha az enfeksiyon geçirmeleri nedeniyle kullanılmadığından, geç kaybedilmektedir .

Aşıdan sonra serokonversiyon geliştiği bilinen şahıslarda kızamık hastalığının görülmesi **sekonder aşı yetersizliği** kavramını gündeme

getirmiştir. Bu durum aşıya bağlı immünitenin azalması veya kaybolması ile açıklanmıştır (24-28). Sekonder aşı yetersizliği oranı Çin'de %2, Kanada'da %5 olarak bildirilmiştir (29). Doğal virusa maruz kalmanın beklenmediği toplumlarda antikorların daha hızlı azaldığı, açık toplumlarda yaşayan ve doğal virus ile karşılaşma ihtimali fazla olan aşılı şahıslarda ise yüksek antikor titrelerinin çok uzun yıllar sürdüğü gösterilmiştir. Son yıllarda kızamık salgınları esnasında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda daha önce aşılanmış öğrencilerde hastalığa yakalanma riskinin, primer aşı yetersizliği için öngörülen oranlarla uyumlu olduğu bulunmuştur (11,21, 30).

Aşı yetersizliği nedeniyle 1989 yılında AAP (American Academy of Pediatrics) ve ACIP (The Advisory Committee on Immünization Practices of the CDCP) rutin iki doz aşı yapılmasını önermiştir. İlk Doz 15. ayda yapılırken , ikinci doz ACIP tarafından primer aşı yetersizliğini engellemek amacıyla 4-6 yaşlar arasında, AAP tarafından ise hem primer hem de sekonder aşı yetersizliği gözönüne alınarak 11-12 yaşlar arasında yapılması önerilmiştir (31,32).

DÜNYA'DA KIZAMIK AŞI PROGRAMLARI VE UYGULAMALARI

Kızamık aşısı ABD'de kontrendikasyonu olmayan tüm şahıslara önerilmektedir. 1957 yılından önce doğanlar, doğal olarak hastalık geçirmiş kabul edilmekte ve aşılamaya alınmamaktadır. ABD'de kızamık aşısı için önerilen yaş, hastalığın kontrolünün sağlanması ve artan yaşla etkinliğinin azaldığının gösterilmesi ile bir kaç kez değiştirilmiştir. Kızamık aşısı 1963 yılında dokuz aylık çocuklara tek doz olarak uygulanmaya başlanmıştır. Dokuz aylıkken aşı yapılan çocuklarda kızamık enfeksiyonun rapor edilmesi ve düşük koruyuculuk sağladığı düşüncesiyle 1965 yılında aşı yaşı 12. aya yükseltilmiştir. Aşı serokonversiyon oranının 15 aylık çocuklarda daha yüksek olduğunun bulunması ve ABD'de 15 aydan küçük çocuklarda enfeksiyon riskinin düşük olması nedeni ile 1976 yılında aşı uygulanma yaşı 15 ay olarak belirlenmiştir.

Kızamık aşısının kullanıma girmesi ile kızamık olgularında %98 oranında azalma görülmüştür. Ancak 1986 yılından itibaren hemen her yıl özellikle aşı olmamış okul öncesi çocuklarda (beş yaş altında) ve aşılanma oranının yüksek olduğu okul çağı çocuklarında da kızamık vakalarının gözlenmesi ile Amerika Pediatri Akademisi ve Amerika Aşı Danışma Kurulu tarafından 1989 yılında aşının iki doz yapılması ile ilgili yeni protokoller önerilmiştir (31-34).

Rutin kızamık aşılaması çoğu Avrupa ülkesi ve Kanada'da da hayatın ikinci yılında önerilmekte ve çoğunda iki dozlu program uygulanmaktadır (21,35,36). Tablo 1 'de bazı gelişmiş ülkelerde kızamık aşısı uygulamaları sunulmuştur.

Tablo 1 . Bazı gelişmiş ülkelerde kızamık aşısı uygulamaları

Ülke	İlk Doz	İkinci Doz
ABD	15. ay	4-6 veya 11-12 yaş*
Bulgaristan	12. ay	4 yaş
Finlandiya	18. ay	6 yaş
Hollanda	14. ay	9 yaş
Norveç	18. ay	13 yaş
İsveç	18. ay	12 yaş

*Eyaletlere göre değişmektedir.

Afrika'da 1960'lı yıllarda dokuz aylık çocuklarda başlatılan kızamık aşı kampanyasında %90'ın üzerinde serokonversiyon oranı elde edilmiştir. Bununla birlikte kızamık vakalarının dokuz aydan küçük çocuklarda görülmesi ile, DSÖ aşı yaşının altıncı aya indirileceğini, ancak bu durumda bir yaşından sonra aşının tekrar edilmesi gerektiğini önermiştir (21). Buna neden olarakta altıncı ayda aşının koruyuculuğunun daha düşük olması belirtilmiştir.Aşının yapıldığı aya göre koruyuculuk düzeyi Tablo 2'de gösterilmiştir.

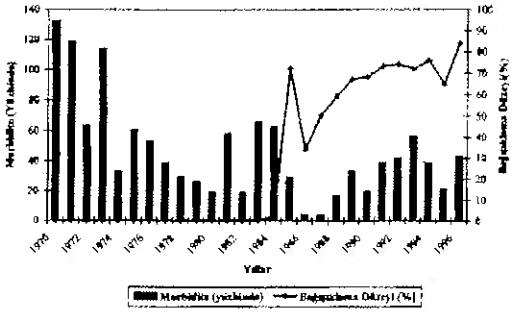
Tablo 2. Kızamık aşısının uygulandığı aya göre koruyuculuk düzeyleri

Aşının Yapıldığı Ay	Koruyuculuk (%)
6.Ayda	50
9.Ayda	90-95
12.Ayda	95-99
15.Ayda	100

Çeşitli çalışmalarda dördüncü veya altıncı ayda yüksek doz Edmonston-Zagreb aşısı uygulamasının, dokuzuncu ayda uygulanan standart doz Schwarz aşısıyla karşılaştırıldığında eşit veya daha yüksek oranda bağışıklık sağlaması önerilerde değişmeye yol açmıştır (21). DSÖ 1990 yılında kızamık aşısını altıncı ayda uygulayan ülkelere yüksek dozda Edmonston-Zagreb aşısını önermiştir.

TÜRKİYE'DE KIZAMIK AŞISI UYGULAMALARI

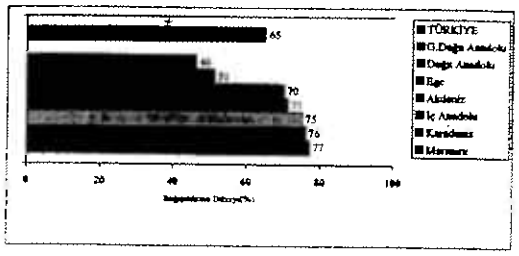
Türkiye'de kızamık aşısı uygulaması 1965 yılında kampanyalarla başlamıştır. 1985 yılında Ulusal Aşı Kampanyası kapsamında 6 ay-5 yaş arası çocukların %60-70'i aşılanmıştır. 1987 yılından itibaren ise DSÖ'nün gelişmekte olan ülkeler için önerdiği şekilde dokuzuncu ayda tek doz kızamık aşısı uygulanmaktadır. Türkiye'de bir yaş altı grupta kızamık aşısı yapılan çocuklar 1987 yılında %50 düzeyinde iken, 1996 da %84'e ulaşmıştır (37).



Şekil 2. Türkiye'de yıllara göre kızamık bağışıklama düzeyi ve morbiditesi

Şekil 2'de Türkiye'de yıllara göre kızamık bağışıklama düzeyi ve morbiditesi sunulmuştur (38).

Ülke genelinde kızamık hastalığına karşı bağışıklama hızı hastalık kontrolü için gerekli seviyeden düşük olmasının yanısıra , bölgeler ve iller arasında da büyük farklılıklar vardır (37,38). 1995 Yılı için bölgelere göre kızamık bağışıklaması Şekil 3'de sunulmaktadır.



Şekil 3. Türkiye'de bölgelere göre kızamık-bağışıklama düzeyleri (1995)

Şekil 3'de görüldüğü gibi, Marmara, Karadeniz, İç Anadolu, Akdeniz ve Ege Bölgelerinde, bağışıklama düzeyi Türkiye genelinden yüksektir, ancak hiçbir bölgede istenilen düzeylere ulaşılamamıştır.

Türkiye'de yapılan birkaç araştırmada dokuzuncu ayda tek doz kızamık aşısı yapılan çocukların 4-6 yaşa kadar seropozitivitelerinin devam ettiği saptanmıştır (39-44). Ayrıca aşılı toplumlarda oluşan kızamık salgınlarının da bu yaşlarda görülmesi de Türkiye'de ikinci doz aşılama gerekliliği ortaya koymuş ve rutin olarak aşılama şemasına alınmıştır. İlkokul birinci sınıflarda altı yaş) kızamık ikinci doz aşılaması yapılmaktadır. Ayrıca Üniversite hastanelerinde ve özel sağlık birimlerinde isteğe bağlı olarak 15. ayda kızamık-kabakulak-kızamıkçık aşısı uygulanmakta ve böylece daha önce dokuzuncu ayda kızamık aşısı yapılmış olan çocuklara altı yaşından önce yapılan ikinci doz kızamık aşısı gibi görülmekle birlikte, aşı ile oluşan serokonversiyonun değişik toplumlarda farklı olması nedeniyle, bu şekilde aşılanan çocukların ileri yaşlarda immünitesini değerlendirmek ve yaptığı etkiyi belirlemek gerekmektedir.

Primer ve sekonder aşı yetmezliğinin gelişmesinden dolayı kızamık aşısı uygulanan çocuklarda ikinci bir dozun gerekliliği literatürde ve bir çok ülkede kabul edilmiştir. Türkiye'de ikinci doz aşılamaya altı yaşta geçilmiştir. Bu aşılama şemasının etkinliğini değerlendirecek serolojik çalışmaların yapılması son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

1.Evans AS,ed. Viral İnfections of Humans, Epidemiology and Control, second ed. London, Plenium Medical Book Company, 1990: 397-418.
2.Aksakoğlu G, Ellidokuz H. Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş İlkeleri. İkinci Basım. İzmir, Açılım Yayıncılık, 1996;98-108.
3.Tuncer A, ed. Toplum Sağlığında İnfeksiyon Hastalıklarından Korunma.Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları,1991: 256-263.
4.Hinman AR, Orenstein WA, Bart KJ. Immunization. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. Principles and Practise of İnfectious Disease,3rd,ed. New York: Churchill Livingstone, 1990: 2320-2334.
5.Cutts FT: Immunological Basis for Immunization / Module 7.Measles Document. WHO/EPI/GEN.17.1993.
6.Griffin DE, Ward BJ, Jauregue E, Johnson RT, Vaisberg A: Natural killer cell activity during measles. Clin Exp Immunol. 1990;1:218-224 .
7.Markowitz LE, Orenstein WA. Measles vaccines. Pediatric Clinics of North America 1990; 37(3):603-625.
8.Garenne M, Leroy O, Beau JP, Sene I. Efficacy of measles vaccines after controlling for exposure. American Journal of Epidemiology 1993;138(3):182-195.
9. Kiepiela P, Coovadia HM, Loening WEK, Coward P, Botha G, Hugo J, Becker PJ. lack of Efficacy of the Standard Potency Edmonston-Zagreb Live, Attenuated Measles vaccine in African Infants. Bulletin of the World Health Organization 1991;69(2) : 221-227.
10. Ajjan N,ed (Türkay F,çeviri ed). Bağışıklama. İstanbul,1996.
11.Prebulid SR, Katz SL. Measles Vaccine.In:Plotkin SA, Mortimer EA ,eds.Vaccines. WB Saunders, 1988:1345-1350.
12.Srinivasan R, Maguire TR, Diamond SA, Schiller RP, Rothstein EP, Scklackman N, Hipp TJ, Souder RL, Bernier RH. Simultaneous administration of measles-mumps-rubella vaccine with booster doses of diphtheria-tetanus-pertussis and poliovirus vaccines. Pediatrics. 1988; 81(2) :237-246.
13.Kanra G. Aşılamada genel ilke ve öneriler I. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. 1995; 4(4):113-117.
14.Edees S, Pullan CR, Hull D. A randomised single blind trial of a combined mumps, measles, rubella vaccine to evaluate serological response and reactions in the UK Population. Public Health. 1991; 105: 91-97.
15. Cheah D, Lane CM, Passaris I. Measles vaccine efficacy study in a Canberra high school: a study following a measles outbreak. J Pediatr Child Health. 1993; 29:455-458.
16.Brunell PA, Weigle K, Murphy D, Shehab Z, Cobb E. Antibody response following measles-mumps-rubella vaccine under conditions of customary use. JAMA 1983; 250(11): 1409-1413.
17.Dunlop JM, RaiChoudhury K, Roberts JC, Bryett KA. An evaluation of measles, mumps, and rubella vaccine in a population of Yorkshire infants. The Society of Community Medicine. 1989; 24(4): 28-30.
18. Johnson H, Hillary IB, McQuoid G, Gilmer BA: MMR vaccination, measles epidemiology and sero-surveillance in the Republic of Ireland. Vaccine 1995; 13(6): 533-7.
19.Forleo-Neto E, Carvalho ES, Fuentes IC, Precivale MS, Forleo LH, Farhat CK. Seroconversion of a trivalent measles, mumps, rubella vaccine in children aged 9 and 15 months. Vaccine 1997;15(17-18): 1898-1901.
20.Lolekha S, Pongrithsukda V, Charoenpop D, Doencham S, Vasu W. Measles-mumps-rubella vaccine in 9- month old infants. First International Congress of Tropical Pediatrics. Bangkok, Thailand, 1987; 88.
21.Markowitz LE, Orenstein WA. Measles vaccines. Pediatric Clinics of North America . 1990; 37(3): 603-625.
22.Kanra G. Karma Aşılar.Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Eğitim Seminerleri-V, Sosyal Pediatri. Ankara, 1998: 15-19.
23.Dünya Sağlık Örgütü, T.C. Sağlık Bakanlığı, Genişletilmiş Bağışıklama Programı : Soğuk zincirin sevk ve idaresi, 1992.
24.Mathias RG, Meekison WG, Arcand TA, Schechter MT. The role of secondery vaccine failures in measles outbreaks, American Journal of Public Health 1989; 79(4): 475-478.
25.Struewing JP, Hyams KC, Tueller JE, Gray GC. The risk of measles, mumps, and varicella among young adults: a serosurvey of US navy and marine corps recruits. American Journal of Public Health 1993; 83(2): 1717-1720.
26.Hull HF, Montes JM, Hays PC, Lucero RL. Risk factors for measles vaccine failure among immunized students. Pediatrics 1985; 76(4): 518-523.
27.Hurie MB, Gennis MA, Hernandez LV, Dindzans VJ, Davis JP. Prevalence of hepatitis B markers and measles, mumps, and rubella antibodies among Jewish refugees from the former Soviet Union. JAMA 1995; 273(12):954-956.

28.Hutchins SS, Markowitz LE, Mead P, Mixon D, Sheline J, Greenberg N, Preblud SR, Orenstein WA, Hull HF. A school-based measles outbreak: the effect of a selective revaccination policy and risk factors for vaccine failure. American Journal of Epidemiology 1990;132(1):157-168.
29.Osterman JW, Melnychuk D. Revaccination of children school-based measles outbreaks: potential impact of a new policy recommendation. Can Med Assoc J 1992;146(6): 929-981.
30.Oliveira SA, Siqueira MM, Mann G.F, Costa AJ, Almedia MT, Stavola MS, Tomasini H, Nascimento JP. Measles antibody prevalence after mass immunization campaign in Niter'oi, State of Rio de Janeiro, Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1996; 38(5): 355-358.
31.Kanra G. Çocukluk çağında aşılamada yenilikler. Yeni Tıp Dergisi. 1993; 10(5):11-27.
32. Wood DL, Brunell PA. Measles control in the United States: problems of the past and challenges for the future. Clinical Microbiology Reviews. 1995; 8(2): 260-267.
33.Birkhead GS. Morse D.L. Novick LF. New York State's two-dose schedule for measles immunization. Public Health Reports 1991;106(3): 338-344.
34.Ginsberg GM, Tulchinsky TH. Costs and benefits of a second measles inoculation of children in Israel, the West Bank, and Gaza. Journal of Epidemiology and Community Health. 1990; 44:274-280.
35.WHO, World Health Report, 1998.
36. Davidkin I, Valle M: Vaccine-induced measles virus antibodies after two doses of combined measles, mumps and rubella vaccine: a 12-year follow-up in two cohorts. Vaccine Dec, 1998; 16(20): 2052-7.
37.T.C. Sağlık Bakanlığı, Unicef. Türkiye'de anne ve çocukların durum analizi. Ankara, 1996: 140-145.
38. T.C. Sağlık Bakanlığı. Aşı ve bulaşıcı hastalık kayıtlan,1985-1998.
39.Öktem F. Konya Bölgesindeki aşılı çocuklarda kızamık antikorlarının araştırılması. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. Konya, 1993.
40.Kuyucu N. Değişik yaş gruplarındaki çocuklarda kızamık aşısı immünitesinin araştırılması. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. Ankara, 1994.
41.Demirören M. Ankara'da 1-6 yaş grubunda incelenen 683 çocuğun kızamığa karşı bağışıklık durumu. Yayınlanmamış Doktora Tezi. Ankara, 1998.
42.Metintaş S, Akgün Y, Etiz S, Kalyoncu C, Işıklı B, Sarıboyacı M.A. Kızamık aşı etkinliği, IV. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Kongre Kitabı. Didim,1994:574-575.
43.Tanyer G, Dallar Y, Yılmaz N, Acar K, Artuk Ç, Serdaroğlu A, Adım F. Çocuklarda kızamık aşısı immünitesinin değerlendirilmesi. XXXIX. Milli Pediatri Kongresi , Kongre Kitabı. 1995: 43.
44.Özcan O, Köseoğlu V, Tanındı Ş, Dikici H, Baysallar M, Gün H. 2-14 yaş grubu çocuklarda kızamık serprevalansı ve seronegatif olguların aşı yanıtı. XXXIX. Milli Pediatri Kongresi Kongre Kitabı. 1995: 44.

Cilt 56, No 1, S : 51
Turk Hij Den Biol Derg 1999

DÜNYA LİTERATÜRLERİNDEN ÖZETLER / FOREIGN ABSTRACTS

BAŞLIK : Autoimmunity gene discovered
DERGİ ADI : Science NOW, 4 Nov 1997

OTOİMMÜNİTE GENİ BULUNDU

Bilim adamları, immün sistemin vücuda zarar verdiği bir tip hastalık olan otoimmün hastalıktan tek başına sorumlu genin ilk örneğini buldular. İnsan Genetiği Derneği (American Society for Human Genetics)'in Baltimore, Maryland'da yaptığı yıllık toplantıda 31 Ekim'de açıklanan buluşun otoimmünitenin bir çok formunun anlaşılmasına yardımcı olması bekleniyor. Bu formlar arasında, oldukça esrarengiz ve yaygın olan multipl skleroz ve romatoid artrit de bulunuyor.

Yeri saptanan gen, nadir görülen, telaffuzu zor bir hastalık; otoimmün poliendokrinopatı-kandidiyasıs-ektodermal distrofiye (APECED) ait. Bu hastalıkta, hastanın immün sistemi, pankreas, tiroid, paratiroid gibi hormon üreten organlara saldırıp onları nonfonksiyone duruma getirmektedir. APECED'li kişiler sıklıkla ağız ve diğer müköz membranları tutan kronik fungal infeksiyonlardan ve saç dökülmesinden yakınmaktadır. Çeşitli risk faktörlerinin eşlik ettiği diğer otoimmün hastalıkların tersine bu hastalığa yakalanmış ailelerde yapılan çalışmalar dikkate alındığında APECED'in bir tek gendeki mutasyon sonucu ortaya çıktığı saptandı.

Söz konusu gen için araştırma izole populasyonlar üzerinde nadir bulunan genetik hastalıkların sık çalışıldığı Finlandiya'da başlatıldı. Helsinki Ulusal Halk Sağlığı Enstitüsü'nden Leena Peltonen ve arkadaşları, 14 Finli ailede APECED hastası 23 kişi üzerinde çalıştılar. Peltonen'in grubu 21.kromozom üzerinde muhtemelen mutasyona uğramış genin bulunduğu bölgeyi lokalize ettı. Buluşun yayınlanmasından sonra, Peltonen'ın grubu, Max Planck Enstitüsü'nden Marie-Laure Yaspo ve grubuyla birlikte çalışmaya başladı. İkinci uluslararası çalışma grubunu oluşturan, Japonya'dan Nabuyoshi Shimuzu ,İsviçre'den Stylanus Antonarakis, Finlandiya'dan Kai Krohn gen avına başladılar.Yarış, iki grubun söz konusu bölgedeki aday genlerden hangisinin APECED mutasyonuna neden olduğunu araştırmalarıyla başladı.

Şimdilik yarış berabere sonuçlandı. Her iki taraf da sözkonusu geni bulduklarını yakın zamanda sonuçları yayınlayacaklarını açıkladı. Genin kodladığı proteinin işlevi bilinmiyor. Bununla birlikte, halen her iki grubun da sözcüleri genin 'zinc fingers' olarak adlandırılan protein yapılarını kodladığını, bunun da DNA çentiklerinin içine girmeyi sağladığını iddia ediyorlar. Bu da muhtemelen kodlanmış proteinin diğer genlerin çalışıp çalışmamasını sağladığını gösteriyor. Taraflar söz konusu genin ekspresyon yeri konusunda farklı düşünüyorlar.

Shimuzu'nun grubu genin sadece immün sistemin T hücrelerinin gelişmesi için önemli olan tüm bölgelerde, söz gelimi timus, lenf nodları, fetal böbrek hücrelerinde aktif olduğunu iddia ederken. Peltonen'in grubu geniş bir doku dağılımında mevcut olduğunu öne sürmekteler.

Buluş otoimmünite araştırmalarında çığır açtı. Hopkins Üniversitesi'nden kalıtsal özellikler konusunda yoğun bir veri tabanına sahip olan Victor McKusick otoimmün hastalıklar hakkında çok fazla bilgimiz olmadığını söylüyor.

Çevirı: **Dr. Metin ÖZSOY**

Cilt 56, No 1, S : 52
Türk Hij Den Biol Derg 1999

BAŞLIK : "Tomatophagia" and iron-deficiency anemia
YAZAR ADI : Marinella MA
DERGİ ADI : New England Journal of Medicine, 1999; Vol 341: 60-61

"TOMATOPHAGIA" VE DEMİR YETMEZLİĞİ ANEMİSİ

Olağandışı yiyeceklere veya besin olmayan maddelere duyulan aşırı yeme isteği olarak tanımlanan pika, demir eksikliği anemisi ile birlikte bulunabilir. Pagofaji veya aşırı buz yeme arzusu en yaygın görülen pika tipidir. Ancak, kül gibi maddelere de ilgi duyulabilir. Derginin 'Editöre Mektup' bölümünde, aşırı domates yeme isteği demir replasman tedavisinden sonra kaybolan bir hastanın olgu sunumu yapılmaktadır.

Osteoartrit ve gastroözefagal reflüsü olan 66 yaşındaki bayan hastanın dört haftalık halsizlik ve egzersiz dispnesi öyküsü vardır. Göğüs ağrısı, ortopne, noktürnal dispne, vajinal kanama, hematemez , melena veya hematokezya tanımlamamıştır. Daha önce çok iyi egzersiz toleransı olan ve hiçbir kardiyopulmoner rahatsızlığı bulunmayan hasta, son iki aylık dönemde şiddetli domates yeme arzusu olduğunu farkeder ve günde 6-t0 adet domates tüketir. Artrite bağlı ağrıları için her gün nonsteroidal antienflamatuvar almaktadır.

Fizik muayene bulguları, karotenemi dışında normaldir. Tam kan sayımında 5,3 g/dl hemoglobin, %t9 hematokrit, 450 000/mm^3 trombosit ve normal sayıda lökosit bulunur. Ortalama eritrosit hacmi 66 fl'dir ve periferik yaymada hipokromik mikrositer anemi saptanır. Kreatin, laktat dehidrogenaz, bilirübin ve haptoglobulin düzeyleri normaldir. Serum demir 8 g/dl (normal değer: 25-t70 g/dl) ve total demir bağlama kapasitesi 498 g/dl (normal değer: 200-450 g/dl)'dir. Endoskopide ülseratif özefajit ve mide antrumunda erozyon olduğu görülür.

Hastaya iki ünite eritrosit süspansiyonu verilir. Oral demir sülfat ve omeprazol tedavisi verilerek taburcu edilir. Nonsteroidal ilaç almama uyarısında bulunulur.

Yaklaşık iki hafta sonra hasta düzelir ve domates yeme isteği kaybolur. Tekrarlanan testlerde, hemoglobin t t,7 g/dl, hematokrit %36 ve ortalama eritrosit hacmi 78 fl olarak saptanır.

Pika , demir eksikliği anemisi olanların yaklaşık %58'inde görülür ve olguların büyük kısmında pagofaji olarak seyreder. Kil gibi besin olmayan maddelerin yenmesine özellikle çocuklarda rastlanabilir. Pika olarak ilgi duyulan besinler ise kereviz, havuç, yer fıstığı,çeşitli tohumlar, gevrek gibi hışırtılı ses çıkaran yiyeceklerdir.

Yazıya konu olan olgu, iki aydan fazla bir süre her gün çok miktarda domates tüketmiştir ve sonucunda karotenemi gelişmiştir. Uzun süreli demir tedavisinden sonra domates yeme isteği kaybolmuştur. Sonuç olarak, aşırı domates yeme öyküsü veya karotenemi fizik bulgusu olan hastalarda demir yetmezliği anemisi de akla gelmelidir.

Çeviri: Dr. Tülay YALÇINKAYA

Cilt 56, No 1, S : 53
Türk Hij Den Biol Derg 1999

BAŞLIK : **Effeckt of weight loss on bone mineral content and bone mineral density in obese women**
YAZARLAR : **Marta D Van Loan, Herman L Johnson, Teresa Barbieri**
DERGİ ADI : **American Journal 06 Clinical Nutrition 1998; 67 : 734-8**

AŞIRI ŞİŞMAN KADINLARDA, KİLO KAYBININ KEMİK MİNERAL İÇERİĞİ VE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÜZERİNE ETKİSİ

Kilo kaybı sırasında vücut kompozisyonundaki değişimlerle ilgili çalışmalarda, kemik mineral bileşenine (KMB) göre kemik mineral yoğunluğundaki (KMY) değişimlerde birbiriyle çatışan sonuçlar elde edildi. Bu çalışmada kilo kaybı sırasındaki değişimler için KMB ve KMY incelendi. 14 kadın, 15 haftalık bir kilo kaybı programına yazıldı. Toplam vücut ölcümleri, çift enerji x-ray absorbsiyometri ile alt sınırda (TI), kilo kaybının orta noktasında (T2) ve kilo kaybının son noktasında (T3) yapıldı. Vücut ağırlığı, 15 hafta boyunca 89,7 ±3,6 kg. gibi bir yükseklikten 74,1 ±3,2 Kg.a kadar azalarak önemli ölçüde değişti. Yağsız kütle başlangıçta azaldı. (T1 de; 47,8 ±1,7 kg. T2 de; 45,7 ±1,4 kg. ve T3 de; 46,0 ±1,5 kg.), daha sonra stabil hale geldi. Yağ kütlesi, çalışılan sürede, önemli ölçüde değişti. (T1 de; 39,2 kg., T2 de; 32,4kg ve T3 de; 29,3 kg.). Çalışma süresince KMB ölçümlerinde veya kemik yüzölçümlerinde (KY) önemli değişmeler gözlenmedi. Bununla beraber KMY, alt sınırdan önemli ölçüde azalma gösterdi . (T1 de; 1,217 g/cm^2, T2 de; 1,197 g/cm^2 ve T3 de; 1,200 g/cm2). KMB kaybı olmaksızın KMY önemli ölçüde azalırken, KMB ve KY' daki değişimlerde zıt yönlerde idi. Bu sonuçlar kilo kaybıyla vücut ağırlığı ve kompozisyonu değişirken, KMY da gözlenen değişimlerin aletlerdeki hassasiyetin eksikliğinden doğan bir sonuç olabileceğini ve KMY da fizyolojik bir değişim olmadığını akla getirdi. Kilo kaybının KMB,KY ve KMY üzerindeki etkilerini saptayabilmek için daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çevirl : Dr. Tülln ÇELİK

Cilt 56, No 1, S :54
Türk Hij Den Biol Derg 1999

BAŞLIK : **Saccharin: Still potentially dangerous**
DERGİ ADI : **Science NOW,3 Nov 1997**

SAKKARİN: HALA POTANSİEL TEHLİKE

Sağlık için tehlikeli olmaktan neredeyse muaf tutulduktan sonra yapay tatlandırıcı sakkarin devletin olası insan kanserojenleri listesinde kalacak. 31 Ekim 1997'de Amerikan Ulusal Toksikoloji Programı için yapılan panelde, 1981'den beri olası insan karsinojeni' olarak kabul edilen bu kimyasalın karsinojenler listesine alınması önerilmiştir.

1970'lerde yapılan çalışmalarda erkek sıçanlarda mesane tümörlerine yol açabileceğinin gösterilmesi, sakkarinin muhtemel karsinojen olarak kabul edilmesine neden olmuştur. Anacak endüstri grupları ve bazı bilim adamları, sıçanlara binlerce kutu diyet sodaya eşdeğer sakkarin verildiğini ve yapay tatlandırıcı tüketen insanlarda kanser gelişme riskinin bulunmadığına dair yayınları öne sürerek, bu çalışmaların güvenirliliğini sorgulamışlardır. Bununla birlikte, mesane kanseri gelişiminin sadece sıçanlara özgü üriner sistem koşullarından kaynaklandığını düşündüren yeni çalışmalar, sakkarinin liste dışına alınmasına yol açmıştır.

Fakat Ulusal Toksikoloji Programı Panelinde 4'e 3 sonuçlanan bir oylamanın ardından sakkarinin karsinojenler listesine alınmasına karar verilmiştir. Panele katılanlar, epidemiyolojik çalışmalarda sakkarin kullanan bazı gruplarda mesane kanseri sıkkının artmış olduğununun görülmesi ve ayrıca, sıçan deneylerinin bir kısmında verilen tatlandırıcı dozunun 1970'lerde söylendiği kadar yüksek olmadığının anlaşılması bu kararın alınmasında etkin olmuştur.

Çeviri: **Dr. Hülya ALTINYOLLAR**