

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
REFİK SAYDAM HIFZISSIHHA MERKEZİ
BAŞKANLIĞI**

TÜRK HIJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

**Cilt : 54. No :1-2
(1997)**

ISSN 0377 - 9777

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

**TÜRK HIJ.DEN.BİYOL.DERG.
VOL : 54 No : 1-2
(1997)**

TÜRK HIJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

Sahibi : Refik Saydam Hifzıssıhha Merkezi Başkanlığı adına
Başkan : Uzm.Dr.Erol AFŞİN

YAYIN KURULU

Uzm.Dr. Efsun AKBAŞ
Mik.Uzm.Dr.Cahit BABÜR
Uzm.Dr.Hülya ALTINYOLLAR
Uzm.Dr.Tülay YALÇINKAYA
Dr.Kimy.Tülin ÇELİK

Teknik Yönetmen Nevzat IŞIK

Dizgi Sabit YILDIRM

ISSUED BY
PUBLIE PAR
HERAUSGEGEBEN VOM

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

Senede iki defa çıkar
The Bulletin is issued twice a year
Revue paraissent deux fois par an
Die Zeitschrift erscheint zweimal Jaehrlich

TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ YENİ YAZIM KURALLARI

1. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, epidemiyoloji, mikrobiyoloji, immunoloji, farmakoloji, toksikoloji, patoloji, fizyopatoloji, entomoloji, biyokimya, çevre, gıda ve bunun gibi halk sağlığı dalları ile ilgili alanlardaki orijinal makale, derleme, olgu bildirimleri, bilim haberlerini, bilimsel kitap ve dergilerin tanıtma yazılarını, uluslararası dergilerden makale özellerini yayımlar.
2. Dergi altı ayda bir çıkar ve iki sayıda bir cilt tamamlanır.
3. Dergide daha önce başka yerde yayınlanmamış ve "Dergi Yayın Kurulu ve Yazı İnceleme Kurulu"na uygun görülen yazılar yayımlanır. Bu Kurulların, yazının mesajını değiştirmeyen her türlü düzeltme ve kısaltmaları yapma yetkisi vardır.
4. Yazıların her türlü sorumluluğu yazarlarına aittir.
5. Yazılar Türkçe ve İngilizce olabilir. Türkçe yazıların "Türk Dil Kurumu, Türkçe Sözlük ve Yeni Yazım Klavuzu"na uygun olması gereklidir.
6. Makalelerin tamamı; metin, şekil, tablo ve fotoğraflar dahil 15, derlemeler 20, olgu bildirimleri beş, "editöre mektup" bölümü iki daktilo sayfasını geçmemelidir.
7. Metinler; tamamı üç nüsha olarak, Uluslararası Tıbbi Dergi Editörleri Kurulu'nun "Biyomedikal Dergilere Teslim Edilecek Metinlerde Aranılan Ortak Özellikler" başlıklı bildirisinde tanımlanan kurallara uygun olarak hazırlanmalı ve gönderilmelidir (söz konusu bildiri *British Medical Journal* 1988;296:401-404 veya *Annals of Internal Medicine* 1988; 108:258-65 veya Türkçe olarak *Literatür* 1989; 9(58):165-70 sayılarından temin edilebilir). Buna göre:

a) Metinler; ISOA4 (212x297 mm) formuna uygun kağıtlara, başlık sayfası, özet, ana metin, teşekkür, kaynaklar, tablo ve şekillerin alt yazıları da dahil olmak üzere tamamı iki satır aralıkla, kağıdın üstünden ve soldan 3.5 cm, sağdan 2 cm boşluk bırakılarak, bilgisayar ile Times 12 pt font kullanılarak yazılmalıdır.

b) Kağıtların yalnız bir yüzü kullanılmalı, metinler mürekkep püskürtmeli veya lazer yazıcı ile yazdırılmış olmalıdır.

c) Metnin her bölümü, aşağıdaki sıraya uyularak yeni bir sayıyla başlamalıdır: Başlık Sayfası, Özet (Türkçe ve İngilizce), Ana Metin, Teşekkür (varsa), Kaynaklar, Tablolar, Şekiller, Resimler.

Başlık Sayfası: Metine uygun kısa ve açık iladeli başlık bu sayfaya yazılmalı, altına ünvan belirtmeksizin yazar ad ve soyadları konmalıdır. Yazar soyadları büyük harfle yazılıp ünvan konacak farklı sayıda yıldız işaretleri ile çalıştıkları kurum adresleri sayfa'nın en altında belirtilmeli, yazarların sorumluluğu yazarın adı ve adresi ayrıca belirtilmelidir. Yazı bir bilimsel toplantıda tebliğ edilmişse bu sayfa yazar isimlerinden sonra belirtilmelidir. Sayfa'nın alt kısmında dizgide kullanılacak olan Kısa Başlık yazılmalıdır.

Özet sayfası: Türkçe ve İngilizce özetler her biri 150 kelimeyi aşmayan, çalışmanın amacını, kullanılan metodu, başlıca bulguları ve varılan sonuçları kısaca açıklayıcı nitelikte olmalıdır. İngilizce özet İngilizce başlık taşınmalıdır. Anahtar sözcükler (Türkçe ve İngilizce olarak) özetlerin hemen altına yazılmalı ve boşluk 3-10 sözcük arasında olmalı ve *Index Medicus'un Medical Subject Headings'de (MeSH)* yer alan terimler kullanılmalıdır.

Ana Metin: Orijinal makalelerde Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma ve Sonuç kısımlarını içermelidir. Ana metnin kurgulanmasında Uluslararası Tıbbi Dergi Editörleri Kurulunun "Biyomedikal Dergilere Teslim Edilecek Metinlerde Aranılan Ortak Özellikler" başlıklı bildirisinden yararlanılmalıdır.

Metin içinde kullanılan Latince mikroorganizma adlarının altı italik basılmalarını sağlamak amacıyla çizilmelidir. İlk kullanıldığında tam olarak yazılan mikroorganizma adı daha sonraki kullanımlarında cins adının ilk harfi yazılarak kısaltılmalıdır. *Pseudomonas aeruginosa*
P. aeruginosa gibi.

Kısaltmaları aynı olacak adlar (*Entamoeba coli* ve *Escherichia coli* gibi) aynı yazıda geçtiğinde metin boyunca kısaltılmadan kullanılmalıdır. Yazıda sadece cins adı geçen cümlelerde stafilokok, streptokok gibi Türkçeye yerleşmiş cins adları Türkçe olarak yazılabilir.

Yanında birim gösterilmeyen ondan küçük sayıları yazı ile yazılmalı, rakam ile yazılan sayılara lakıllar kesme işareti ile eklenmelidir: beş olgu, ölçülerin 26'cı gibi.

Boyarına yöntemi olan Gram büyük harfle yazılarak "Gram (+)" yerine "Gram negatif" yazılmalıdır. Basıl yerine "bakteri" veya "çömlek" kelimeleri kullanılmalıdır. Cümlelere zorunluluk olmadıkça rakamlarla gösterilen sayılara başlanmalıdır. Yazılar bir zorunluluk olmadıkça "miş geçmiş" edilgen ku ile yazılmalıdır, bulunmuştur gözlemlenmiştir gibi.

Kaynaklar: Kaynaklara ana metinde ilk geçtiği sıraya göre ard arda numara verilmeli ve kaynak numaraları ayraç arasında Arap rakamlarıyla belirtilmelidir (tablolarda veya şekil açıklamalarında geçen kaynaklara o tablo veya şekil içinde ilk kez tanıtılmasıyla belirlenen sıraya uygun olarak numara verilmelidir). Metinde kaynak verirken yazar adı kullanılıyorsa kaynak numarası yazar adının yanına yazılmalıdır. *Index Medicus* ta US National Library of Medicine'in kataloğu düzenli olarak aşağıdaki örneklerin sili kullanılması, noktalama işaretleri, büyük harfler, Dergi ve cilt numarası buna göre düzenlenmelidir. Dergi adları için *Index Medicus'un* Üçüncü sayısında her yıl yayımlanan *List of Journals Indexed in Index Medicus* ile başvurulmalıdır. Özetlere kaynak olarak kullanılmamasından kaçınılmalıdır.

Dergi Yayın Kurulu

Yazıların her türlü sorumluluğu yazarlarına aittir. Yazıların yayınına ilişkin her türlü soru ve bildirimler için yazı işleri bölümüne başvurulmalıdır.

Yeni DR, Lee JH, Wiley RJ, Ueno H, R. *Electrostatic charge control of particles in the workplace* J Occup Hygiene 1998; 1(1): 1-10

II-Yazarı Ekip Olan

The Royal Marsden Hospital Bone-Marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone-marrow graft without preconditioning in post-hepatic marrow aplasia. *Lancet* 1977; 2: 242-4

III-Yazarı Verilmemiş

Anonymous. Colic drinking and cancer of the pancreas [Editorial]. *Br Med J* 1981; 293: 628

IV-Dergi Eki

Maslin AR. Neuropathy of diabetic neurogenic bladder. *Ann Intern Med* 1960; 92(2 Pt 2): 316-6

Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: demonstration of splenic activity by bone marrow scan. [Abstract]. *Blood* 1978; 51 (Suppl 1): 26a.

Kıtaplar ve Diğer Monografilerden Örnekler

V-Kişi Olarak Yazar(lar)

Elsin HN. Immunology, an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974. 406.

VI-Editör, Düzenleyen, Başkan Şeklindeki Yazarlar

Dausel J, Colombani J, eds. Histocompatibility testing 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973. 12-8

VII-Bir Kitabın Bölümü

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.

VIII-Yayımlanmış Toplantı Bildirisi

DuPont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with an unrelated MLC compatible donor. In: Wright WJ, Smith P, eds. Proceedings of the third annual meeting of the International Society for Experimental Hematology. Houston: International Society for Experimental Hematology, 1974: 44-6.

Tablo, şekil ve grafikler: Her tablo başlık ve dipnotlarıyla birlikte aynı bir sayfaya çift aralıklı olarak yazılmalı. Üst ve alt çizgiler ve gerektiğinde ara sütun çizgileri içermeli. Arap rakamları ile numaralanmalı ve tablo başlığı tablo üst çizgisinin üzerine sol kenardan başlanarak yazılmalıdır. Açıklayıcı bilgiye başlıkta değil dipnota yer verilmeli, uygun kısaltmalar ve semboller (C, T, F, gibi) kullanılmalıdır.

Tablo 1: İzole edilen bakterilerin ... gibi. Tablo içinde mikroorganizma adları cins ismi kısaltılmış olarak yazılmalıdır.

Şekil, grafik ve kimyasal formüller çini mürekkebi ile aydınlatılmış kağıda, beyaz kuşe kağıda çizilmeli veya fotokopi olarak hazırlanmalıdır. Fotoğraflar maksimum 127x173 mm boyutlarında, kaliteli, parlak kağıda basılmış olmalıdır. Şekil, grafik ve fotoğrafların arkasına yumuşak bir karton kalemiyle yazar adı, makale başlığı ve şekil numarası yazılıp aynı bir zarf içinde yazıya eklenmelidir.

Şekil ve fotoğraflar altı yazılır. Şekil 1: ... diye numaralanıp sıralanmalıdır.

Kısaltmalar ve Semboller: Yalnız standard kısaltmalar kullanılmalıdır (MİC, MBC, DNA, RNA, C₂C, Wt-O, ckt, mm, iv, ml, gibi). Başlık ve özellikle kısaltma yapılmamalıdır.

8. Metinler, dergiye teslim edildiği için tamamı kalın bir zarf içinde, bir üst yazı ile gönderilmelidir ve aşağıdaki hususlara dikkat edilmelidir:
 - a) İlişikteki **üst yazıda telif hakkını Dergiye bırakıldığı** açıklanmalı ve metnin tüm yazılarına okunduğunu ve onaylandığını belirten bir lümce bulunmalıdır.
 - b) Metinde yayımlanmasında vazgeçilebilecek bir tablo vb. gibi bir ek bölüm varsa yazar gönderdiği üst yazıda editörleri gerektiğinde bu bölümü yazıdan çıkarma ayrıcalığını tanıyabilir.
9. Yazarlar teslim ettikleri yazının bir kopyasını saklamalıdır.
10. Metinler; *Dergide* yayımlanmak üzere kabul edildiğinde Yayın Kurulu, metnin en son şeklini basılmış bir nüshası ile birlikte, dışkete Macintosh veya IBM uyumlu bir bilgisayarda MS Word 2.0 veya 6.0'da kaydedilmiş olarak gönderilmelidir.
11. Yazılar aşağıdaki adrese gönderilmeli veya elden teslim edilmelidir.

Relik Saydam Hızlısıhha Mık.Başk.
Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi
Yayın ve Dokümantasyon Müdürlüğü
06100 Sıhhiye/ANKARA

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY NEW WRITING RULES

1. The aim of Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology is to publish original articles, reviews, case reports, scientific notes, introductory papers concerning a new scientific book or journal and summary articles from international journals on epidemiology, microbiology, immunology, pathology, physiopathology, entomology, parasitology and public health.
2. The Bulletin is issued once every six months and each volume consists two number of the Bulletin.
3. All manuscripts submitted to the Bulletin must be submitted only to the Bulletin, they had have been published elsewhere and Editorial Board has right to make any modification in manuscript.
4. All statements in, or omissions from published manuscripts are the responsibility of the authors.
5. Manuscript may be in Turkish or English. Turkish manuscripts should be in accordance with the rules of Turkish Dictionary and New Writing Rules by Turk Dil Kurumu (Turkish Language Institute).
6. Page limits of manuscripts should be as follows:
For articles including illustrations, tables, photographs should not exceed 15 typed written pages, for reviews it should be 20 pages, letter reports it should be five pages and letter to the editor should not exceed six pages.
7. Manuscripts should be prepared and sent with three copies and in accordance with the guidance given in the "Uniform requirements for the submission of manuscripts to biomedical journals" by the International Committee of Medical Journal Editors". Accordingly,

a) type the manuscripts on white paper, ISO A4 (210x297 mm), use double spacing throughout, including title page, abstract, text, acknowledgments, references, tables and legends for illustration with 3.5 cm margin in the upper left hand and 2 cm margin in the lower right hand. Use computer and Times 12 pt font.

b) type only on one side of the paper and use ink-jet laser printer.

c) begin each of the following sections on separate page: title page, abstract, Turkish and English key words, text, acknowledgments, references, tables, illustrations.

Title page: It should carry the title of the article which should be concise and informative. Indent only last name and the last name of each author to below the title. Last names of each author should be typed with capital letter and only address or institutions should be mentioned at the foot of the title page as an expression of respect over the last names. National address of author responsible for correspondence about manuscript should be specified as well. When the manuscript was presented before at a scientific meeting, this should have been mentioned after the authors' names in the first page.

Abstract: Turkish and English abstracts should be of no more than 160 words and state the purpose of the study, main findings and the principal conclusion. English abstract should be carry an English heading. Three to 10 key words (English and Turkish) should be provided below the abstract and terms into the medical subject headings (MeSH) for Index Medicus should be used.

Text: The text of original articles should have sections with headings: Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion. For the text formal authors should consult the guidance given in the "Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals" by the International Committee of Medical Journal Editors". Latin names of microorganisms should be underlined in order to italicize them. Name of microorganism should be abbreviated to the first letter of its genus name when repeating (e.g. *Pseudomonas aeruginosa* → *P. aeruginosa*). Numerical expressions less than 10 should be given in written form.

Avoid abbreviating the genus names in the text throughout of which abbreviations are the same when using them in the same text, e.g. *Entamoeba coli* and *Escherichia coli*. Genus names, such as streptococci, streptococcus that are commonly used in Turkish may be written in Turkish. When using term Gram staining, it should be written "Gram negative" instead of "Gram (-)", and "bacteria" or "rod" should be used instead of "bacillus".

References: Number references consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. Identify references in text, tables, and legends by Arabic numerals within parenthesis (e.g. Reference 1) and only in tables or legends figures should be numbered in accordance with a sequence established by the first identifier in the text of the particular table or illustration. When giving reference with author's name, reference number should be written next to the author's name.

Use the style of the examples below, which are based on the formats used by the U.S. National Library of Medicine in Index Medicus. For the title of journals it should be consulted List of Journal Indexed in Index Medicus, published annually as a list in the January issue of Index Medicus. Try to avoid using abstracts as references.

Examples of correct forms of references are given below

Journals

- I. Standard Journal Article-List all authors when six or less, when seven or more, list only last three and add et al.
Yon CH, Le KY, Chey RT, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79:911-4.
- II. Corporate Author
The Royal Marsden Hospital Bone-Marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone-marrow graft without preconditioning in post hepatitis marrow aplasia. *Lancet* 1977; 2:242-4.
- III. No Author Given

Anonymous. Coffee drinking and cancer of the pancreas [Editorial]. *Br Med J* 1981, 283:628.

IV. *Journal Supplement*

Mastri AR. Neuropathy of diabetic neurogenic bladder. *Ann Intern Med* 1980;92(2 Pt 2):316-8.
Frumkin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: demonstration of splenic activity by bone marrow scan [abstract]. *Blood* 1979; 54 (Suppl 1):26a.

Books and other monographs

V. *Personal Author(s)*

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974:406.

VI. *Editor, Compiler, Chairman as Author*

Deusset J, Colombani J, eds. Histocompatibility testing 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

VII. *Chapter in a Book*

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.

VIII. *Published Proceeding Paper*

DuPont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with an unrelated MLC compatible donor. In: White HJ, Smith R, eds. Proceedings of the third annual meeting of the International Society for Experimental Hematology. Houston: International Society for Experimental Hematology, 1974:44-6.

Tables, Illustrations and Graphics: Type each table double spaced on a separate sheet with Arabic numbers including its footnotes and headings. Title of table should be written over the line above the table starting on the left side. Place explanatory matter in footnotes, not in the headings, and use appropriate abbreviations and symbols. Genus names of microorganism in tables should be abbreviated. Drawings and chemical formulas should be made with India ink on tracing paper, glossy paper or alternatively, they may be photocopied. Photographs should be glossy prints with 127x173 mm. Each figure should have a label posted on its back indicating the number of the figure, author name and the title of the article. Legends should be numbered such as Figure 1: . . .

Abbreviations and Symbols: Use only standard abbreviations, e.g. MIC, MBC, DNA, RNA, CDC, WHO, cm, mm, i.v., ml. Avoid abbreviations in the title and abstract.

8. Manuscripts should be submitted in a heavy paper envelope with a covering letter. The following should be taken into consideration.

Enclosed covering letter must include a statement that the Bulletin reserves copyright and the manuscript has been read and approved by all authors.

Authors may state in the covering letter that they may reserve the editors the right to omit, if necessary, any supplementary part from the text, such as tables.

9. Authors should keep one copy of the manuscript.

10. Manuscripts, when they are accepted to publish in the Bulletin, should be submitted to the Editorial Board together with a revised printed copy recorded MS Word 2.0 or 6.0 in Macintosh or IBM computer.

11. Manuscripts should be sent to the address below or delivered by hand

Rek Saydam Hızısıstira Mrk.paşk
Fak Hıyık ve Deneysel Biyoloji Bölümü
Sayın Dokümantasyon Müdürlüğü
Nispetiye Sırtı ANKARA

İÇİNDEKİLER

1-	Davut ALPTEKİN, Adil ALLAHVERDİYEV, Sehla ALİYEVA Plasmodium Falciparum' Kriyoprezervasyonu	1-4
2-	İlknur KALELİ, Nermin ÖZEN, Mustafa ŞENGÜL, Hüseyin TURGUT, Filiz AKŞİT Hastane Personelinde HBsAg, Anti-HBs ve Anti-HCV Araştırılması	5-9
3	Erdal KAYA, Demet KAYA Gastroenteritli Olgulardan Yersinia Enterocolitica İzolasyonu	11-17
4-	Bolkan ŞİMŞEK, Suat GÜNEŞ Simvastatin Kullanan Aterosklerozlu Hastalarda Total Kolesterol, HDL-Kolesterol ve Trigliserit Düzeyleri	19-23
5-	Sulhiye YILDIZ Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğrencilerinde Staphylococcus Aureus Burun Taşıyıcılığı	25-29
6-	Hasan EREN, Cahit BABÜR, Numan ERDAL, Hatice SERT Ankara ve Aydın Yöresi Sığırlarında Sabin-Feldman Testi ile Toxoplasma Gondii'nin Prevalansı	31-34
7-	Hasan AYÇİÇEK, Mehmet TANYÜKSEL Derinin Paraziter Hastalıkları	35-39
8-	R. ERTAN, M. TUNÇBİLEK, G. Ayhan KILCIĞİL 1,4-Dihidropiridin Türevi Kalsiyum Kanal Blokörleri 1.(Kardiovasküler Etkileri, Yapı- Etki İlişkileri ve Biyotransformasyonları)	41-60
	DÜNYA LİTERATÜRÜNDEN ÖZETLER	61-62

CONTENTS

1-	Davut ALPTEKİN, Adil ALLAHVERDİYEV, Sehla ALİYEVA The Cryopreservation of Plasmodium Falciparum	1-4
2-	İlknur KALELİ, Nermin ÖZEN, Mustafa ŞENGÜL, Hüseyin TURGUT, Filiz AKŞİT Investigation of HBsAg, Anti-HBs and Anti-HCV in The Hospital Staff	5-9
3	Erdal KAYA, Demet KAYA Isolation of Y. Enterocolitica From Patients With Gastroenteritis	11-17
4-	Bolkan ŞİMŞEK, Suat GÜNEŞ Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol and Triglyceride Levels in Patient Taking Simvastatin	19-23
5-	Sulhiye YILDIZ Nasal Carriage of Staphylococcus Aureus in Students of Ankara University Faculty of Pharmacy	25-29
6-	Hasan EREN, Cahit BABÜR, Numan ERDAL, Hatice SERT The Prevalance of Toxoplasma Gondii in Cattle in Ankara and Aydın By the Sabin - Feldman Test	31-34
7-	Hasan AYÇİÇEK, Mehmet TANYÜKSEL Parasitic Diseases of the Skin	35-39
8-	R. ERTAN, M. TUNÇBİLEK, G. Ayhan KILCIGİL 1,4-Dihydropyridine Derivatives Possessing Calcium Channel Blocker Effect I. (Their Cardiovascular Effects, Structure-Activity Relationships and Biotransformation	41-60
	FOREIGN ABSTRACTS	61-62

PLASMODIUM FALCIPARUM'UN KRİYOPREZERVASYONU

Davut ALPTEKİN *

Adil ALLAHVERDİYEV **

Sehla ALİYEVA **

ÖZET

Bu çalışmada; enfekte olmamış kanın kriyoprezervasyonuna fiziksel faktörlerden çeşitli kriyotüpleri ile kimyasal faktörlerden kriyoprotektanların etkisi hematokrit miktarı ile araştırıldı. Kriyoprezervasyon için standart plastik kriyo tüpü, plastik kapillar tüp ve standart metalik kriyo tüpleri kullanıldı. Bunlar arasında en uygununun standart metalik kriyo tüpleri olduğu bulundu. Kriyoprotektanlardan ise Rowe ve arkadaşlarının karışımının % 10 Gliserin-% 40 AB+ insan serumu ve % 10 Gliserin-Fizyolojik solusyon ortamından daha uygun olduğu saptandı. Çalışmamızda ayrıca intrasellüler kriyoprotektan olan gliserinin artan konsantrasyonlarının kriyoprezervasyon için uygun olmadığı da tespit edildi.

P. falciparum ile enfekte kanı kullanarak Rowe ve arkadaşlarının karışımı, polivinilpirolidon (PVP) ve dimetilsülfoksit (DMSO) ile kriyoprezervasyon yapıldı. Bunlar içerisinde en uygun kriyoprotektanın Rowe ve arkadaşlarının karışımı olduğu bulundu. Ancak PVP ve DMSO'inde *P. falciparum*'un değişik formlarının kriyoprezervasyonunda kullanılabileceği saptandı.

Anahtar Kelimeler : *Plasmodium falciparum*, kriyoprezervasyon

THE CRYOPRESERVATION OF PLASMODIUM FALCIPARUM

SUMMARY

In this study, the effect of cryopreservation on noninfected blood with various cryotubes from physical factors and various cryoprotectants from chemical factors was researched with haematocrit level. Standart plastic cryotubes, plastic capillary tubes and standard metallic cryotubes used for cryopreservation. Among the used tubes it is indicated that the most convenient were found to be the standard metallic cryotubes. On the other hand among the cryoprotectants, the mixture of Rowe et. al. was found to be the most convenient comparing others (10% Glycerin-40% AB+ human serum and 10% Glycerin in physiological solution). In addition to, in our study was found out that the increasing glycerin concentration are not convenient for cryopreservation.

The cryopreservation was made by using infected blood with *P. falciparum* in the mixture Rowe et. al., Polyvinylpyrrolidone (PVP) and Dimethylsulfoxide (DMSO). Among all of these the most convenient cryoprotectant was found to be mixture of Rowe et. al.. However it was found out that the various forms of *P. falciparum* can be used for cryopreservation in PVP and DMSO.

Key Words: *Plasmodium falciparum*, cryopreservation

GİRİŞ

Yapılan temel çalışmalarda malarya parazitlerinin kriyoprezervasyonu büyük önem taşımaktadır. Malarya parazitleri kriyoprezervasyonla uzun süre saklandığı zaman infeksiyeliği, virulentliği, antimala-

rial ilaçlara karşı hassasiyeti vb. gibi biyolojik özelliklerinde bir takım değişiklikler meydana gelebilir. Değişik çalışmalardan edinilen bilgilere göre, farklı kriyoprezervasyon yöntemleri olmasına rağmen plasmodiumlar kriyoprezervasyon sırasında her zaman optimum miktarda kalmamaktadır. Bu ise

* Ç.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Balcalı - Adana

** Milli Araştırma Tıbbi Profilaktika Enstitüsü, Bakü, Azerbaycan

parazitlerin popülasyonunun veya değişik formlarının seleksiyonuna neden olmaktadır.

Günümüzde malarya parazitlerinin sıvı nitrojende (-170,-190 °C) dondurularak uzun süre saklanmasına olanak sağlayan yöntemler birtakım araştırmacılar tarafından açıklanmasına rağmen (1,2,3,4,5,6,7,8,9) bunlar içerisinde en uygun olanı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün teklif ettiği Rowe ve arkadaşları (2)'nin yöntemidir. İçerisinde hem intrasellüler (gliserin) hem de extrasellüler (sorbitol) kriyoprotektan olan bu yöntemin olumlu yönlerinin yanında birtakım eksiklikleride vardır. Bu yöntemle yapılan kriyoprezervasyonda parazitlerin ancak %35-40 kadarı canlı kalabilmektedir. Parazitin canlı kalmasına kriyoprotektanların yanında fiziksel ve kimyasal faktörler etki etmektedir. Bu faktörler kullanılan çeşitli kriyotüpler, kriyoprotektanlar olabilir. Kriyobiyolojinin çeşitli alanlarında plastik tüplerin yanında metalik tüplerde kullanılmakta, ancak malarya parazitlerinin kriyoprezervasyonunda ise sadece plastik tüpler kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu konudaki bilgiler son derece azdır.

Bu nedenle çalışmamızı parazitlerin orijinal biyolojisini muhafaza edebilmek için kriyoprezervasyon yöntemlerini optimize etmek ve kriyoprezervasyon sırasında parazitlerin canlı kalmasına etki eden fiziksel faktörlerden çeşitli kriyo tüplerin etkisini ve kimyasal faktörlerden Gliserin, Dimetilsülfoksit (DMSO), Polivinilpirolidon (PVP) ve Rowe karışımının etkisini kıyaslayarak belirlenmesi amaçlarına yönelik olarak gerçekleştirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmalarda, *Plasmodium falciparum*'un eritrositer dönem formunun kriyoprezervasyonu için Rowe ve ark. (2)'nin yöntemi esas alındı. Denemelerimiz enfekte olmamış normal insan kanı (eritrositleri) ve kültürden elde edilen *P. falciparum* ile enfekte olmuş kan (eritrositler) kullanılarak gerçekleştirildi.

Birinci grup denememizde fiziksel faktörlerin kriyoprezervasyon esnasında normal eritrositlere olan etkisini belirlemek için standart plastik kriyo tüpleri, plastik kapillar tüpler (10 cm uzunluğunda 0.8cc kan alabilen meyva suyu pipeti) ve standart metalik kriyo tüpleri kullanıldı.

İkinci grup denememizde ise intrasellüler kriyoprotektanlardan (1) gliserinin % 10'luk fizyolojik solusyonunda, (2) % 10 gliserin-% 40 insan AB+ serumunda ve (3) Rowe ve ark. (2)'nin karışımının kısa süreli kriyoprezervasyon esnasında enfekte olmamış eritrositlerin yapısına etkisi araştırıldı.

Bunun için kriyoprezervasyon öncesinde ve sonrasında eritrosit süspansiyonunun hematokrit miktarı ölçülerek sağlam kalan eritrosit miktarı bilendirildi. Kriyoprezervasyon öncesi enfekte olmamış normal eritrositler ile plasmodiumlarla enfekte olmuş eritrositler serum fizyolojik ile yıkandığı ve kriyoprotektan ile 1:1 oranında karıştırıldığı için hematokrit miktarı %50 olarak hazırlandı.

Normal eritrositlerden elde edilen bilgiler kullanılarak çeşitli kriyoprotektanların *P. falciparum*'un eritrositer dönem formları üzerine olan etkisini araştırmak için aşağıda verilen kriyoprotektanlar 0.22µm çapındaki GS milipor filtreden süzülerek steril edildikten sonra kullanıldı.

I. İntrasellüler (Hücre içi) kriyoprotektan:

Gliserin %10, 20 ve 30 fosfat tamponundaki solusyonu (pH:7.3-7.6).

DMSO %10,20 ve 30 fosfat tamponunda (pH:7.3-7.6).

II. Ekstrasellüler (Hücre dışı) kriyoprotektan:

PVP (%4 NaCl ve %2 Glukoz 100 ml içinde).

III. Karışım Protektan (2):

180 ml %4.2'lik sorbitol (%0.9 fizyolojik solusyon içinde) ve 70 ml gliserin karışımı.

Parazit Miktarı; kriyoprezervasyon öncesi ve sonrası 10.000 eritrosit sayılarak değerlendirildi.

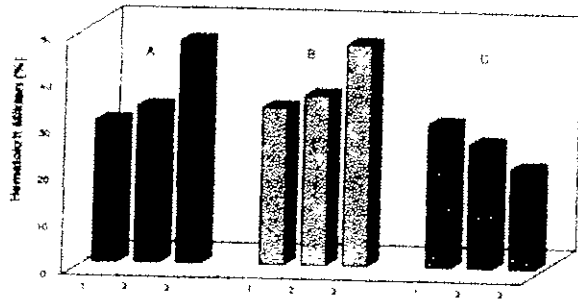
BULGULAR

Birinci grup denememizde fiziksel faktörlerden ısı geçirgenliği farklı olan kriyotüplerin normal eritrositlere kriyoprezervasyon esnasında etkisi hematokrit miktarı tayin edilerek belirlendi. Kriyoprezervasyon sonunda hematokrit miktarı standart plastik kriyo tüplerinde %31, plastik kapillar tüplerde %33, standart metalik kriyo tüplerinde ise %47 olarak bulundu (Şekil 1.A).

İkinci grup denememizde ise intrasellüler kriyoprotektanlardan olan gliserinin %10'luk fizyolojik solusyonunda, %10 gliserin-%40 insan AB+ serumunda ve Rowe ve arkadaşlarının karışımında kısa süreli kriyoprezervasyonu yapıldı. Bu grupta parazit ihtiva etmeyen normal eritrositlerin Rowe ve arkadaşlarının karışımında bozulmadan kaldığı ve hematokrit miktarının %47'lerde olduğu, diğer gruplarda ise %31-34 arasında değiştiği tespit edildi (Şekil 1.B).

Gliserin konsantrasyonunun eritrositler üzerine olan etkisi ise yine normal eritrositlerde yapıldı. Eritrositlerin kriyoprezervasyon süresince %10 gliserinin fizyolojik solusyonunda %20 ve %30'luk solusyonuna göre bozulmadan kaldığı tespit edildi (Şekil 1.C).

Çeşitli kriyoprotektanların *P. falciparum*'un eritrositer dönem formu üzerine olan etkisi bütün kriyoprotektanların etki mekanizmasına bağlı olmadan parazitlerin $-170, -190^{\circ}\text{C}$ sıvı nitrojende canlı kaldığı bulundu. Ancak miktar itibarıyla parazitler en fazla Rowe ve arkadaşlarının karışımında bulunurken ($\%43.1 \pm 2.37$), bunu sırasıyla enfekte eritrositler için kullanılan $\%12$ DMSO ($\%37.2 \pm 2.86$) ve PVP ($\%32.7 \pm 4.31$) izlediği bulundu (Tablo 1). Kriyoprezervasyon sonunda parazitlerin değişik formlarını incelediğimizde ise en fazla genç trofozoit formlarının kaldığını, bunu da sırasıyla olgun trofozoit ve şizont formlarının izlediği bulundu (Tablo 1).



Şekil 1. Enfekte olmamış normal insan eritrositlerinin: (A) Çeşitli tüplerde (1. Standart metalik kriyo tüpü, 2. Plastik kapillar kriyo tüpü, 3. Standart plastik kriyo tüpü), (B) Çeşitli kriyoprotektanlarda (1. $\%10$ Gliserin-fizyolojik solüsyon ortamında, 2. $\%10$ Gliserin- $\%40$ AB+ insan serumu ortamında, 3. Rowe ve ark. karışımında), (C) Fizyolojik solüsyon ortamındaki çeşitli gliserin konsantrasyonlarında (1. $\%10$, 2. $\%20$, 3. $\%30$) üzerine olan etkisinin hematokrit miktarı ile gösterilmesi

Tablo 1. Farklı kriyoprotektanların *P. falciparum*'un eritrositer dönem formları üzerine etkisi.

Kriyoprotektanlar	Örnek sayısı	Kriyoprezervasyon sonunda kalan genel paraziti miktarı (%)	Genç Trofozoit (%) \pm SD	Olgun Trofozoit (%) \pm SD	Şizont (%) \pm SD
Rowe ve ark. Karış.	15	43.1 ± 2.37	65.6 ± 2.7	25.8 ± 4.1	4.6 ± 0.8
PVP	7	32.7 ± 4.31	65.6 ± 1.2	27.7 ± 5.6	6.7 ± 4.2
DMSO	17	37.2 ± 2.86	67.1 ± 1.4	24.3 ± 2.8	5.6 ± 4.1

TARTIŞMA

Günümüze kadar malarya parazitleri ile yapılan kriyoprezervasyonlarda tam olarak başarı sağlanamamıştır. Bunun temel nedeninin dondurma-ısıtma işlemindeki bütün faktörlerin parazitlerin canlılığına etki etmesidir. Multi faktör teorisine göre donma esnasında hücre içi buz kristalleri oluşur. Bu kristallerin oluşması dondurma hızına bağlı olarak değişebilir (10). Bununla birlikte kullanılan kriyotüp-

lerin de hücrelerin canlı kalmasına duvar geçirgenliğinin rol oynadığı düşünülmektedir. Yaptığımız bu çalışmamızda başka alanlarda kriyoprezervasyon için kullanılan standart metalik kriyo tüplerde, plastik kapillar tüplerden ve standart plastik kriyotüplerinden daha az hemoliz olması kriyoprezervasyon için ısıyı daha hızlı ileten tüplerin daha uygun olduğunu göstermektedir. Ayrıca plastik kapillar tüplerde de standart plastik kriyotüplerine göre daha az hemoliz olması hücre içi buz kristalleri kadar hücre dışı buz kristallerinde önemli rol oynadığını ve kriyoprezervasyon sonunda ısıtma işleminde ekstrasellüler buzun çözülmesinin geçikmesi hemoliz olayını hızlandırdığı zannedilmektedir.

Dondurma-ısıtma işlemi hücrelerin canlı kalmasına etki eden esas faktörlerden biri de kriyoprotektanlardır. Kullanılan intra ve ekstrasellüler kriyoprotektanlar hakkında bir dizi araştırmalar olmasına rağmen (5,11,12) yeni yeni kriyoprotektanlar ve bunların kombinasyonları araştırılmaktadır. Çalışmamızın ikinci grubunda intra ve ekstrasellüler kriyoprotektanlara beraber bunların değişik kombinasyonlarının normal ve enfekte olmuş eritrositlerin yapısına etkisi araştırıldı. $\%10$ Gliserin-fizyolojik solüsyon ortamında, $\%10$ Gliserin- $\%40$ insan AB+ serumu ortamında ve Rowe ve arkadaşlarının karışımı ile yapılan denememizden edinilen bilgilere göre eritrositlerin yapısının bozulmadan kalması Rowe ve arkadaşlarının karışımında mümkün olmuştur. $\%10$ Gliserin- $\%40$ insan AB+ serumu karışımında bulunan insan serumunun gliserinin eritrositlere girmesini engellediği, buna bağlı olarak eritrositlerin hemoliz olduğu düşünülmektedir. Rowe ve arkadaşlarının karışımında ise hem intra hem de ekstrasellüler kriyoprotektan ile soğutma ve ısıtmaya karşı dayanıklı bir hal aldığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada ayrıca, intrasellüler kriyoprotektan olan gliserinin artan konsantrasyonu eritrositlerin daha fazla hemoliz olmasına neden olduğundan kriyoprezervasyon için $\%10$ 'dan daha yüksek konsantrasyona gerek olmadığı tespit edildi.

Farklı kriyoprotektanlarda *P. falciparum*'un eritrositer dönem formu ile yapılan kriyoprezervasyon sonunda PVP'nin ekstrasellüler kriyoprotektan olmasına ve gliserinden daha az toksiteye sahip olmasına rağmen alınan sonuçlara göre parazit miktarı Rowe ve arkadaşlarının karışımı ile DMSO'den daha düşüktür. Yaptığımız bu çalışmaya göre intra ve ekstrasellüler kriyoprotektanların tek başına kriyoprezervasyon için uygun olmadığı ancak değişik parazit formlarının kriyoprezervasyonu için kullanılabilceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Jeffrey GM. Survival of trophozoites of *Plasmodium berghei* and *Plasmodium gallinaceum* in glycerolized whole blood at low temperatures. J Parazitol 1962; 48:601-606.
2. Rowe AW, Custer E and Kolloer A .A liquid nitrogen preservation of red blood cells for transfusion. A low glycerol-rapid freeze procedure. Cryobiology 1968; 5:119-128.
3. Diggs C, Joseph K, Flemmings B, Snodgrass R and Hines F. Protein synthesis in vitro by cryopreserved *Plasmodium falciparum*. Am J Trop Med Hyg 1975;24(5):760-763.
4. Jadin J, Timperman G, Ruysser F. Physiological and morphological characters. Trans R Soc Trop Med Hyg 1976;70:235-237.
5. World Health Organization. Malaria strain characterization cryopreservation and banking of isolates a WHO memorandum II Bull of WHO 1981;59:537-548.
6. Mutetwa SM, James ER. Cryopreservation of *Plasmodium chabaudi* I. Protection by glycerol and dimethylsulfoxide during cooling and by glucose following thawing. Cryobiology 1984;4:329.
7. Rossan RN. Cryopreservation of the blood stages of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* for in vivo studies. Am J Trop Med Hyg 1985;34:207-208.
8. Margos G, Maier WA and Seitz HM. Experiments on Cryopreservation of *Plasmodium falciparum*. Trop Med Parasitol 1992;43(1):13-16.
9. Keister DB and Kaslow DC. Cryopreservation of *Plasmodium falciparum* gametocytes. Exp Parasitol 1994; 78(1):118-119.
10. Pribor DB. Biological interaction between all membranes and glycerol or DMSO. Cryobiology 1975;12:309-320.
11. Allahverdiyev AM, Juravliyov CY. *Plasmodium falciparum*'un eritrositer dönem formunun kriyoprezervasyonu sırasında canlılığının kıyaslı olarak araştırılması. Uluslararası katılımlı 6. ulusal parazit ve infeksiyon hastalıkları kongresi tebliği, Sofya, Bulgaristan, 1986; 258-259 (Rusca).
12. Üner A ve Özbek Y. Kriyoprezervasyon prensipleri ve parazitolojideki uygulamaları. T Parazitol Derg1990;XIV(2):91-100.

HASTANE PERSONELİNDE HBsAg, ANTI-HBs ve ANTI-HCV ARAŞTIRILMASI *

İlknur KALELİ **, Nermin ÖZEN**, Mustafa ŞENGÜL**, Hüseyin TURGUT***,
Filliz AKŞİT**

ÖZET

Sağlık personeli, Hepatit B virüs ve Hepatit C virüs infeksiyonu için risk grubudur. Bu çalışmada Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi hastane personelinde EIA yöntemi ile (Abbott, IMX) HBsAg, anti-HBs ve anti-HCV pozitifliğini araştırdık. Çalışma kapsamına alınan 139 kişinin 9'unun aşıları olduğu tesbit edildi. Aşıları kişiler çalışma kapsamından çıkarıldıktan sonra yapılan değerlendirmede 46 doktorun 3'ünde (% 6.5), 48 hemşirenin 3'ünde (% 6.3), 18 sağlık teknisyeninin 2' sinde (% 11.1) HBs Ag pozitif olarak bulunurken, 18 memurun hiçbirinde HBsAg pozitifliği tesbit edilmedi. Anti-HBs ise doktorların 9'unda (% 19.6), hemşirelerin 13'ünde (% 27.1), sağlık teknisyenlerinin 4'ünde (% 22.2), memurların 3'ünde (% 16.7) pozitif olarak saptandı. Hastane personelinde toplam HBsAg pozitifliğinin %6.2, anti-HBs pozitifliğinin %22.3 olduğu bulundu. Kontrol grubunda bulunan 128 kişinin 3'ünde (% 2.3) HBsAg pozitif, 37'sinde (%21.1) anti-HBs pozitif olarak bulundu. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde her iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0.05$). Yapılan çalışmada hastane personelinin ve kontrol grubunun hiçbirinde anti-HCV pozitifliği saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Hastane Personeli, HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV

INVESTIGATION OF HBsAg, ANTI-HBs AND ANTI-HCV IN THE HOSPITAL STAFF

SUMMARY

Hospital staff is a risk group for the Hepatitis B virus and Hepatitis C virus infections. In this study, we investigated the HBsAg, anti-HBs and anti-HCV positivity in the hospital staff and a control group by EIA (Abbott, IMX). In the study group 9 of the 139 hospital staff were vaccinated before. After excluding the vaccinated individuals from the study, 3 of the (6.5 %) 46 doctors, 3 of the (6.3 %) 48 nurses, 2 of the (11.1%) 18 medical technologists were HBsAg positive, non of the 18 officers were HBsAg positive. Anti-HBs was positive in 9 (19.6 %) doctors, 13 (27.1%) nurses, 4 (22.2 %) medical technologist, 3 (16.7%) officers. In the hospital staff, HBsAg and anti-HBs were positive 6.6% and 22.3% respectively. In the control group 3 of the (2.3 %) 128 individuals were HBsAg positive and 27 of them were (21.1%) anti-HBs positive. The difference between the two groups was not statistically significant ($p>0.05$). We did not detect any anti-HCV positive individual among the hospital staff and control group.

Key Words: Hospital Staff, HBs Ag, Anti-HBs, Anti-HCV

GİRİŞ

Sağlık personeli HBV ve HCV infeksiyonu için risk grubudur. Hepatit B infeksiyonu dünyada giderek büyüyen sağlık sorunlarından birisidir. Hepatit B'nin yayılmasında en büyük etken taşıyıcılarıdır. Günümüzde 400-500 milyon insanın taşıyıcı olduğu tahmin edilmektedir (1). HBV, cinsel temas, infekte anneden bebeğe bulaşma, infekte temas veya vücut sıvılarıyla temas (parenteral), infekte kişilerle temas (horizontal) yoluyla bulaşmaktadır (2). HBV için risk grupları; kan transfüzyonu

yapılanlar, i.V. ilaç bağımlıları, kontamine enjeksiyona maruz kalanlar, infekte kişilerle seksüel teması olanlar ve sağlık personelidir (3).

HCV infeksiyonu tüm dünyada yaygın olarak görülmekte fakat uniform dağılım göstermemektedir. Yapılan çalışmalarda prevalansın genel olarak % 0.5-2 arasında değiştiği görülmektedir (1). HCV infeksiyonunda bulaşma başlıca parenteral yolla olmaktadır ve infekte olguların yarısından çoğunda infeksiyonun kazanılmasından bu yol sorumludur. Çoğul transfüzyon yapılanlar, damar içi uyuşturucu

* III. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu'nda sunulmuştur.

** Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli

***Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakterioloji Anabilim Dalı, Denizli

bağımlıları, hemodiyaliz hastaları ve organ transplantasyonu yapılanlar yüksek riskli gruplardır. HCV enfeksiyonluların partnerleri, HCV enfeksiyonlu annelerin çocukları, sağlık personeli, akupunktur, dövme, sünnet yapılanlar gibi gruplar da düşük riskli kesimi oluşturmaktadır (1).

Bu çalışmada sağlık personelinde HBsAg, anti-HBs ve anti-HCV pozitifliğinin saptanması, HBsAg ve anti-HCV pozitif olguların belirlenerek takip edilmesi ve HBsAg negatif olguların aşılanarak enfeksiyondan korunması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde çalışan 139 kişi çalışma kapsamına alındı. Olguların çalıştıkları bölümler, görevleri ve sağlık alanında çalıştıkları süre formlara kaydedildi. Hastanede çalışmayan 128 sağlıklı kan donörü kontrol grubu olarak seçildi. Hastane personeli ve kontrol grubundan kanları alınarak serumları ayrıldı ve çalışılncaya kadar -20 °C'de saklandı. Daha sonra EIA yöntemiyle (Abbott, IMX) HBsAg, anti-HBs, anti-HCV (3. jenerasyon) araştırıldı. Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 139 sağlık personelinin 52'si doktor, 50'si hemşire, 19'u sağlık teknisyeni, 18'i memur idi. Doktorların 6'sının, hemşirelerin 2'sinin, sağlık teknisyenlerinin 1'inin aşılı olduğu tespit edildi. HBsAg ve anti-HBs araştırması için bu kişiler çalışma kapsamından çıkarıldı. Aşılı olan kişiler

çıkarıldıktan sonra yapılan değerlendirmede 46 doktorun 3'ünde (% 6.5) HBsAg ve 9'unda (% 19.6) anti-HBs pozitif; 48 hemşirenin 3'ünde (% 6.3) HBsAg ve 13'ünde (% 27.1) anti-HBs pozitif; 18 sağlık teknisyeninin 2'sinde (% 11.1) HBsAg ve 4'ünde (% 22.2) anti-HBs pozitif bulunmuştur. On sekiz memurun hiçbirinde HBsAg pozitifliği saptanmazken, 3'ünde (% 16.7) anti-HBs pozitifliği bulunmuştur. Hastane personelinde toplam HBsAg pozitifliğinin % 6.2, anti-HBs pozitifliğinin % 22.3 olduğu tespit edildi. Kontrol grubundaki 128 kişinin 3'ünde (% 2.3) HBsAg pozitif, 27'sinde (% 21.1) anti-HBs pozitif olarak tespit edildi (Tablo-1). İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde çalışma ve kontrol grubu arasındaki farkın anlamsız olduğu saptandı. Seropozitif olgular çalıştıkları bölümlere göre ele alındığında laboratuvar personelinde HBsAg pozitifliği % 12, anti-HBs pozitifliği % 20, cerrahi bilimlerde HBsAg pozitifliği % 8.7, anti-HBs pozitifliği % 26.1, dahili bilimlerde HBsAg pozitifliği % 2.4, anti-HBs pozitifliği % 22 olarak bulundu. İdari personele HBsAg saptanmazken anti-HBs oranı % 16.7 olarak bulundu. (Tablo 2). Hastane personelinin meslekte çalışma sürelerine göre HBsAg ve anti-HBs pozitifliği değerlendirildiğinde, çalışma süresi arttıkça pozitifliğin arttığı fakat aradaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu saptandı (Tablo 3). Çalışmaya alınan 139 sağlık personelinin ve kontrol grubunda bulunan 128 kişinin hiç birinde anti-HCV pozitifliği tespit edilmedi.

Tablo 1. Çalışma ve kontrol gruplarında HBsAg ve Anti-HBs sonuçları.

Meslek Grubu	HBs Ag Pozitifliği		Anti HBs Pozitifliği		Sero pozitiflik %
	Sayı	%	Sayı	%	
Doktor	46	3	9	19.6	26.1
Hemşire	48	3	13	27.1	33.3
Sağlık teknisyeni	18	2	4	22.2	33.3
Memur	18	-	3	16.7	16.7
Toplam	130	8	29	22.3	28.5
Kontrol	128	3	27	21.1	23.4

Tablo 2. Hastane personelinin çalıştığı bölümlere göre HBsAg ve Anti-HBs pozitifliğinin dağılımı

	HBsAg Pozitifliği			Anti-HBs Pozitifliği	
	Sayı	Sayı	%	Sayı	%
Dahili Tıp Bilimleri	41	1	2.4	9	22
Cerrahi Tıp Bilimleri	46	4	8.7	12	26.1
Laboratuvar Personeli	25	3	12	5	20
İdari Personel	18	0	0	3	16.7

Tablo 3. Hastane personelinin meslekte çalışma sürelerine göre HBsAg ve Anti-HBs pozitifliği

	HBsAg Pozitifliği		Anti-HBs Pozitifliği	
	Sayı	%	Sayı	%
0-5 yıl (n: 78)	4	5.1	17	21.8
6-11 yıl (n: 41)	3	7.3	9	22
12 yıl ve üzeri (n: 11)	1	9.1	3	27.3

TARTIŞMA VE SONUÇ

Hastane personeli HBV ve HCV infeksiyon etkenleriyle sık karşılaşmaktadır. Avrupa'da günde ortalama bir sağlık personelinin Hepatit B'den öldüğü hesaplanmıştır (4). 1992 de Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Çalışma Örgütü Hepatit B infeksiyonunu sağlık personeli için meslek hastalığı olarak kabul etmiştir. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Topluluğu riskli personele ücretsiz ve zorunlu Hepatit B aşısı uygulanmasını önermiştir.

Biz çalışmamızda HBsAg pozitifliğini hastane personeline % 6.2, kontrol grubunda % 2.3; anti-HBs pozitifliğini ise hastane personeline % 22.3 kontrol grubunda % 21.1 olarak bulduk. HBsAg ve anti-HBs pozitifliği yönünden her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Türkiye'de sağlık personeli üzerinde yapılan çalışmalara bakıldığında HBsAg ve anti-HBs pozitifliği sırasıyla, Dökmetaş ve arkadaşlarının çalışmasında (5) % 6.6, % 31.4; Aktaş ve arkadaşlarının çalışmasında (6) % 5.57, % 34.94; Koşar ve arkadaşlarının çalışmasında (7) % 13.3, % 12.5; Tunçbilek ve arkadaşlarının çalışmasında (8) % 4.4, % 31.3; Leblebicioğlu ve arkadaşlarının çalışmasında (9) % 8.6, % 33.7 olarak bulunmuştur.

Çalışma kapsamına alınan sağlık personelinin HBsAg pozitifliğinin meslek gruplarına göre dağılımı değerlendirildiğinde HBsAg pozitifliğinin en fazla sağlık teknisyenlerinde olduğu (% 11.1) görülmektedir. Tunçbilek (8) yardımcı sağlık personeline (% 14.2), Dökmetaş (5) laboratuvar teknisyenlerinde (% 12.5), Aktaş (6) yardımcı hizmetlide (% 11.11), Leblebicioğlu (9) hastabakıcılarda (% 14.3) HBsAg pozitifliğini en yüksek bulmuştur. Anti-HBs'ye bakıldığında aynı araştırmacılar sırayla yardımcı sağlık personeline (% 42.8), hizmetlide (% 44.4), yardımcı hizmetlide (% 48.14) ve doktorlarda (% 52.6) en fazla pozitiflik bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda anti-HBs

pozitifliği en fazla hemşirelerde saptandı (% 27.1).

Çalışmamızda hastane personeline ve kontrol grubunda anti-HCV pozitifliği saptanmamıştır. Türkiye'de sağlıklı kişilerde veya kan donörlerinde yapılan çalışmalarda seroprevalansın % 0.3-1.8 arasında değiştiği görülmektedir (10). Hastane personeline yapılan çalışmalarda ise Dökmetaş (5) % 2.9, Çağatay (11) % 0.96, Doğanay (12) % 8.3 gibi farklı oranlar bulmuşlardır. Elazığ'da Seyrek ve ark. (13), Bursa'da Mistik ve ark. (14) nin yaptığı çalışmada sağlık personeline anti-HCV pozitifliği tespit edilememiştir. Kontamine materyal ile temas ve iğne batması sonucu HCV infeksiyonu gelişen sağlık personeli vakaları bilinmektedir. Kiyosawa ve ark. (15) C hepatiti olan hastaların kanı ile kontamine iğne batan 110 sağlık personelinin 4'ünde (% 3.6) hepatit geliştiğini ve bunların 3'ünde (% 2.7) anti-HCV'nin pozitifleştiğini belirtmiştir. Ancak HBV ile karşılaştırıldığında sağlık personeline HCV infeksiyonu riski çok daha düşüktür. Bunun nedeni birim miktar kandaki HCV titresinin dolayısıyla bulaşıcılığın HBV'na oranla çok daha düşük olmasıdır (16).

Yurt dışında yapılan çalışmalarda; İtalya'da 5813 hastane çalışanında HBV ve HCV seroprevalansı sırasıyla % 23.3 ve % 2 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ilerleyen yaş, sağlıkla ilgili mesleğin türü, diş tedavisi olma ve iğne yaralanmasının HBV infeksiyonu ile ilişkili olduğu fakat HCV infeksiyonu için sadece daha önce kan transfüzyonu yaptırmanın önemli olduğu belirtilmiştir (17). Amerika'da Johns Hopkins Hastanesi'nde 943 hastane çalışanında anti-HBc pozitifliği % 6.2, 1879 kan donöründe ise % 1.8 olarak bulunmuş, aradaki farkın anlamlı olduğu bildirilmiştir. Anti-HCV pozitifliği ise hastane çalışanlarında % 0.7, kan donörlerinde % 0.4 olarak bulunmuş ve aradaki farkın anlamsız olduğu bildirilmiştir (18). İsveç'te 797 sağlık çalışanından 3'ünde (% 3.9) HBV markerlarından en az biri pozitif olarak bulunmuştur (19). Yine

İsveç'te enfeksiyon hastalıkları ve diyaliz merkezinde çalışan 80 kişiyle, kanla teması olan 231 kişiden oluşan toplam 311 kişilik grupta anti-HCV pozitifliği % 0.96 olarak bulunmuştur. Kanla teması olan 231 kişide anti-HBc pozitifliği % 6.1 olarak saptanmış, bunlarda HBsAg pozitifliği saptanmamıştır(20). Görüldüğü gibi gelişmiş ülkelerde HBV enfeksiyonu daha az görülmekle birlikte HCV enfeksiyonu ülkemizin venilerine benzerlik göstermektedir. Biz çalışmamızda HBsAg ve anti-HBs pozitifliği bakımından hastane personeli ile kontrol grubu arasında fark bulmadık. Bunu hastanemizin yeni kurulmuş olmasından ve dolayısıyla çalışanların büyük çoğunluğunun bu meslekte geçirdikleri sürenin az olmasından kaynaklandığını düşündük.

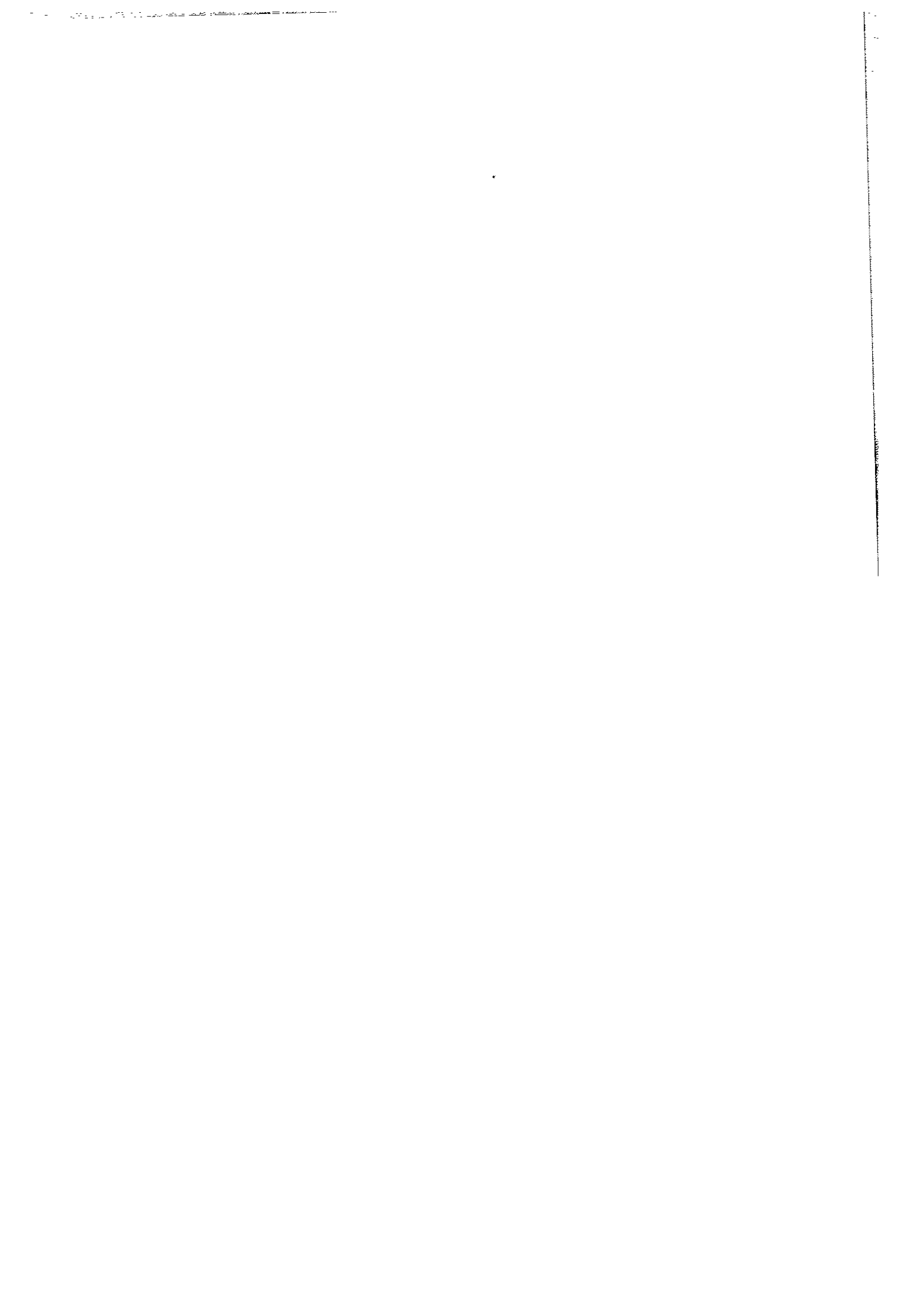
Hepatit B ve Hepatit C virüs enfeksiyonları, kronik karaciğer hastalığı, hepatosellüler karsinoma, siroz gibi ciddi komplikasyonlara neden olan önem-

li bir halk sağlığı sorunudur. Bu enfeksiyonlar hastalardan sağlık personeline veya sağlık personelin-den hastalara sıklıkla geçebilmektedir. HBV enfeksiyonundan korunmanın temel prensipleri bilinen bulaş yollarına karşı önlem alma, temastan önce bireyin bağışıklanması, temas sonrası önlem olarak sınıflandırılabilir. HCV enfeksiyonuna karşı aşı çalışmaları sürdürülüyor olmasına karşın henüz etkin bir aşı üretilmemiştir (1). Bu nedenle bulaşma yollarını dikkate alarak riskli girişim ve davranışlardan uzak kalmaktan başka korunma yöntemi yoktur. Özellikle HBV ve HCV enfeksiyonlarıyla karşılaşma riski fazla olan sağlık personeline bu enfeksiyonlardan korunma yolları, kontamine materyalin dezenfeksiyon ve sterilizasyon yöntemleri iyi anlatılmalıdır. Aynı zamanda sağlık personeline tarama yapılması ve duyarlı personelin aşılınması toplum sağlığı açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

- 1- Yenen OŞ , Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (ed.). Viral Hepatitler, Enfeksiyon hastalıkları Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul,1996; 673-701.
- 2-Robinson WS. Hepatit B virüs and Hepatit D virüs.Principles and Practise of Infectious Diseases. Mandel GL, Bennett JE ,Dolin R(ed.). NewYork, 1995;1406-1439.
- 3-Kılıçturgay K. Türkiye'de Viral Hepatitler.Viral Hepatit'94 Kılıçturgay K (ed.), İstanbul, 1994;1-14.
- 4- Balık İ. Hepatit B Epidemiyolojisi . Viral Hepatit'94 Kılıçturgay K(ed) ,İstanbul, 1994; 91-101.
- 5-Dökmetaş İ,Yalçın AN , Bakır M, Poyraz Ö, Elaldı N, Yolmaz N.Sağlık personeline Hepatit B ve C seroprevalansı. Mikrobiyol Bült 1995;29: 278-283.
- 6-Aktaş F, Karabiber N, Saydam GS. Hastane personeli ve hastane dışından kişilerde Hepatit B yüzey antijeni ve antikor sıklığının karşılaştırılması. Mikrobiyol Bült 1990; 24:299-306.
- 7-Koşar A, Sünbül M, Saniç A, Alıcı S. Tıp öğrencileri ve sağlık personeline HBs antijeni ve antikoru pozitifliği. Mikrobiyol Bült 1995; 29:52-57.
- 8-Tunçbilek S, Dokuzoğuz B, Öztürk S. Acil servis personeli ve Hepatit B Virüs enfeksiyonu. Viral Hepatit Derg 1995; 1:25-28.
- 9-Leblebicioğlu H, Günaydın M, Durupınar B. Hastane personeline Hepatit B seroprevalansı. Mikrobiyol Bült 1993; 27: 113-118.
- 10- Mıstık R. Yetişkin Akut Viral Hepatit B de Bulaş Yolları. Viral Hepatit Derg 1995; 1: 20-24.
- 11- Çağatay M, Tülek N, Köksalan H, Mert A. Hastane personeline Hepatit C Virus antikor prevalansı. Mikrobiyol Bült 1992; 26: 242-247.
- 12-Doğanay M, Patırcıoğlu T, Utaş C, Özbakır Ö, Ünal A, Utaş S, Aygen B, Yücesoy M. Değişik gruplarda HBsAg, anti-HCV, anti-HBs pozitifliğinin karşılaştırılması. Mikrobiyol Bült 1993; 27: 107-112.

- 13-Seyrek A, Yılmaz M, Aşçı Z, Ekingen MC, Kizirgil A. Elazığ yöresinde sağlık personeli ve hayat kadınlarında Hepatit C virüsü araştırması. II. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu Kongre Kitabı 3-4 Kasım 1994, Ankara, 1994;135.
- 14- Mistik R, Dilek K, GÜLLÜ M, Yavuz M, Yurtkuran M, Kılıçturgay K. Hemodiyaliz uygulamalarında , bunların eş , çocuk ve yakınları ile hemodiyalizde çalışan personelde anti-HCV seroprevalansı. II. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu Kitabı Ankara 1994, 134.
- 15- Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al: Hepatitis C in hospital employees with needlestick injuries. Ann Intern Med 1991;115: 367-69.
- 16-Çakaloğlu Y, Kılıçturgay K. Hepatit C virüsü enfeksiyonu epidemiyoloji, patogenezi, klinik, tedavi. Viral Hepatit'94 (ed) Tayt Ofset İstanbul 1994; 191-235.
- 17-Petrosiliş N, Puro V, Ippolito G, Di-Nardo V, Albertoni F, Chiaretti B, et al. Hepatit B virüsü, Hepatit C virüsü and Human Immunodeficiency virüsü enfeksiyonu in health care workers: a multiple regression analysis of risk factors. J Hosp Infect 1995; 30(4): 273-81.
- 18-Thomas DL, Factor SH, Kelen GD, Washington AS, Taylor E, Quinn TC. Viral hepatitis in health care personnel at The Johns Hopkins Hospital. The seroprevalence of and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. Arch Intern Med 1993; 153(14): 1705-12.
- 19-Structee J, Aronsson B, Frenniy B, Forsgren M, Weiland O. Prevalance of hepatitis markers and exposure to occupational risks likely to be associated with acquisition of hepatitis B virus among health care workers in Stockholms. J Infect 1992 ; 24(2): 147-56.
- 20-Norrgren H, Flodman-Norrlund IG, Lindholm T, Hansson BG, Norderfeit E. Prevalance of antibodies againsts hepatitis B and C viruses among different groups of medical staff. Scand J Infect Dis 1992; 24(4): 553-4.



GASTROENTERİTLİ OLGULARDAN *YERSİNİA ENTEROCOLİTİCA* İZOLASYONU

Erdal KAYA*

Demet KAYA**

ÖZET

Gastroenteritli hastaların dışkılarından *Y. enterocolitica* izolasyon sıklığını belirlemeyi amaçladığımız çalışmamızda, 550 dışkı örneği incelenmiştir. Örneklerin 14 (%2.55)'ünden *Y. enterocolitica*, 16 (%2.91)'sında *Salmonella* cinsi barsak patojenleri ve 2 (%0.36)'sında *Y. intermedia* izole edilmiştir. *Y. enterocolitica*'nın izolasyonu amacıyla, örnekler Mac Conkey ve CIN agar besiyenlerine direkt olarak ekilmiş, ayrıca soğukta zenginleştirme yöntemi uygulanmıştır. İzolasyonda direkt ekimin yetersiz kaldığı, mutlaka soğukta zenginleştirme yöntemi ile birlikte uygulanması gerektiği görülmüştür. *Y. enterocolitica* izolatlarının 11 (%78.6)'ininin *Y. enterocolitica* O:9, 3 (%21.4)'ünün *Y. enterocolitica* O:3 serotipine ait olduğu saptanmıştır.

Antibiyotik duyarlılık sonuçları incelendiğinde; izolatların tümü amikasin, siprofloksasin, imipenem, trimetoprim+sulfametoksazole duyarlı; ampisilin, ampisilin+sulbaktam ve sefazoline dirençli bulunmuştur. Diğer antimikrobiyal ajanların *Y. enterocolitica* izolatlarına değişik oranlarda etkin olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelime: Gastroenterit, *Y. enterocolitica*

ISOLATION OF *Y. ENTEROCOLITICA* FROM PATIENTS WITH GASTROENTERITIS

SUMMARY

550 fecal specimens were examined. To determine the isolation rate of *Y. enterocolitica* from patients with gastroenteritis, 14(2.55%) *Y. enterocolitica*, 16 (2.91 %) *Salmonella* spp. and 2(0.36 %) *Y. intermedia* were isolated from the specimens. For the isolation of *Y. enterocolitica*, the samples were directly inoculated on to Mac Conkey and CIN agars and also cold enrichment technique was used. It was determined that, the use of direct inoculation method for the isolation of this bacteria was insufficient; cold enrichment technique must be used in addition to direct inoculation. Of 14 *Y. enterocolitica* isolates 11(78.6 %) were of O:9 and 3(21.4 %) were of O:3 serotype. When antibiotic susceptibility patterns of the isolates were examined, all of the isolates were found to be susceptible to amikacin, ciprofloxacin, imipenem and trimethoprim + sulfamethoxazole and resistant to ampicillin, ampicillin + sulbactam and ceftazolin. Various susceptibility patterns were obtained by other antimicrobials.

Key Words: Gastroenteritis, *Y. enterocolitica*

GİRİŞ

Yersinia cinsi bakteriler, yüzyıllar önce insanlığı tehdit eden bir hastalık olan vebanın etkeni *Yersinia pestis* ile dikkatleri çekmiştir. Eskiden *Pasteurella* cinsinde yer almakta olan *Yersinia* cinsi üyeleri bugün *Enterobacteriaceae* ailesinde bulunmaktadır. Bu cinsteki *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis* ve *Y. enterocolitica*'nın yanısıra *Y. frederichsenii*, *Y. intermedia*, *Y. kristensenii* ve *Y. ruckeri* yer almaktadır. (1,2)

Y. enterocolitica bazı hayvan türlerinde, besin maddelerinde ve çevresel kaynaklarda bulunan; çok çeşitli klinik tablolar oluşturan bir patojendir. Son yıllarda *Y. enterocolitica*'ya bağlı infeksiyonlar tüm dünyada artan sıklıkla rapor edilmektedir. *Yersinia enterocolitica* başta dışkı olmak üzere kan, balgam, boğaz salgısı, safra, yara, periton sıvısı, idrar, göz salgısı, kulak salgısı gibi çeşitli muayene maddelerinden izole edilmiştir. Bu patojen tarafından oluşturulan hastalıklar, kendini sınırlandıran enterokolitten fatal sistemik infeksiyona kadar değişen tablolar şeklindedir (3).

*Halk Sağlığı Laboratuvarı, Eskişehir

**Osmanlı Üniuersitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Eskişehir

Bu çalışmada; Eskişehir bölgesinde gastroenteritli hastaların dışkı örneklerinden *Y. enterocolitica* izolasyon sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Şubat 1996 - Kasım 1996 tarihleri arasında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına gönderilen enterit ve enterokolit gibi barsak yakınması olan 550 hastaya ait dışkı örnekleri ve hiç bir yakınması olmayan 150 kişiye ait dışkı örnekleri *Y. enterocolitica* yönünden incelenmiştir.

Çeşitli kliniklerde yatan veya ayaktan izlenen hastalara ait dışkı örnekleri eküvyonla alınarak modifiye Stuart (Diomed) taşıyıcı besiyeri içinde laboratuvara ulaştırılmış ve aynı gün içinde ekimi yapılmıştır.

Mac Conkey Agar ve Cefsulodin-Irgasan-Novobiocin (CIN) Agar'a ekilen örnekler 25°C'lik etüvde 48 saat süreyle inkübe edilmiştir. Dışkı örnekleri Selenit -F besiyerine de ekilerek 37°C'de 24 saat süreyle inkübasyonu takiben Salmonella-Shigella (SS) agar ve CIN Agara pasaj yapılmıştır. CIN Agar plakları 25°C'de 48 saat, SS agar plakları ise 37°C'de 24 saat bekletilmişlerdir.

Soğukta zenginleştirme yönteminde tüplerde 3'er ml hazırlanmış olan 0.067 M PBS (fosfat tamponlu tuzlu su-Oxoid) ile gönderilen örneklerden ekim yapıldıktan sonra tüpler buzdolabının buzuğunun altındaki rafa (+4°C) konularak bekletilmiştir. 7., 14. ve 21. günlerde CIN agara azaltma yöntemiyle subkültür yapılarak inceleme devam etmiştir. (4,5).

Mac Conkey ve CIN agara azaltma metoduyla ekimi yapılan inkübasyonu tamamlanmış örneklerin değerlendirilmesi sonucunda şüpheli olan kolonilerin üreaz enzimi varlığı, triptofandan indol oluşturma ve sitratı kullanma özellikleri ile TSI besiyerindeki özellikleri araştırılmıştır. Oksidaz deneyi yapılarak, oksidaz negatif bulunan suşların 25 ve 37°C'de hareket özellikleri incelenmiştir (2, 4-6).

Yukarıda belirtilen tüm özellikleri ile *Y. enterocolitica*'yı düşündüren izolatların daha sonra Sceptor System (Becton Dickinson) kullanılarak diğer biyokimyasal özellikleri de araştırılmış ve identifikasyon gerçekleştirilmiştir. Identifikasyon ile birlikte izolatların antimikrobiyal duyarlılıkları da Sceptor sistemi ile belirlenmiştir. Antimikrobik duyarlılık testinde kullanılan antibiyotikler: Amikasin, amoksisilin + klavulanat, ampisilin, ampisilin + sulbakтам, sefazolin, sefoperazon, sefotaksim, sefotetan, seftazidim, sefinakson, sefuroksim, siprotfloksasin, gentamisin, imipenem, tetrasiklin, tikarsilin, klarsid - klavulanat, tobramis A, trimetoprim + sulmetoksazol'dür (2,7).

Özellikleri *Y. enterocolitica*'ya uyan suşların serotiplerinin belirlenmesi için *Y. enterocolitica* O:3 ve O:9 antiserumları (Sanafi Diagnostics, Pasteur) kullanılmış ve lam aglütinasyonu yapılmıştır.

BULGULAR

Enterit ve enterokolit gibi yakınmaları olan 550 hastaya ait dışkı örnekleri *Y. enterocolitica* ve Salmonella, Shigella gibi barsak patojenleri açısından incelenmiş ve Tablo 1'de özetlenen sonuçlar elde edilmiştir.

Tablo 1. Barsak yakınması olan 550 hastanın dışkı inceleme sonuçları.

İZOLAT	SAYI	%
Salmonella cinsi	16	2.91
<i>Y. enterocolitica</i>	14	2.55
<i>Y. intermedia</i>	2	0.36
Shigella cinsi	-	-
Normal barsak florası	518	94.18
Toplam	550	100

Tablo 1'de görüldüğü gibi incelenen 550 hasta örneğinin 14 (%2.55)'ünden *Y. enterocolitica*, 16 (%2.91)'sından Salmonella cinsi barsak patojenleri ve 2 (%0.36)'sinden *Y. intermedia* izole edilirken, Shigella cinsi bakteriler izole edilmemiştir. Bu örneklerin dışında hasta grubundaki diğer örneklerde, sadece normal barsak florası üyeleri (%94.18) üremiştir.

Herhangi bir barsak yakınması olmayan 150 kişilik kontrol grubundan alınan dışkı örneklerinden *Y. enterocolitica* izole edilmemiş, tüm örneklerde normal barsak florası üyeleri üremiştir.

Dışkı örneklerinin direkt ekildiği Mac Conkey besiyerinde, inkübasyon süresinin sonuna *Y. enterocolitica* izole edilen 14 örnekte 5 (%35.71)'inde laktöz negatif koloniler sapıanmıştır. Aynı örneklerin CIN agara direkt ekimlerinde ise 10 (%71.43) örnekte şeffaf zon içinde, kırmızı renkli 1-1.5 mm çapında koloniler oluşmuş ve bu kolonilerden elde edilen saf kültürler *Y. enterocolitica* olarak tanımlanmıştır. Bu 10 örnek soğukta zenginleştirme yöntemi

ile de ilk pasajdan itibaren, pasajların yapıldığı CIN agarda üremiştir. *Y. enterocolitica* izole edilen diğer 4 örneğin direkt ekimlerinde, CIN agarda tipik koloniler oluşmamıştır. PBS'de soğukta zenginleştirme yöntemi ile bu 4 izolatin 2'si 7 günde, 2'si ise 21'inci günde yapılan pasajlardan itibaren üretilmiştir.

Yukarıda belirtilen özellikleri ile *Y. enterocolitica* olarak tanımlanan suşların 11 (%78.6) tanesi *Y. enterocolitica* O:9, 3 (%21.4) tanesi *Y. enterocolitica* O:3 antiserumları ile aglutinasyon vermiştir.

Tablo 2'de dışkılarından *Y. enterocolitica* izole edilen hastaların yaş, cinsiyet gibi özellikleri ile klinik bulgular ve serotiplere göre dağılımı verilmiştir.

Tablo 2. *Y. enterocolitica* izole edilen 14 olgunun genel özellikleri

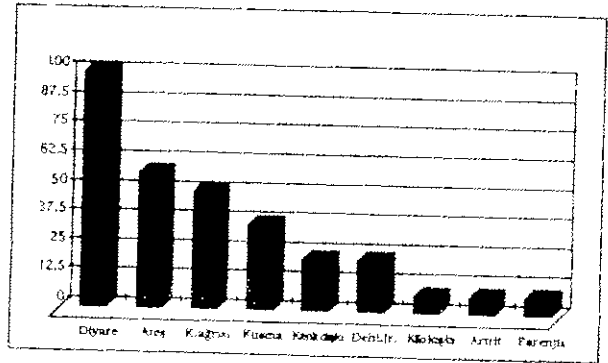
No	Yaş	K/İ	serotip	diyare	kantar ağrısı	kusma	ates	kanlı dışkı	diğer
1	25 gün	K	O9	+	-	-	-	-	a, b
2	17 ay	K	O9	+	-	-	-	-	-
3	59 yaş	K	O9	+	-	-	-	-	b, c
4	28 gün	E	O3	+	-	-	-	-	-
5	6 gün	K	O3	+	-	-	-	-	b
6	62 yaş	K	O9	+	+	-	-	-	c
7	25 gün	E	O9	+	-	-	-	-	-
8	10 gün	K	O3	+	-	-	-	-	-
9	32 yaş	K	O9	+	+	+	-	-	-
10	15 gün	E	O3	+	-	-	-	-	a
11	20 gün	E	O9	+	-	-	-	-	-
12	38 yaş	E	O9	+	+	-	-	-	c
13	5 yaş	K	O9	+	+	+	-	-	-
14	47 yaş	E	O9	+	+	+	-	-	-

a: dehidratasyon; b: kilo kaybı; c: artrit; d: farenjit

Tablo 2'de görüldüğü gibi *Y. enterocolitica* izole edilen hastaların yaşları 6 gün - 62 yaş arasında değişmektedir. Hastaların 7'si 0-1 yaş grubunda yer almaktadır. 2 Hasta da yine pediatrik grupta bulunmakta; 5 hasta ise erişkin yaş grubundadır. Hastaların 8'i kadın 6'sı erkek olup, iki grup arasında cinsiyet dağılımında istatistik açıdan fark bulunmamıştır. ($\chi^2=0.009$; SD=1; $p>0.05$)

Dışkılarından *Y. enterocolitica* izole edilen hastaların 14 (%100)'ünde diyare, 8 (%57.1)'inde ateş, 7 (%50)'ünde kanlı dışkı, 5 (%35.7)'inde kusma, 3 (%21.4)'ünde kanlı dışkı, 3 (%21.4)'ünde dehidratasyon, 1 (%7.1)'inde kilo kaybı, 1 (%7.1)'inde artrit ve 1 (%7.1)'inde farenjit görülmüştür. Diyareye kanlı dışkı eşlik eden dehidratasyon bulgusu 1 çocukta, barsak dışı

semptomlar ise erişkinlerin 3'ünde ortaya çıkmıştır. Şekil 1'de hastaların klinik özelliklerine göre dağılımı verilmiştir.



Şekil 1. Dışkısından *Y. enterocolitica* izole edilen olguların klinik özelliklerine göre dağılımı

Çalışmamızda izole edilen *Y. enterocolitica* suşlarının antibiyotik duyarlılık sonuçları incelendiğinde; izolatlardan tümü amikasin, siprofloksasin, imipenem, trimetoprim+sulfametoksazole duyarlı; ampisilin, ampisilin+sulbaktam ve sefazoline dirençli bulunmuştur. Diğer antimikrobiyal ajanların *Y. enterocolitica* izolatlarına değişik oranlarda etkin olduğu saptanmıştır. Tablo 3'de izolatlardan antibiyotik duyarlılık sonuçları verilmiştir.

Tablo 3. İzolatların antibiyotik duyarlılık sonuçları

ANTİBİYOTİK	DUYARLI		GÖRÜLMEYEN		DİRENÇLİ	
	SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%
Amikasin	14	100	0	0	0	0
Amoksisilin+CA	9	64.3	7	50	7	50
Ampisilin	0	0	0	0	14	100
Ampisilin+Sulb	0	0	0	0	14	100
Sefazolin	0	0	0	0	14	100
Sefaperazon	12	85.7	1	7.1	1	7.1
Sefotaksim	12	85.7	3	21.4	1	7.1
Sefotetan	9	64.3	1	7.1	1	7.1
Seftazidim	12	85.7	1	7.1	2	14.2
Ceftiazoson	0	0	2	14.2	1	7.1
Sefuroksim	5	35.7	9	64.3	2	14.2
Siprofloksasin	14	100	0	0	0	0
Genamisin	0	0	3	21.4	1	7.1
Imipenem	14	100	0	0	0	0
Tetrasin	0	0	0	0	0	0
Trikloridin	1	7.1	0	0	0	0
Tikarsilin+CA	10	71.4	3	21.4	0	0
Tobramisin	0	0	0	0	0	0
TMP+SMX	14	100	0	0	0	0

CA: Klavulanik asit, Sulb: Sulbaktam, TMP+SMX: Trimetoprim+Sulfametoksazol

TARTIŞMA

Y. enterocolitica ilk kez 1933 yılında tanımlanmasına karşın, özellikle son yıllarda bu bakteri ile ilgili çalışmalar yoğunlaşmış ve neden olduğu klinik tabloların gittikçe arttığı bildirilmiştir. Gastroenterit etkenlerinden biri olan *Y. enterocolitica*'nın izolasyonu diğer etkenlere oranla daha zor olmaktadır. Bu zorluk; *Y. enterocolitica* suşlarının ilk izolasyonlarında geç üremeleri ve optimum üreme ısılarının 25-28°C olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca dışkı ve balgam gibi normal flora içeren klinik örneklerde, diğer bakterilerin hızlı üremesi de *Y. enterocolitica*'nın izolasyonunu zorlaştırmaktadır. *Y. enterocolitica*'nın izolasyonu amacıyla soğukta zenginleştirme ve seçici besiyerleri kullanmak gibi bazı yöntemlerin uygulanması gerektiğinden, bu etken rutin olarak bütün örneklerde araştırılmamaktadır (3).

Son yıllarda uygun izolasyon tekniklerinin kullanılması nedeniyle dünyada izolasyon sıklığı artan *Y. enterocolitica*, gastroenterit etkenleri arasında önem kazanmıştır.

Snyder ve ark (8) ABD'de *Y. enterocolitica* sıklığı ile ilgili yaptıkları çalışmada, *Y. enterocolitica*'nın %0.7 oranında izole edildiğini belirtmişler; Lee ve ark (9)'da ABD'de bir gastroenterit epidemisinde izolasyon sıklığını %0.78 olarak bildirmişlerdir. Kanada'da Marks ve ark (10) tarafından yapılan 15 aylık dönemi kapsayan çalışmada gastroenteritli çocuklarda *Y. enterocolitica* izolasyon sıklığı %2.84 olarak saptanmış; Barteluk ve ark (11) ise semptomatik hastalarda *Yersinia* cinsi bakterilerin izolasyon oranının %10.8 olduğunu tesbit etmişlerdir.

Gastroenterit etyolojisinde *Y. enterocolitica*'nın yeri ile ilgili olarak Avrupa'da yapılmış birçok araştırma bulunmaktadır. Mingrone ve ark (12)'nin İtalya'da yaptıkları çalışmada *Y. enterocolitica* izolasyon sıklığı % 1.4 bulunmuş; İspanya'da Velasco ve ark (13) 1980-1983 yılları arasında yaptığı çalışmada 6970 örnek incelenmiş ve 12 %0.17 örnekte *Y. enterocolitica* izole edilmiştir. Hollanda'da yapılan diğer bir çalışmada 929 dışkı örneğinin kültürü sonucunda 15 (%1.6) örnekte *Y. enterocolitica* varlığı saptanmıştır (14). *Y. enterocolitica* gastroenteritine Amerika ve Avrupa kıtalarını yanı sıra Afrika ve Asya'da rastlanmaktadır. De Zee ve ark (15) Zaire'de kırsal kesimde yaptıkları çalışmada *Y. enterocolitica* sıklığını %1.1 olarak bulmuşlardır.

Yurdumuzda gastroenteritli hastalarda *Y. enterocolitica* izolasyon sıklığı bulunmuş olan tek çalışmaları yapılmıştır. Türkiye'de yapılan çalışmalarda

Y. enterocolitica infeksiyonlarını araştırmak amacıyla 1980 yılında Gülhane Askeri Tıp Akademisinde (GATA) Sağlam ve arkadaşları (16) 221'i çeşitli hayvan ve 358'i insan dışkısı olmak üzere toplam 579 dışkı ve 16 adet apendiks içeriğinden kültür yapmışlardır. Yapılan bu çalışmada toplam 595 örnekte *Y. enterocolitica* suşu izole edilememiştir. Candan ve ark (17) İstanbul'da 1989 yılında gastroenteritli 250 hastanın dışkısında *Y. enterocolitica* aramışlar ve 4 (%1.6) hastaya ait örnekte bu bakteriyi izole etmişlerdir. 1993 yılında yine İstanbul'da yapılan bir çalışmada Eskitürk ve ark (18) 452 dışkı örneğinden *Y. enterocolitica* izolasyonu bildirmemişlerdir.

Çalışmamızda ishal yakınması olan 550 hastanın dışkısından 14 (%2.55)'ünden *Y. enterocolitica* izole edilirken, 16 (%2.91)'sında *Salmonella* cinsi bakterilerin infeksiyon etkeni olduğu belirlenmiştir. Örneklerden *Shigella* cinsi bakteri izole edilmemiş, ayrıca 2 (%0.36) örnekte *Y. intermedia* üretilmiştir.

Y. intermedia patojenik potansiyeli tam olarak açıklık kazanmamış bir bakteridir. Son yıllarda klinik örneklerden izole edilen bu bakterinin gastroenterit etkenlerinden biri olabileceği üzerinde durulmaktadır (19,20). Çalışmamızda gastroenteritli 2 hastaya ait dışkı örneğinden izole ettiğimiz *Y. intermedia* suşunun bu klinik görünümünden sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda belirlenen *Y. enterocolitica* izolasyon sıklığının, sporadik gastroenterit vakaları dikkate alındığında yurt dışında yapılan bazı çalışmalarla uyumlu olduğu, bazı ülkelerde elde edilen sonuçlardan da yüksek olduğu dikkati çekmektedir (21-23). Türkiye'de yapılan çalışmalarla kıyaslandığında İstanbul'da Candan ve ark (17)'nin elde ettiği oran bulgularımızla uyumlu bulunmuştur. Ancak yurdumuzda yapılan diğer çalışmalarda (16, 18) *Y. enterocolitica* izole edilememiştir. Tüm dünyada, çeşitli kaynaklarda yaygın olan bu bakterinin Türkiye'de yapılan bazı çalışmalarda izole edilmeyişinin, kullanılan izolasyon teknikleri ve seçilen besiyerleri ile ilişkili olabileceği kanısındayız.

Y. enterocolitica izolasyonunda, uygulanan soğukta zenginleştirme yönteminin ve besiyerleri seçiminin büyük önemi vardır. PBS ile soğukta zenginleştirme yöntemi hemen hemen her tarafında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda izole edilen 14 suşun 10 (%71.43)'ü CIN agar'a direkt ekim ve soğukta zenginleştirme yöntemleriyle üretilirken, 4 (%28.57) suş sadece soğukta zenginleştirme yöntemiyle üretilmiştir. Bu bulgu izolasyonda sadece direkt ekimin yetersiz

kaldığını, mutlaka soğukta zenginleştirme yöntemi ile birlikte uygulanması gerektiğini göstermektedir. Bu yöntemin en büyük dezavantajı ise izolasyon için uzun süreye ihtiyaç göstermesidir. (4,11,24).

Çalışmamızda, dışkı örneklerinin direkt ekildiği Mac Conkey besiyerinde 5 (%35.71) örnekte *Y. enterocolitica* suşları küçük, şeffaf, laktoz negatif koloniler oluştururken, 9 örnekte bu bakterinin kolonilerini ayırt edebilmek mümkün olmamıştır. Yukarıda belirtilen yöntemlerle birlikte kullanılmadığı takdirde, bu besiyerlerinde görülen laktoz negatif kolonilerin *Y. enterocolitica* ayırımında yeterli olmayacağı gözlenmiştir.

Y. enterocolitica izolasyonu dünyada birçok ülkeden bildirilirken, coğrafi özellikler ile serotipler arasında ilişki olduğu dikkati çekmiştir. Avrupa'da en sık izole edilen serotipler O:3 ve O:9 iken, Amerika kıtasında serotip O:3 ve O:8'e bağlı infeksiyonlar sıklıkla görülmektedir. Çalışmamızda izole edilen örneklerin serotiplerinin araştırılmasında *Y. enterocolitica* O:3 ve O:9 antiserumları kullanılmış ve 14 izolattan 11'inin O:9, 3'ünün ise O:3 serotipinden olduğu belirlenmiştir. Serotiplere göre dağılım Avrupa'dan elde edilen sonuçlara uygunluk göstermiştir. (12,14, 25-27)

Türkiye'de yapılan çalışmalarda Candan ve ark (17) izole ettikleri 4 *Y. enterocolitica* suşunun 2'sinin O:3, ikisinin de O:9 serogrubundan olduğunu belirlemişlerdir. İstanbul'da Vahaboğlu ve ark. (28)'i ile Candan ve ark. (17)'nin yaptıkları, Bursa ve yöresinde Gedikoğlu ve ark (29) tarafından gerçekleştirilen seroepidemiolojik çalışmalarda incelenen serumlar O:3 ve O:9 antijenleri ile aglutinasyon vermiştir. Yukarıda belirtildiği gibi, bulgularımız Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarla uyumludur.

Y. enterocolitica izole edilen hastaların özellikleri incelendiğinde; hastaların 10'unun çocuk olduğu dikkat çekmektedir. Literatürde belirtildiği üzere *Y. enterocolitica* infeksiyonu 0-5 yaş grubunda daha sıktır ve bulgularımız literatürle uyumludur (3,9,10,12,15,22,30,31).

Hastaların cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde, 8 hastanın kadın, 6 hastanın erkek olduğu görülmektedir. Literatürde belirtildiği gibi çalışmamızda da cinsiyete göre dağılımda, gruplar arası fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (1,10,32).

Y. enterocolitica'nın oluşturduğu klinik görünüm oldukça geniş spektrumludur. Hastalarda diyare, dışkıda kan ve mukus varlığı, ateş, karın ağrısı en sık görülen semptomlar olmakla birlikte fokal barsak dışı infeksiyonlar, bakteriyemi ya da immünolojik etkilere bağlı tablolar da görülebilir (32,33).

Çalışmamızda *Y. enterocolitica* izole edilen olguların tümünde diyare, bir kısmında ateş, karın ağrısı, kusma ve kanlı dışkı görülmüş; çocukların bazılarında ise dehidratasyon gelişmiştir. Enterokoliti olan ve dışkılarında *Y. enterocolitica* izole edilen hastaların klinik bulgularını inceleyen çeşitli çalışmalar gözden geçirildiğinde; kanlı/kansız diyare, ateş, karın ağrısı, kusma, huzursuzluk en sık rastlanılan klinik bulgular olmaktadır. Bu belirtilerin yanısıra çocuklarda klinik tabloya sıvı kaybına bağlı dehidratasyon ve malnütrisyon da eklenebilmektedir (9,10,12,15).

Yetişkinlerde; çocuklarda görülen belirtilerin yanısıra bazı barsak dışı bulguların da klinik tabloya eklendiği görülmektedir (3,33). Çalışmamızda *Y. enterocolitica* izole edilen erişkin hastalarda kilo kaybı, artrit, farejit gibi bulgular gastroenterit tablosuna eşlik etmiştir. Çocuklar ve erişkin hastalarda elde edilen klinik bulguların literatürle uyumlu olduğu görülmüştür (8,25,34).

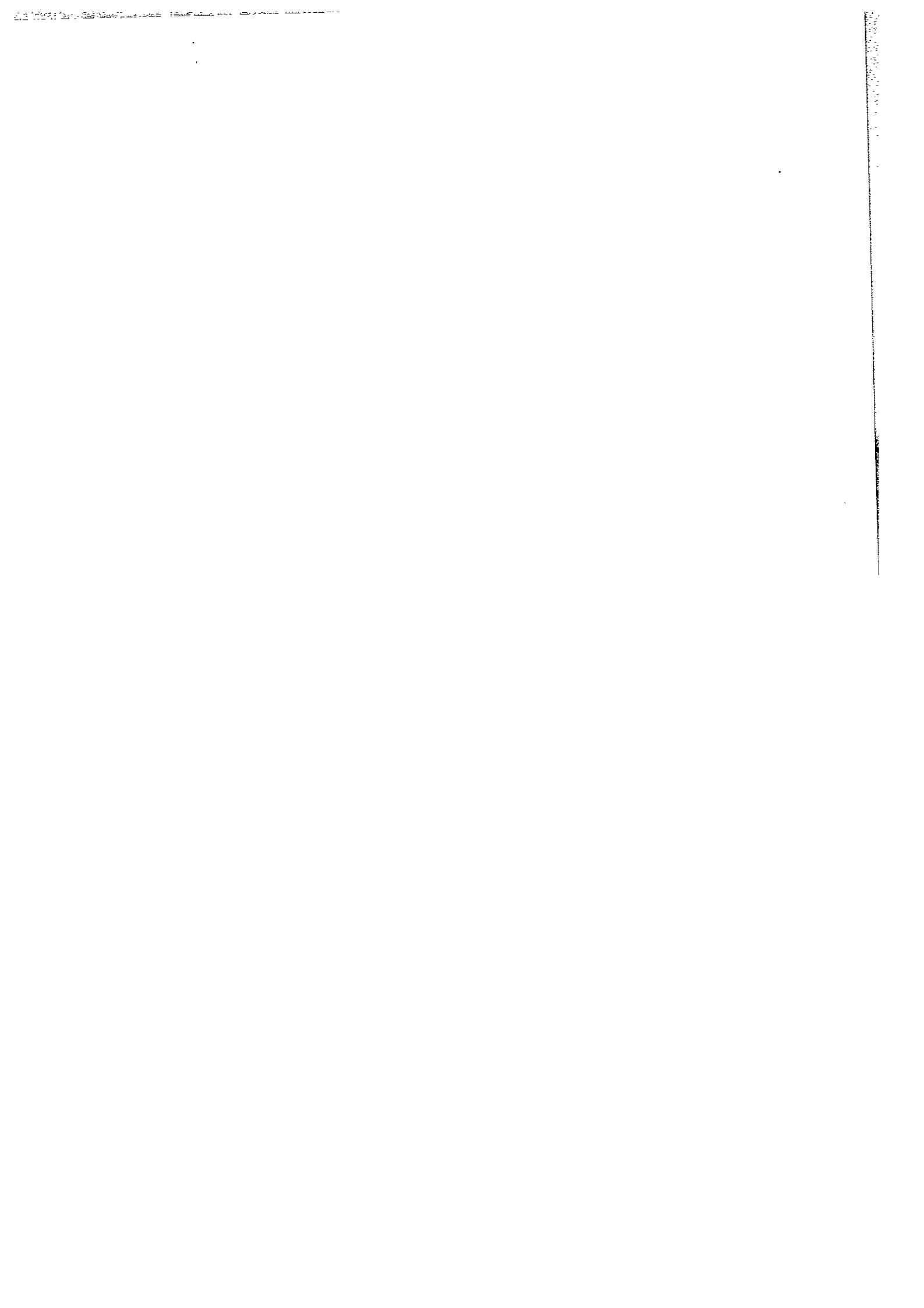
Çalışmamızda izole edilen *Y. enterocolitica* suşlarının antibiyotik duyarlılık sonuçları incelendiğinde; izolatların tümü amikasin, siprofloksasin, imipenem, trimetoprim+sulfametoksazole duyarlı; ampisilin, ampisilin+sulbaktam ve sefazoline dirençli bulunmuştur. Diğer antimikrobiyal ajanların *Y. enterocolitica* izolatlarına değişik oranlarda etkin olduğu saptanmıştır. Snyder ve ark (8) inceledikleri *Y. enterocolitica* suşlarının penisilin, ampisilin, karbenisilin ve sefalotine dirençli olduğunu belirlemişlerdir. Mingrone ve ark (12) çalışmalarında, inceledikleri 35 suşun tamamının ampisilin ve sefalotine dirençli olduğunu bildirmişlerdir. Alzugaray ve ark (35)'nin çalışmaları da inceledikleri izolatların tümünün ampisiline dirençli olduğunu ortaya koymuştur. Preston ve ark (36) antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarını incelediklerinde; tüm izolatların siprofloksasin ve piperasiline duyarlı; trimetoprim+sulfametoksazol, tetrasiklin, kloramfenikol, sefamandol, sefotaksim, aztreonam ve aminoglikozidlere %98'den yüksek oranlarda duyarlı olduklarını belirlemişlerdir. Bu çalışmalarında tüm izolatlar eritromisin, furazolidin ve klindamisin dirençli; %90'ından fazlası da ampisilin, karbenisilin, tikarsilin ve sefalotine dirençli bulunmuştur. Bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlar da bu çalışmalar ve diğer literatür bulgularıyla uyumludur (3,32,33).

Sonuç olarak; çalışmamızda elde edilen %2.55'lik izolasyon oranı bu bakterinin yurdumuzda da gastroenterit etkenleri arasında önemli yeri olduğunu ve *Y. enterocolitica* izolasyon tekniklerinin rutin çalışmalara sokulmaması nedeniyle birçok olgunun atlandığını düşündürmektedir. Bu nedenle, dışkı örneklerinin bakteriyolojik incelemesinde *Y. enterocolitica* izolasyonu için uygun kültür tekniklerinin ve takibin yapılmasının ve tedavinin antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre yönlendirilmesinin yararlı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

- 1-Slome SB, Black RE. *Yersinia enterocolitica* Infections "Evans AS, Brachman PS. Bacterial infections of Humans Epidemiology and Control" Plenum Medical Book Co 2nd Ed New York, USA, 1991; 819-836.
- 2-Konemann EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 4 th Ed JB Lippincott Co Philadelphia, 1992;105-184.
- 3-Cover TL, Aber RC: *Yersinia enterocolitica* N Eng J Med 1989; 321 (1): 16-31.
- 4-Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM. Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, 9th. Ed CV Mosby Co ,1994 : 234-248.
- 5-Farmer JJ, Kelly MT. Enterbacteriaceae "Balows A, Hausler WJ, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ: Manual of Clinical Microbiology" 5th Ed. Am Soc For Microbiol. Washington, 1991; 360-383.
- 6-Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik Tarih, Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, İzmir, 1992; 385-411.
- 7-Woolfrey BF, Lally RT, Quail CO. Evaluation of the Auto SCAN-3 and Sceptor system for Enterobacteriaceae identification. J Clin Microbiol 1983; 17: 807-813.
- 8-Snyder JD, Christenson E, Feldman RA. Human *Yersinia enterocolitica* infections in Wisconsin. Clinical, Laboratory and Epidemiologic Features. Am J Med 1982; 72: 768-774.
- 9-Lee LA, Taylor J, Carter GP, Qinn B, Farmer JJ, Tauxe RV. *Yersinia enterocolitica* O:3 : An Emerging Cause of Pediatric Gastroenteritis in the United States. J Infect Dis, 1991; 163: 660-663.
- 10-Marks MI, Pai CH, Lafleur L, Lackman L, Hammerberg O. *Yersinia enterocolitica* gastroenteritis: A prospective study of clinical, bacteriologic and epidemiologic features, J Pediatr 1980; 96: 26-31.
- 11-Barteluk LA, Noble MA. Routine culturing of stool specimens for *Yersinia enterocolitica* .J Clin Microbiol 1988; 26:1616-1617.
- 12-Mingrone MG, Fantasia M, Figura N, Guglielmetti P. Characteristics of *Yersinia enterocolitica* isolated from children with diarrhea in Italy. J Clin Microbiol 1987; 25: 1301-1304.
- 13-Valesco AC, Mateos ML, Mas G, Pedraza A, Diez M, Futierrez A. Three-Year Prospective Study of Intestinal Pathogens in Madrid, Spain. J Clin Microbiol 1984; 20: 290-292.
- 14-Hoogkamp-Korstanje JAA, Koning J, Samsom JP. Incidence of Human Infection with *Yersinia enterocolitica* Serotypes O3, O8, and O9 and the Use of Indirect Immunofluorescence in Diagnosis. J Infect Dis 1986; 153: 138-141.
- 15-Mol P, Hemelhof W, Butzler JP, Brasseur D, Kalala T, Vis HL. Enteropathogenic agents in children with diarrhoea in rural Zaire. Lancet 1983; 5: 516-518
- 16-Sağlam M, Gümrükçüoğlu E, Antik S, Ocak İ. *Yersinia enterocolitica* yönünden bakteriyolojik ve serolojik bir araştırma. GATA Bül 1980; 22:521.
- 17-Candan İ, Toreci K. İstanbul'da gastroenteritli çocuk olgularından *Yersinia enterocolitica* izolasyonu ve erişkinlerde *Yersinia* antikorları saptanması. İnfeksiyon Dergisi 1989; 3 (1):1-11.
- 18-Eskitürk A, Söyler G. Isolation rate of unusual bacterial pathogens from stool cultures. Marmara Med J 1994; 7: 27-32.
- 19-Agbonlahor DE. Characteristics of *Yersinia intermedia* like bacteria isolated from patients with diarrhea in Nigeria. J Clin Microbiol 1986; 13: 891-893.
- 20-Punsalang A, Edigoro R, Nöte FS. Identification and characterization of *Yersinia intermedia* isolated from human feces. J Clin Microbiol 1987; 25: 856-857.

- 21-Gonzales-Hevia MA, Alvarez-Riesgo JA, Mendoza MC. Epidemiological, clinical and microbiological features of *Yersinia enterocolitica* infections in a community during a four-year period. *Eur J Epidemiol* 1990; 6(2): 184-190.
- 22-Fenwick SG, McCarthy MD. *Yersinia enterocolitica* is a common cause of gastroenteritis in Auckland. *N Z Med J* 1995; 108 (1003): 269-271.
- 23-Kachoris M, Ruoff KL, Welch K, Kallas W, Ferraro MJ. Routine culture of stool specimens for *Yersinia enterocolitica* is not a cost-effective procedure. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 582-583.
- 24-Konttinen S, Sivonen A, Renkonen OV. Increased yields of pathogenic *Yersinia enterocolitica* strains by cold enrichment. *Scand J Infect Dis* 1994; 26:685-691.
- 25-Vantrappen G, Agg HO, Ponette E, Geboes K, Bertrand PH. *Yersinia enterocolitica* and enterocolitis: Gastroenterological aspects. *Gastroenterology* 1977; 72: 220-227.
- 26-VanNoyen RV, Selderslaghs R, Bekaert J, Wauters G, Vandepitte J: Causative Role of *Yersinia* and Other Enteric Pathogens in the Appendicular Syndrome. *Aur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 735-741.
- 27-Hoogkamp-Korstanji JA, Stolk-Engelaar VM. *Yersinia enterocolitica* in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14 (9): 771-775.
- 28-Vahaboğlu H, Atik M, Mican T, Mülazımoğlu L, Beycan İ. Sağlıklı insanlarda *Yersinia enterocolitica* O:3 ve O:9 suşları 'O' Antijenine karşı pozitif titrelerin tayini. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 1989; 19(4): 315-317.
- 29-Gedikoğlu S, Göral G, Helvacı S, Mistik R. *Yersinia enterocolitica* ile serolojik bir çalışma. *Mikrobiyol Bülteni.* 1990; 24: 214-217.
- 30-Bottone EJ. Current trends of *Yersinia enterocolitica* isolates in the New York City area. *J Clin Microbiol* 1983; 17: 63-67.
- 31-Lee LA, Gerber AR, Lonsway DR, Smith JD, Carter GP, Pühr ND, Parrish CM, Sikes RK, Finton RJ, Tauxe RV. *Yersinia enterocolitica* O:3 infections in infants and children, associated with the household preparation of chitterlings. *N Engl J Med* 1989; 322: 984-987.
- 32-Butler T. *Yersinia species* (including plague) "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease" 4th Ed. Churchill Livingstone, New York, USA 1985; 2070-2078
- 33-Black RE. *Yersinia enterocolitica* "Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR(eds). Infectious Diseases", WB Saunders Co. Pennsylvania. 1992; 601-605.
- 34-Simmonds SD, Noble MA, Freeman HJ. Gastrointestinal Features of Culture-Positive *Yersinia enterocolitica* Infection. *Gastroenterology* 1987; 92: 112-7.
- 35-Alzugary R, Gonzalez-Hevia MA, Landeras E, Mendoza MC. *Yersinia enterocolitica* O:3. Antimicrobial resistance patterns, virulence profiles and plasmids. *Microbiologica* 1995; 18(2): 215-222.
- 36-Preston MA, Brown S, Borczyk AA, Riley G, Krishnan C. Antimicrobial susceptibility of pathogenic *Yersinia enterocolitica* isolated in Canada from 1972 to 1990. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38(9): 2121-2124.



SIMVASTATİN KULLANAN ATEROSKLEROZLU HASTALARDA TOTAL KOLESTEROL, HDL-KOLESTEROL LDL-KOLESTEROL VE TRİGLİSERİT DÜZEYLERİ

Bolkan ŞİMŞEK*

Suat GÜNEŞ**

ÖZET

Aksaray ili, Ortaköy ilçesi Devlet Hastanesi'nde, ateroskeroza bağlı koroner iskemisi tespit edilmiş 17 hastaya 4 hafta günde 10 mg simvastatin verildi. Hastalar 6 hafta ilaç almaksızın serbest bırakıldı ve bu süre sonunda tekrar günde 40 mg olmak üzere simvastatin'e 4 hafta devam edildi. Hastaların deney başlangıcında, 4 hafta simvastatin aldıktan sonra, 6 hafta ilaçsız kaldıktan sonra ve tekrar 4 hafta simvastatin aldıktan sonra elde edilen serumlarında total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri tayin edildi. Bulgular istatistiksel olarak değerlendirildi. 4 hafta simvastatin alımından sonra total kolesterol ve LDL-kolesterol değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düştü ($p<0.05$). HDL-kolesterol ve trigliserit değerleri yönünden ise istatistiksel olarak bir anlam bulunamadı. 6 hafta ilaçsız bırakılan süre sonunda total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri tekrar yükseldi. HDL-kolesterol artışı da anlamlı bulundu ($p<0.05$). Tekrar 4 hafta simvastatin alımından sonra, total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri anlamlı derecede düştü ($p<0.05$). HDL-kolesterol değerinde de yükseliş anlamlı idi ($p<0.05$). Cinsiyete göre yapılan değerlendirmede de aynı şekilde düşüşler belirlendi. 45 yaşın altındaki ve üstündeki kişilerin değerlendirilmesinde de benzer bulgular elde edildi.

Sonuç olarak, hastalara verilen simvastatin, total kolesterol LDL-kolesterol ve trigliserit düzeylerini düşürmüştür. Bu değerler normal sınırlara ulaşmamış olmakla birlikte hastalar için oldukça düşük değerler olarak kabul edilebilir. Ayrıca HDL-kolesterol değerlerinin de yükselmesi bu ilacın antihiperlipidemik veya antiaterojenik özelliklerini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler : Simvastatin, ateroskleroz, lipitler

TOTAL CHOLESTEROL, HDL-CHOLESTEROL, LDL-CHOLESTEROL AND TRIGLYCERIDE LEVELS IN PATIENT TAKING SIMVASTATIN

SUMMARY

17 patients with coronary ischemia due to atherosclerosis were treated with 10 mg of simvastatin daily for 4 weeks in State Hospital of Ortaköy in Aksaray province. After the treatment the patients were not medicated for six weeks, and then treated with 40 mg simvastatin daily for another 4 week's period. During this period four blood samples were collected from each patient. First blood samples were drawn at the beginning of the treatment. The second blood samples were taken at the end of first four week's treatment period. The third samples were taken at the end of 6 week's period without any medication. The fourth samples were collected at the end of second four week's treatment period. Total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and triglyceride levels in these blood samples were determined. The findings were compared statistically. It was observed that total cholesterol and LDL-cholesterol levels were significantly decreased in the blood samples drawn after first four week simvastatin treatment ($p<0.05$). The differences in HDL-cholesterol and triglyceride levels were found insignificant ($p>0.05$). Total cholesterol, LDL-cholesterol and triglyceride levels were increased after six week's period without the treatment. The increase in HDL-cholesterol level was also found statistically significant ($p<0.05$). Total cholesterol LDL-cholesterol and triglyceride levels were decreased significantly ($p<0.05$) after re-treatment with the medicine. The increase in HDL-cholesterol level was also significant ($p<0.05$). The results were obtained when the data were evaluated concerning the sex. There were no changes between data of the individuals older and younger than 45 years.

* Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara

** Güneş Eczanesi, Ortaköy, Aksaray

As a result, simvastatin has decreased the total cholesterol, LDL-cholesterol and triglyceride levels. These levels can be accepted quite low for the patients, even though they did not reach to the normal levels. In addition, the increases in HDL-cholesterol levels have emphasized the antihyperlipidemic or antiatherogenic features of the medicine.

Key Words : Simvastatin, atherosclerosis, lipids

GİRİŞ

Yüksek serum kolesterolü koroner aterosklerozun başlıca nedeni olarak kabul edilmektedir. Primer ve sekonder korunma ile ilgili yapılmış klinik çalışmalarda, çeşitli kolesterol düşürücü girişimlerle, koroner kalp hastalığı (KKH) sonucu gelişen bulguların azaldığı gösterilmiştir (1-3). Dolayısıyla, KKH olan kişilere diyet değişiklikleri ve gerekirse yüksek kolesterol düzeylerini düşürücü ilaçlar önerilmiştir. Bu ilaçlardan simvastatin, hidrosimetilglutaril koenzim A (HMG KoA) redüktaz enzimini inhibe ederek, LDL-kolesterolü düşürmektedir (4). İskandinav simvastatin sağkalım çalışması, simvastatin ile kolesterol düzeylerinin düşürülmesinin KKH olan kişilerde sağkalımı uzatacağı hipotezini doğrulamak amacı ile tasarlanmıştır. Hastalara günde bir defa 20-40 mg simvastatin verilmiştir. Ortalama 5.4 yıllık izleme sonuçlarına göre, plasebo kullanılan gruba oranla simvastatin kullanılan grupta genel mortalite oranlarında yaklaşık %30 azalma sağlanmıştır. Simvastatin LDL-kolesterolde uzun süreli olarak ortalama %35 azalma oluşturmuş, HDL-kolesterolde %8'lik bir artış da buna eşlik etmiştir (5).

Serum total kolesterol düzeylerinin KKH ile ilişkili olduğu, LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol düzeylerinin de KKH riskinin tespit edilmesinde önemli olduğu bilinmektedir. KKH'da LDL-kolesterol konsantrasyonu majör risk faktörüdür. KKH riski ile düşük HDL-kolesterol arasında ise ters bir ilişki vardır. Son yapılan çalışmalar yüksek trigliserit düzeyleriyle KKH arasındaki ilişkiyi de göstermektedir(6).

Simvastatin'in aktif formu, hidrosimetilglutaril KoA'nın mevalonata dönüşmesini kataliz eden HMG KoA redüktaz'ın spesifik bir inhibitörüdür. Hidrosimetilglutaril KoA'nın mevalonata dönüşmesi kolesterolün biyosentezinde erken bir basamak olduğundan, simvastatin ile tedavinin, potansiyel olarak toksik sterollerin birikimine yol açması beklenmemektedir. Ayrıca, hidrosimetilglutaril KoA kolayca vücutta birçok biyosenteze katılan asetil KoA'ya geri metabolize olmaktadır. Hem insanlarda hem de hayvanlarda yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar, simvastatinin kolesterol biyosentezi

üzerinde güçlü bir inhibisyon etkisine sahip olduğunu doğrulamıştır (4,7-9). Bu nedenle çalışmamızda, kolesterol düşürücü ajan olarak simvastatin, aterosklerozlu hastalara uygulanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Aksaray ili, Ortaköy ilçesi Devlet Hastanesi dahiliye servisine başvuran ve gerek anemnez gerek semptomlarla ve gerekse EKG delillerine dayanarak, ateroskleroza bağlı koroner iskemisi tespit edilmiş 17 kişiden elde edilen serumlarda total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit tayinleri yapıldı. Kan örnekleri 12 saatlik açlıktan sonra sabahleyin alındı. Kan pıhtılaşırıldıktan sonra 2 saatten fazla bekletilmeden santrifüj edilerek serum elde edildi. Tüm ölçümlere serum elde edildikten hemen sonra başlandı.

5 kadın, 12 erkekten oluşan hasta grubunun teşhis safhasında total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit değerleri saptandı. Bu hasta grubuna dahiliye servisinde belirlenen tedavi periyodunda 4 hafta günde 10 mg simvastatin akşam dozu olarak verildi. Bu süre sonunda aynı parametreler tayin edildi. Hastalar ilaç almaksızın 6 hafta serbest bırakıldı. Bu süre sonunda da aynı parametreler tayin edildi. Hasta grubuna tekrar günde 40 mg olmak üzere simvastatin 4 hafta devam edildi. Bu süre sonunda tekrar aynı lipid parametreleri tayin edildi.

Total kolesterol tayini, kolesterol ester hidrolaz, kolesterol oksidaz ve peroksidaz'ın kullanıldığı enzimatik kolorimetrik bir yöntemle dayanan Sclavo Diagnostic (Kat. No: 81422) hazır kiti kullanılarak yapıldı. HDL-kolesterol tayini, magnezyum ve dekstran sülfat metoduna göre hazırlanmış Sclavo Diagnostic (Kat. No: 81430) kiti kullanılarak yapıldı. Trigliserit tayini, gliseron fosfat oksidaz metoduna uygun olarak hazırlanmış Sclavo Diagnostic (Kat. No: 81862) kiti kullanılarak yapıldı. LDL-kolesterol miktarları Friedewald formülü ile hesaplandı.

BULGULAR

Hastaların deney başlangıcında (A GRUBU), 4 hafta simvastatin aldıktan sonra (B GRUBU), 6 hafta ilaçsız kaldıktan sonra (C GRUBU), tekrar 4 hafta simvastatin aldıktan sonra (D GRUBU) saptanan total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit değerleri, Mann Witney testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Tablo 1'de grupların ortalama değerlerinin, Tablo 2'de cinsiyet ayırımına göre kadınların ortalama değerlerinin, Tablo 3'te erkeklerin ortalama değerlerinin, Tablo 4'te yaşa göre 45 yaş ve altındakilerin ortalama değerlerinin ve Tablo 5'de 45 yaşın üstündekilerin ortalama değerlerinin karşılaştırmaları verildi.

Hastaların 4 hafta simvastatin aldıktan sonraki total kolesterol ve LDL-kolesterol değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düştü. HDL-kolesterol ve trigliserit değerleri yönünden ise istatistiksel bir anlam bulunamadı.

Hastaların 6 hafta ilaçsız bırakıldığı periyod sonucunda total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit değerleri başlangıç değerlerine doğru tekrar yükseldi ve farklar anlamlı bulunmadı. HDL-kolesterol'deki artış ise anlamlı bulundu.

Hastalara tekrar 4 hafta simvastatin verildiğinde, total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit değerleri anlamlı derecede düştü. HDL-kolesterol de anlamlı derecede yükseldi.

Cinsiyete göre yapılan değerlendirmede, kadınların oluşturduğu grupta 4 haftalık simvastatin uygulanması sadece LDL-kolesterol değerlerinde anlamlı bir düşüşe neden oldu. Erkeklerin oluşturduğu grupta ise sadece total kolesterol değerlerinde anlamlı bir düşüşe neden oldu.

ilaçsız periyodu takiben tekrar simvastatin verildiğinde hem kadınlarda hem erkeklerde total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit değerleri başlangıca göre anlamlı derecede düştü. HDL-kolesterol de anlamlı derecede yükseldi.

Tablo 1. Grupların Ortalama Değerleri (mg/dL) ve İstatistiksel Değerlendirmeler

GRUP	n	TOTAL KOLEST X±S.S	HDL-KOLEST. X±S.S	LDL-KOLEST. X±S.S	TRİGLİSERİT X±S.S
A	17	345.3±82.7	36.7±8.4	192.5±50.5	243.4±80.3
B	17	265.3±50.4	38.2±8.7	140.5±34.4	203.1±84.6
C	17	306.0±58.0	43.6±8.1	171.0±44.1	214.0±72.7
D	17	224.5±48.8	46.8±9.1	101.6±33.2	163.5±63.5
		A B p<0.05	A B p<0.05	A B p<0.05	A B p<0.05
		A C p<0.05	A C p<0.05	A C p<0.05	A C p<0.05
		A D p<0.05	A D p<0.05	A D p<0.05	A D p<0.05
		B C p<0.05	B C p<0.05	B C p<0.05	B C p<0.05
		B D p<0.05	B D p<0.05	B D p<0.05	B D p<0.05
		C D p<0.05	C D p<0.05	C D p<0.05	C D p<0.05

Tablo 2. Kadınların Ortalama Değerleri (mg/dL) ve İstatistiksel Değerlendirmeler

GRUP	n	TOTAL KOLEST X±S.S	HDL-KOLEST X±S.S	LDL-KOLEST. X±S.S	TRİGLİSERİT X±S.S
A	5	385.2±82.5	42.8±3.7	231.6±44.5	256.4±104.3
B	5	273.8±40.3	48.2±2.7	130.8±24.5	213.6±70.4
C	5	339.0±67.5	51.2±4.0	181.2±28.1	233.2±89.9
D	5	234.4±49.3	55.2±5.5	86.0±35.6	178.0±65.8
		A B p<0.05	A B p<0.05	A B p<0.05	A B p<0.05
		A C p<0.05	A C p<0.05	A C p<0.05	A C p<0.05
		A D p<0.05	A D p<0.05	A D p<0.05	A D p<0.05
		B C p<0.05	B C p<0.05	B C p<0.05	B C p<0.05
		B D p<0.05	B D p<0.05	B D p<0.05	B D p<0.05
		C D p<0.05	C D p<0.05	C D p<0.05	C D p<0.05

Tablo 3. Erkeklerin Ortalama Değerleri (mg/dL) ve İstatistiksel Değerlendirmeler

GRUP	n	TOTAL KOLEST X±S.S	HDL-KOLEST X±S.S	LDL-KOLEST. X±S.S	TRİGLİSERİT X±S.S
A	12	308.7±47.0	32.7±4.8	178.2±44.8	233.8±71.2
B	12	261.8±56.3	34.8±4.8	144.5±37.9	198.7±64.7
C	12	282.3±48.8	40.5±7.3	166.8±50.2	206.0±67.2
D	12	220.3±50.1	43.3±7.9	103.1±33.8	157.5±64.5
		A B p<0.05	A B p<0.05	A B p<0.05	A B p<0.05
		A C p<0.05	A C p<0.05	A C p<0.05	A C p<0.05
		A D p<0.05	A D p<0.05	A D p<0.05	A D p<0.05
		B C p<0.05	B C p<0.05	B C p<0.05	B C p<0.05
		B D p<0.05	B D p<0.05	B D p<0.05	B D p<0.05
		C D p<0.05	C D p<0.05	C D p<0.05	C D p<0.05

Tablo 4. 45 Yaş ve Altındaki Bireylerin Ortalama Değerleri (mg/dL) ve İstatistiksel Değerlendirmeler

GRUP	n	TOTAL KOLEST. X±S.S	HDL-KOLEST. X±S.S	LDL-KOLEST. X±S.S	TRİGLİSERİT X±S.S
A	11	312.0±61.8	34.8±6.7	188.1±37.1	248.6±83.5
B	11	272.4±57.3	36.8±7.0	140.6±38.5	212.8±75.7
C	11	295.8±58.9	39.5±8.8	155.6±37.6	222.3±70.2
D	11	232.8±50.1	42.4±7.3	108.6±33.3	173.4±72.9
		A B p<0.05	A B p<0.05	A B p<0.05	A B p<0.05
		A C p<0.05	A C p<0.05	A C p<0.05	A C p<0.05
		A D p<0.05	A D p<0.05	A D p<0.05	A D p<0.05
		B C p<0.05	B C p<0.05	B C p<0.05	B C p<0.05
		B D p<0.05	B D p<0.05	B D p<0.05	B D p<0.05
		C D p<0.05	C D p<0.05	C D p<0.05	C D p<0.05

Tablo 5. 45 Yaşın Üstündeki Bireylerin Ortalama Değerleri (mg/dL) ve İstatistiksel Değerlendirmeler

GRUP	n	TOTAL KOLEST X±S.S	HDL-KOLEST X±S.S	LDL-KOLEST X±S.S	TRİGLİSERİT X±S.S
A	6	349.7±81.8	37.2±5.8	242.8±33.6	237.5±70.0
B	6	252.8±54.4	40.8±5.7	139.8±34.0	185.7±36.2
C	6	324.7±48.5	51.2±3.4	199.3±44.0	198.0±69.9
D	6	206.1±45.6	55.0±5.8	88.3±31.4	145.0±40.8
		A B p<0.05	A B p<0.05	A B p<0.05	A B p<0.05
		A C p<0.05	A C p<0.05	A C p<0.05	A C p<0.05
		A D p<0.05	A D p<0.05	A D p<0.05	A D p<0.05
		B C p<0.05	B C p<0.05	B C p<0.05	B C p<0.05
		B D p<0.05	B D p<0.05	B D p<0.05	B D p<0.05
		C D p<0.05	C D p<0.05	C D p<0.05	C D p<0.05

Yaşa göre yapılan değerlendirmede 45 yaşın altındakilerde 4 haftalık simvastatin uygulanması LDL-kolesterolü anlamlı şekilde düşürdü. 45 yaşın üstündekilerde total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit anlamlı şekilde düşük bulundu.

İlaçsız periyodu takiben tekrar simvastatin verildiğinde her iki grupta da total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit değerleri başlangıca göre anlamlı derecede düştü. HDL-kolesterol de anlamlı derecede yükseldi.

TARTIŞMA

Aterosklerotik lezyonlarda, lipidlerin bir çoğunun LDL kaynaklı olduğuna dair kuvvetli deliller vardır. LDL, plazma total kolesterolünün büyük bir bölümünü taşımasından dolayı, ateroskeroza yol açan patobiyolojik işleme indirekt olarak katılmaktadır. Yani LDL-aterojeniktir. LDL, HDL'ye nazaran intima'da tutulma eğilimindedir. Böylece erken aterosklerotik lezyonda, subendotelyal yüzeyde nisbeten yüksek LDL konsantrasyonu bulunmaktadır. Kan kolesterol seviyesinin büyük bir kısmını teşkil eden LDL, KKH insidansından büyük ölçüde sorumludur(10,11).

Yapılan çalışmalar, düşük HDL düzeyinin KKH'na sebep olacağı konusunda kesin sonuç vermemekle birlikte, ilaç tedavisiyle yükseltelen plazma HDL-kolesterol konsantrasyonunun hastalıktan korunmayı sağladığını göstermiştir. HDL'nin anti-aterosklerotik özellik göstermesinin en önemli nedenlerinden birisi ters kolesterol taşınmasını gerçekleştirmesidir. Ters kolesterol transportu, artan plazma HDL seviyesi, artan HDL sentezi ve azalan HDL katabolizması tarafında stimüle edilebilmektedir(12).

Trigliseritin ateroskleroz için bir risk teşkil edip etmediği tartışmalıdır. KKH'da trigliseritlerin yüksekliğinin önemli bir bulgu olduğuna dair raporlar artmaktadır. Son yapılan epidemiyolojik çalışmalar yüksek trigliserit seviyesiyle K.K.H. arasındaki ilişkiyi göstermektedir(13).

Çalışmamızda hastaların 4 hafta simvastatin (10 mg) aldıktan sonra elde edilen değerlerine göre

total kolesterol ve LDL- kolesterol düşüşleri anlamlı bulundu. Daha sonra hastaların 6 hafta ilaçsız bırakılmaları sonucunda total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri tekrar yükseldi. HDL-kolesterol artışı da anlamlı bulundu. Bu durum simvastatin'in tek başına diyetin yetersiz olduğu hiperkolesteroleminin tedavisindeki etkisini göstermektedir. Total ve LDL-kolesterolün düşürülmesinde yüksek derecede etkili bulunduğu bildirilen(14) bu ilaç, bu çalışmanın bulgularına göre de 4 haftada yanıt vermiş ve değerler düşmüştür. Simvastatin tedavisinin durdurulması, total ve LDL-kolesterolün yükselmesine yol açarken HDL-kolesteroldeki yükseliş de başlangıç değerlerine göre yüksek bulunmuştur. Bu bulgu HDL 'nin koroner kalp hastalıklarından korunma mekanizmasındaki rolü ile ilişkili olarak, ters yönde kolesterol taşınmasına ve bunun sonucu kolesterolü arter duvarından alarak yeniden dağıtmasına yönelik fonksiyonuyla uyumludur. Hastalara tekrar 4 hafta simvastatin (40 mg) verilen süre sonunda saptanan total kolesterol LDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri de düşüktür. HDL-kolesterolündeki yükseliş de anlamlıdır.

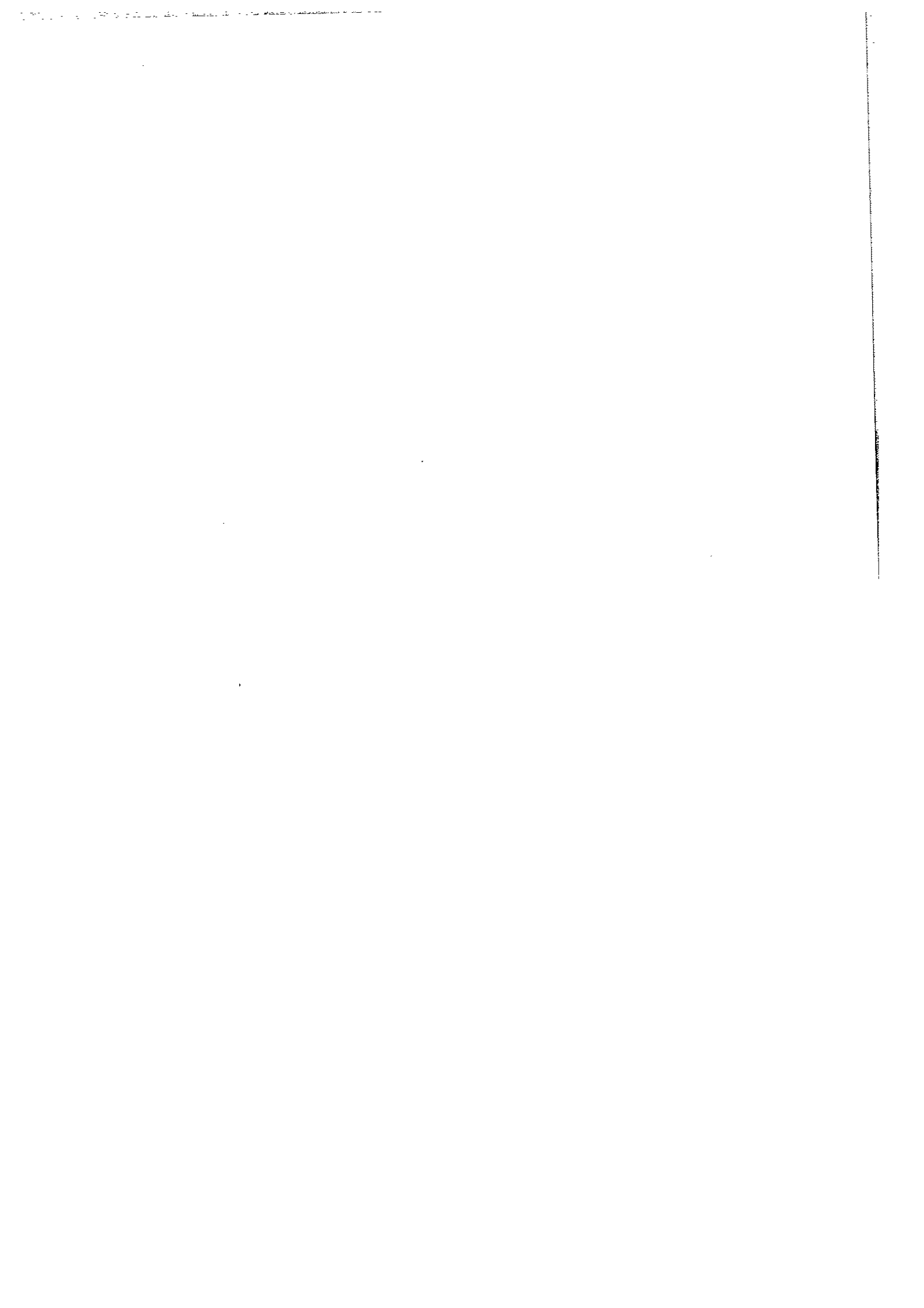
Cinsiyete göre yapılan değerlendirme ile 45 yaşın altındaki ve üstündeki kişilerin değerlendirilmesinde de benzer bulgular elde edilmiştir.

Sonuç olarak, hastalara verilen simvastatin total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit düzeylerini düşürmüştür. Bu değerler normal sınırlar içinde olmamakla birlikte hastalar için oldukça düşük değerler olarak kabul edilebilir. Ayrıca HDL-kolesterol değerlerinin de yükselmesi bu ilacın anti-hiperlipidemik veya antiaterojenik özelliklerini vurgulamaktadır. Ancak dozaj ve uygulama konusunda yan etkilerinin göz önünde bulundurulması nedeniyle, bu ilacın doktor kontrolünde alınması hususuna dikkat edilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1-Holme I. An analysis of randomized trials evaluating the effect of cholesterol reduction on total mortality and coronary heart disease incidence. *Circulation* 1990; 82:1916-1924.
- 2-Moldoon MF, Manuok SB, Matthews KA. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *Br Med J* 1990; 301: 309-314.
- 3-Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 248-254.
- 4-Todd PA, Goa KL. Simvastatin: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in hypercholesterolemia. *Drugs* 1990; 40: 569-607.

- 5-Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
- 6-Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 269: 3015-3023.
- 7-Alberts AW. Effects of HMG CoA reductase inhibitors on cholesterol synthesis. *Drug Invest* 2 suppl 1990; 2: 9-17.
- 8-Nagata Y, Hidaka Y, Ishida F, et al.. Effect of simvastatin (MK-733) on the regulation of cholesterol synthesis in Hep G2 cells. *Biochem Pharmacol* 1990; 40: 843-850.
- 9-Riberio A, Mangeney M, Lorient C, et al. Effect of simvastatin on the synthesis and secretion of lipoproteins in relation to the metabolism of cholesterol in cultured hepatocytes. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1086: 279-286.
- 10-Rudel LL. Low density lipoproteins in atherosclerosis. *J Lipid Research* 1986; 27: 465-474.
- 11-Lipid Research Clinics Program. The lipid research clinic coronary primary prevention trials results. II: The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol. *JAMA* 1984; 251: 365-374.
- 12-Kashyap ML. Basic consideration in the reversal of atherosclerosis. Significance of high density lipoprotein in stimulating reverse cholesterol transport. *The American J Cardiol* 1989; 63: 56H-59H.
- 13-Austin MA. Plasma triglycerides as a risk factor for coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 249-251.
- 14-Illingworth DR, Tober JA. A review of clinical trials comparing HMG-CoA reductase inhibitors. *Clinical Therapeutics* 1994; 16: 366-385.



ANKARA ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNDE STAPHYLOCOCCUS AUREUS BURUN TAŞIYICILIĞI*

Sulhiye YILDIZ**

ÖZET

Nisan 1992 - Aralık 1994 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğrencilerinden 452'si *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılığı yönünden incelendi. Öğrencilerden 58'inin (%12.8) *S. aureus* burun taşıyıcısı olduğu belirlendi. Soyutlanan suşların 21'inin (%36.2) metisiline dirençli olduğu, 38'inin (%65.5) beta laktamaz oluşturduğu saptandı. Suşların penisilin G, sefalotin, sefoperazon, sulbaktam+ampisilin, amoksisilin+klavulanik asit, eritromisin, gentamisin, siprofloksasin, pefloksasin, vankomisin ve trimetoprim-sulfametoksazole duyarlılıkları disk difüzyon yöntemiyle araştırıldı.

Anahtar Kelimeler : *Staphylococcus aureus*, Burun taşıyıcılığı.

NASAL CARRIAGE OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS IN STUDENTS OF ANKARA UNIVERSITY FACULTY OF PHARMACY

SUMMARY

Between April 1992 and December 1994, 452 students of Ankara University Faculty of Pharmacy were investigated for nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. 58 students (12.8%) were *S. aureus* nasal carriers. 21 (36.2%) of the isolated strains were resistant to methicillin and 38 (65.5%) produced beta lactamase. The susceptibility of the strains to penicillin G, cephalotin, cefoperazone, sulbactam-ampicillin, amoxicillin-clavulanic acid, erythromycin, gentamicin, ciprofloxacin, pefloxacin, vancomycin and trimethoprim-sulphamethoxazole were investigated by disk diffusion method.

Key Words : *Staphylococcus aureus*, Nasal carriage.

GİRİŞ

Staphylococcus aureus müköz membranlar ve cildin bakteriyel florasına ait mikroorganizmalar arasında yer alan, bir potansiyel patojendir (1). Olumsuz ortam koşullarına oldukça dayanıklı olduğundan, doğada yaygın olarak bulunmaktadır. Sağlıklı insanların %10 - %40'nının, bu mikroorganizmayı vücutlarının en az bir bölgesinde sürekli taşımakta olduğu, çeşitli yayınlarda bildirilmiştir (1,2). Yetişkinlerde burun, *S. aureus*'un en sık bulunduğu yer olarak verilmekte ve taşıyıcılığın araştırılmasında burun kültürünün yapılması önerilmektedir (1). İnsüline bağımlı diabetes mellitus, intravenöz ilaç bağımlılığı, peritoneal dializ gibi çeşitli faktörler, kişilerdeki taşıyıcılık oranını artırmaktadır (1,3,4).

S. aureus burun taşıyıcılarının, bu mikroorganizmayı ciltlerine yaymaları ve enfeksiyona yol açmaları mümkündür. Ayrıca böyle kişilerce kontamine edilen gıdalar, besin zehirlenmesine de neden olabilmektedir (5).

Hastalıkların tedavisi amacıyla kullanılan ilaçların, kontamine olduğunda kişiler için enfeksiyon kaynağı da olabildiği, 1965'ten sonraki çeşitli yayınlarda bildirilmiştir (6,7). Böyle vakaların artması üzerine, Uluslararası Eczacılık Federasyonu (FIP) farmasötik preparatlarda hiç bulunmaması gereken mikroorganizmaları ve steril olmayan farmasötik formlarda bulunmasına izin verilebilecek mikroorganizmalarla miktarlarını belirleyerek bir rapor yayınlanmıştır (8). *S. aureus*, farmasötik preparatlarda hiç bulunmaması gereken mikroorganizmalardan birisidir.

Gelişmiş ülkelerde 1980'li yılların başlarından itibaren ilaç sanayii için mikrobiyolojik açıdan getirilen yasal düzenlemelerle imalatın her aşamasında kontrol yapılmakta ve genellikle uygun üretim sağlanmaktadır. Ancak, *S. aureus* taşıyıcısı bir eczacının hazırlayacağı majistral preparatın kontrolü yapılmadığından, gerek serbest eczanelerde gerekse hastane eczanelerinde eczacılar tarafından hazırlanan bu tür preparatlar kul-

*Bir Bölüm XXV. Türk Mikrobiyolojisi Kongresi, 8-11 Eylül 1992, Bursa'da sunulmuştur.

**Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tandoğan/Ankara

lanıcılar açısından bir risk oluşturabilmektedir(9).

Bu çalışmada, meslek yaşamında farmasötik preparatları hazırlayacak eczacı adayı öğrencilerdeki *S. aureus* taşıyıcılık oranının saptanması ve suşların beta-laktamaz aktiviteleri ile metisiline dirençlerinin incelenerek, toplum veya hasta kaynaklı diğer çalışma bulgularıyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Nisan 1992-Aralık 1994 tarihleri arasında, belli dönemlerde, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi öğrencilerinden 452'sinin *S. aureus* burun taşıyıcılığı araştırıldı. Örneklerin alındığı tarihten geriye doğru bir ay içinde antibiyotik kullanmayan 18-23 yaş grubundaki sağlıklı kişiler, çalışmaya dahil edildi. Çalışma süresi boyunca her öğrenciden yalnız bir defa örnek alındı. Steril eküvyonla burun deliğinin 1-2 cm içinde, burun mukozasına sürülerek alınan örnekler, %5 koyun kanlı trypticase soy agar plaklarına hemen ekildi ve tek koloni düşürülerek 35 °C'de bir gece inkübe edildi. İnkübasyon sonunda incelenen plaklardaki üreme; koloni morfolojisi, Gram boyalı preparattaki görünüm ve katalaz reaksiyonuna göre değerlendirildi. Taze tavşan plazması ile lamda koagülaz testi sonucu pozitif çıkan örneklerin, 4-5 koloniden kanlı agar ve mannitol salt agara pasajları yapıldı. Mannitolden de asit oluşturanlar *S. aureus* olarak tanımlandı (10). İlk kültürlerinde beş koloniden fazla *S. aureus* üreyenler taşıyıcı olarak tanımlandı.

Suşların beta-laktamaz aktivitelerinin tayini "Nitrocefın Chromogenic Cephalosporin (Oxoid)" ile yapıldı.

Metisilin direnci; %4 NaCl içeren Mueller-Hinton agarda (Oxoid), 1 mcg'lık oksasilin (Bioanalyse) diskleri kullanılarak araştırıldı. ve 33 °C'de 24 saat inkübasyondan sonra değerlendirildi (11).

İzole edilen suşların penisilin G, sulbaktam-ampisilin, amoksisilin-klavulanik asit, eritromisin, gentamisin, sefalotin, sefoperazon, trimetoprim-sulfametoksazol, siprofloksasin, pefloksasin, ve vankomisine duyarlılıkları, disk difüzyon yöntemiyle, ticari diskler (Oxoid, Bioanalyse) kullanılarak, NCCLS standartlarına göre araştırıldı (11).

BULGULAR

Burun kültürü sonuçlarına göre, incelenen toplam 452 eczacılık fakültesi öğrencisinden 58'inin (%12.8) *S. aureus* burun taşıyıcısı oldukları tesbit

edildi. Taşıyıcılık oranları ve inceleme dönemleri Tablo 1'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 1. İnceleme dönemlerine göre öğrenci sayısı ve taşıyıcılık oranları

Dönemler	Öğrenci Sayısı	<i>S. aureus</i> Taşıyıcıları Sayı	%
Nisan-Mayıs (1992)	100 (56 K - 44 E)	12	12.0
Kasım-Aralık (1992)	101 (62 K - 39 E)	13	12.9
Kasım-Aralık (1993)	117 (76 K - 41 E)	16	13.6
Kasım-Aralık (1994)	134 (82 K - 52 E)	17	12.7
Toplam	452 (276K-176E)	58	12.8

K-Kız öğrenci
E-Erkek öğrenci

İzole edilen 58 *S. aureus* suşundan 38'inin (%65.5) beta-laktamaz oluşturduğu belirlendi.

Yirmibir suşta (%36.2) metisiline direnç saptanmış olup, diğer antibakteriyellere duyarlılık sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. İzole edilen 58 *S. aureus* suşunun antibakteriyellere duyarlılığı (%)

Antibakteriyeller	Duyarlı	Orta Duyarlı	Dirençli
Penisilin G	3.4	-	96.6
Sefalotin	93.1	6.9	-
Sefoperazon	17.2	77.6	5.2
Sulbaktam-Ampisilin	72.4	6.9	20.7
Amoksisilin-Klavulanat	37.9	-	62.1
Eritromisin	41.4	44.8	13.8
Gentamisin	91.4	-	8.6
Siprofloksasin	87.9	5.2	6.9
Pefloksasin	89.6	5.2	5.2
Vankomisin	100.0	-	-
Trimetoprim-Sulfametoksazol	100.0	-	-

TARTIŞMA

S. aureus taşıyıcılığını araştıran kapsamlı çalışmalarda, normal kişilerin en az %10'unun sürekli taşıyıcı olduğu, %20'lik bölümünün hiç bir zaman taşımadığı, %70 kadarının da geçici olarak taşıyıcı olabileceği bildirilmektedir (4,12). Taşıyıcılık oranları sürekli injeksiyona maruz kalma, diyaliz hastası olma yanında yaş, hormonal değişiklikler, genetik özellikler, antimikrobiyal tedavi alma, kişiye bağlı immünite özellikleri, solunum yolu infeksiyonları, soğuk hava, hastanede uzun süre yatış, hastanede çalışma gibi faktörlerle de değişebilmektedir (1,2,13-16). Çalışmamızda *S. aureus* burun taşıyıcılığı %12.8 olarak bulunmuştur. Bu sonuç

Haçibektaşoğlu ve arkadaşlarının (17) yaklaşık aynı yaş grubundaki sağlıklı kişilerle yaptıkları ve *S. aureus* burun taşıyıcılığını %10.2 olarak saptadıkları çalışma sonucu ile uyumludur. Besin işleriyle uğraşan kişilerden oluşan 18 kişi ile yapılan bir çalışmada da *S. aureus* burun taşıyıcılığı oranı %21 olarak bildirilmiştir (18). Normal popülasyonunu, hastaneye KBB infeksiyonundan başka nedenlerle başvuran hastaların oluşturduğu bir diğer çalışmada ise, taşıyıcılık oranı %28 olarak bulunmuştur (19). Bu farklı sonuçların taşıyıcılık için esas alınacak kriter farklılığının yanında, seçilen gruplardan da kaynaklandığı düşünülmektedir. Aslında *S. aureus* burun taşıyıcılığını araştırmada kullanılan mikrobiyolojik yöntemlerde bir beraberlik yoktur. Örneklerin hemen ekilmesini önerenler yanında, 1-2 saat buyyonda beklettikten sonra ekimini yapanlar da vardır (4,17). Ekim alanında üç koloni ve fazlasını taşıyıcılık sayanlara karşın (13,19), 10 koloni ve fazlasını taşıyıcılık olarak değerlendirenler de bulunmaktadır (20). Bir çok çalışmada ise koloni sayısından hiç bahsedilmemektedir. Benzer grupların çalışmalarının kıyaslanabilmesi için ekim şekilleri ve değerlendirme ölçütlerinin de uyumlu olması gereklidir.

İzolasyonunu yaptığımız 58 *S. aureus* suşunun 38 tanesinin (%65.5) betalaktamaz oluşturduğu tespit edilmiştir. Klinik kaynaklı *S. aureus* suşlarının beta-laktamaz aktivitelerini, Çakır ve ark. (21) %70, Kocabeyoğlu ve ark. (22) ise, %71 olarak bulmuşlardır. Taşıyıcılardan soyutlanan suşlarda da yüksek oranda beta-laktamaz aktivitesinin bulunması, toplum içinde dirençli suşların arttığını göstermektedir.

Çalışmamızdaki 58 *S. aureus* suşunun 21'i (%36.2) metisiline dirençli olarak bulunmuştur. Türkiye'de yapılan çalışmalarda bu oran %31 - %48 arasında değişmektedir (23-25). Stafilocoklar-

da metisilin direnci, tüm beta-laktam antibiyotiklere dirençliliğin de göstergesi olduğundan önemlidir.

Çalışma grubumuzu oluşturan eczacı adaylarının taşıdıkları *S. aureus*'ların, klinik kaynaklı suşlar ile benzer beta-laktamaz aktiviteleri ve metisilin dirençlerinin olması düşündürücüdür.

Diğer antibakteriyellere duyarlılık sonuçlarımızı incelediğimizde, suşlarımızın genellikle klinik suşlarından daha duyarlı olduğu görülmektedir. Ayaşlıoğlu ve ark. (26) koagülaz pozitif stafilocoklarda amoksisilin+klavulanata duyarlılığı %72.6, Sulbaktam+ampisilin duyarlılığını ise %75 olarak bulmuşlardır. Bir başka çalışmada ise, normal boğaz florası olarak değerlendirilen 59 adet koagülaz pozitif stafilocok vankomisine %100, eritromisine ve sefalotine %91.5, sulbaktam+ampisiline %76.3, Trimetoprim-sulfametoksazole %72.9, siprofloksasine %71.2, amoksisilin+klavulanik asite %59.3, ve penisilin G'ye %5 oranında duyarlı bulunmuştur (27).

S. aureus taşıyıcılığını ortadan kaldırmada intravenöz vankomisin ve topik basitrasin etkili olmamakta ancak, sistemik olarak 5 gün uygulanan rifampin ile sonuç alınabilmektedir (28). Fakat bir süre sonra aynı suşla yeniden kazanılan bir taşıyıcılık söz konusu olabilmektedir. Bu durumda aralıklı olarak taşıyıcılığın kontrolü gerekir. Taşıyıcılığı ortadan kaldırmada son yıllarda önerilen tedavi kalsiyum mupirosininin topik uygulanmasıdır. Uzun süre her ayın beş günü uygulanması önerilen bu tedavide de mupirosine direnç gelişimi olabilmektedir (29).

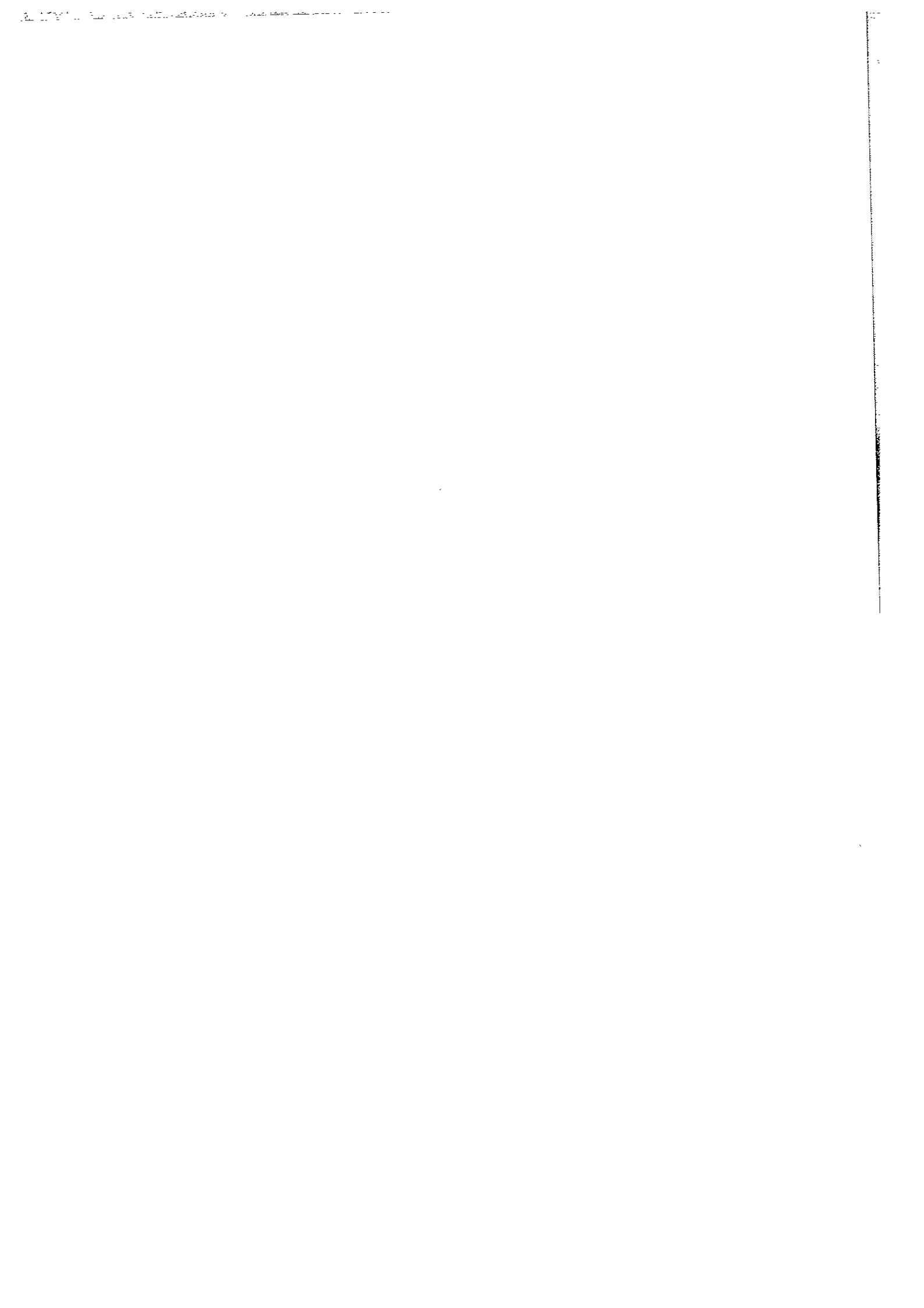
Sonuç olarak, eczacıların hem kendi, hem de hizmet verdikleri kesimin sağlığı açısından belli zamanlarda kontrol yaptırarak, varsa taşıyıcılıklarını eradike etmeleri ve böyle kişilerin majistral preparat hazırlanmasında kontaminasyonu engelleyecek gerekli önlemleri almaları önerilebilir.

KAYNAKLAR

- 1-Tuazon CU. Skin and skin structure infections in the patient at risk: Carrier state of *Staphylococcus aureus*. Am J Med 1984; 76: 166-171.
- 2-Williams REO. Healthy carriage of *Staphylococcus aureus*: Its prevalence and importance. Bacteriol Rev 1963; 27: 56-71.
- 3-Luzar M., Coles GA, Faller B, Slingeneyer A, Dah Dah G, Briat C, Wone C, Knefati Y, Kessler M, Peluso F. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. N Engl J Med 1990; 321: 505-509.
- 4 Sewell MC, Clavidge J, Lacke C, Weinman EJ, Young EJ. Staphylococcal nasal carriage and subsequent infection in peritoneal dialysis patients. JAMA 1982; 248: 1493-1495.

- 5-Haipin-Dohnalek MI, Marth EH. Growth and production of enterotoxin A by *Staphylococcus aureus* in cream. J Dairy Sci 1989; 72: 2266-2275.
- 6-Noble WC, Savin JA. Steroid cream contaminated with *Pseudomonas aeruginosa*. Lancet 1966; 1: 347-349.
- 7-Kodmarmy LE, Oxley ME, Brecher G. Hospital acquired salmonellosis traced to carmine dye capsules. N Engl J Med 1967; 276: 850-852.
- 8-"Purute microbiologique des formes pharmaceutiques non obligatoirement steriles", Rapport Commun de Comite des Laboratoires et Services Officiels de Controle des Medicaments et de la Section des Pharmaciens de l'Industrie F.I.P. J Mond Pharm 1972; 15: 88-100.
- 9-Baird RM. Microbial contamination of pharmaceutical products made in hospital pharmacy. A nine year survey. The Pharm J 1985; 12: 54-55.
- 10-Lennette EH, Balows A, Hausler WJ, Shadomy HJ. Manual of Clinical Microbiology. Fourth ed, Washington: American Society of Microbiology, 1985.
- 11-National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, Fifth ed. Approved Standard. NCCLS Document M2-A5. Villanova: PA: NCCLS, 1983.
- 12-Armstrong Esther CA, Smith JE. Carriage patterns of *Staphylococcus aureus* in a healthy non-hospital population of adults and children. Ann Hum Biol 1976; 3: 221-227.
- 13-Kinsman OS, McKenna R, Noble WC. Association between histocompatibility antigens (HLA) and nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. J Med Microbiol 1983;16: 215-220.
- 14-Winkler J, Block C, Leibovici L, Faktor J, Pittlik SD. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: Correlation with hormonal status in women. J Infect Dis 1990; 162: 1400-1402.
- 15-Özkan F, Yegane S, Tünger A, Duman S. Diyaliz hastalarında *Staphylococcus aureus* burun kolonizasyonu. Infeksiyon Derg 1996; 10: 149-151.
- 16-Mert A, Köksal F, Ayar E, Köksal S, Tabak F, Eroğlu C, Sağlam S, Öztürk R. Cerrahpaşa kliniklerinde *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılık oranı ve antibiyotik duyarlılığı. Ankem Derg 1996; 10: 380-384.
- 17-Hacıbektaşoğlu A, Eyigün CP, Özsoy MF. Gıda elleyicilerinde burun ve boğaz portörlüğü. Mikrobiyol Bül 1993; 27: 62-70.
- 18-Kaya D, Metintaş S. Besin işleri ile uğraşan kişilerde *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı. Türk Hij Den Biyol Derg 1995; 52: 77-80.
- 19-Karabibir N. Normal popülasyonda ve hastane laboratuvar personelinde *Staphylococcus aureus* burun taşıyıcılığı. Mikrobiyol Bül 1991; 25: 187-191.
- 20-Boyko EJ, Lipsky BA, Sandoval R, Keane EM, Monahan JS, Pecoraro RE, Hamman RF. NIDDM and prevalence of nasal *Staphylococcus aureus* colonization. Diabetes Care 1989; 12: 189-192.
- 21-Çakır N, Tükel S, Yuluğ N. Hastane kaynaklı stafilocokların penisilin dirençlerinde penisilinazların rolü. XXV. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kongre Kitabı 1992; 1: 40.
- 22-Kocabeyoğlu Ö, Gün H, Sonuvar S, Demiröz P, Kerse İ, Emekdaş G. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında beta-laktamase aktivitesinin ve oxacillin'e direncin araştırılması. Türk Hij Den Biyol Derg 1989; 46: 131-139.
- 23-Akgül A, DüNDAR V, Metin T, Selçuk S. Haydarpaşa Numune Hastanesinde burun taşıyıcılarından izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında oksasilin direnci. Ankeni Derg 1992; 6: 14-19.

- 24-Akalın HE, Çelik E, Baykal M, Kardeş T: Metisiline dirençli *Staphylococcus*'ların bazı antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. *Ankem Derg* 1987; 1: 122.
- 25-Kocabeyoğlu Ö, Koşan E, Yergök YZ, Fıdan A, Kanmaz M, Birinci İ. Klinik örneklerden izole edilen stafilokok suşlarında metisilin direnci. *Ankem Derg* 1994; 8: 98.
- 26-Ayaşlıoğlu E, Arman D, Balık İ, Altay G. Koagülaz negatif ve pozitif stafilokokların ampisilin, penisilin, ampisilin+sulbaktam ve amoksisilin+klavulanat'a duyarlılıkları. *Ankem Derg* 1988; 2: 111-112.
- 27-Çolak D, Mutlu G, Ögünç D, Özer M, Tümer V, Pamukçu M. Normal florali boğaz kültürlerinden izole edilen koagülaz pozitif ve koagülaz negatif stafilokokların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları ve beta-laktamaz aktiviteleri. XXV. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kongre Kitabı 1992; 1: 64-65.
- 28-Yu VL, Goetz A, Wagener M, Smith PB, Rihs JD, Hanchett J, Zuravleff JJ. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on hemodialysis. Efficacy of antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 1986; 315: 91-96.
- 29-Raz R, Miron D, Colodner R, Staler Z, Samara Z, Keness Y. A 1-year trial of nasal mupirocin in the prevention of recurrent staphylococcal nasal colonization and skin infection. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1109-1112.



ANKARA VE AYDIN YÖRESİ SİĞIRLARINDA SABİN - FELDMAN TESTİ İLE TOXOPLASMA GONDİİ'NİN PREVALANSI

Hasan EREN*

Cahit BABÜR **

Numan ERDAL**

Hatice SERT*

ÖZET

Ankara yöresinde 103 ve Aydın yöresinde 100 olmak üzere toplam 203 sığır serumu *Toxoplasma gondii* antikorları yönünden Sabin - Feldman boya testi ile incelenmiştir. Bu yöntemle Ankara yöresi sınırlarında % 60.2 ve Aydın yöresi sınırlarında % 66 oranında 1/16 ve daha yüksek titrelere seropozitiflik saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Toxoplasma gondii*, Sabin-Feldman testi, sığır

THE PREVALANCE OF *TOXOPLASMA GONDII* IN CATTLE IN ANKARA AND AYDIN BY THE SABIN - FELDMAN TEST

SUMMARY

The serum samples obtained from 103 cattles in Ankara and from 100 cattles in Aydın were tested for *Toxoplasma gondii* antibodies using the Sabiri - Feldman test. In this test, 60.2 % of cattles in Ankara and 66 % of cattles in Aydın were found to be seropositive at the dilution of 1/16 and more.

Key Words : *Toxoplasma gondii*, Sabin-Feldman test, cattle

GİRİŞ

Toxoplasma gondii insan ve tüm memeliler ile kanatlıları enfekte eden hücre içi bir protozoon olup, oluşturduğu enfeksiyon genelde belirsiz seyreder. Klinik belirti gösteren hasta sayısının az olmasına karşılık, kanlarında antikor bulunduranların oranı çok yüksektir. Konjenital enfeksiyonlarda asemptomatik akut toxoplasmosis önemli rol oynar.

Toxoplasma gondii'ye değişik ülkelerde insan ve çeşitli hayvan türlerinde rastlanmış olup farklı serolojik test yöntemleri ile yapılan epidemiyolojik çalışmalarda yeryüzünde birçok ülkede etkenin yaygın olarak bulunduğu ortaya konmuştur (1-8).

Toxoplasmosis'in teşhisinde çeşitli serolojik çalışmalar kullanılmakta olup ülkemizde bugüne kadar başta Sabin - Feldman boya testi olmak üzere bir kısım serolojik testlerle (IHA, LAT, VDAS, CF, IFA, ELISA) hastalığın insan ve hayvanlarda yayılışı üzerinde çalışmalar yapılmıştır (9-13).

Türkiye'de sığırlarda *T.gondii*'nin antikorlarını belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda (9,13-15) etkenin yurdumuz sığırlarında yaygın olarak bulunduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmada Ankara ve Aydın yöresinde sığırlarda toxoplasmosis'in Sabin-Feldman boya testi ile serolojik olarak prevalansı amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada kullanılan serumlar Ankara ve Aydın illeri civarındaki yerleşim bölgelerine ait sığırlardan alınan kanlardan elde edilmiştir. Bu amaçla bir yaşından büyük, Ankara civarından 103 ve Aydın civarından 100 olmak üzere toplam 203 sığırdan (kültür ırkı ve melez ırk) kan alınmıştır. Kan örnekleri her sığırın vena jugularisinden olmak üzere 10 cc'lik serum toplama tüplerine alınmış ve üzerine menşei, ırkı, yaşı vb. kaydedilmiştir. Alınan kan örnekleri laboratuvara getirilmiş, elde edilen serumlar serolojik çalışmada kullanılincaya kadar -20°C'de muhafaza edilmiştir. Bu serumlarda, *T.gondii*'ye karşı oluşan antikorları tespit etmek amacıyla Sabin-Feldman boya testinden yararlanılmıştır. Sabin-Feldman boya testi, Ankara Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığının rutin toxoplasmosis laboratuvarında tekniğe uygun olarak çalışılmıştır.

* ADU, Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Aydın.

** Refik Saydam Hıfzıssıhha Merk Başk, Salgın Hastalıklar Araşt Müd, Ankara.

BULGULAR

Araştırmada Ankara ilinden 103 ve Aydın ilinden 100 olmak üzere toplam 203 siğir serumu Sabin-Feldman boya testi ile incelenmiş olup Ankara yöresindeki siğirlerde *T.gondii*'nin seropozitifliği %60.2 oranında bulunmuş olup seropozitif bulunan siğirlerin yerleşim merkezlerine göre dağılımı Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I. Ankara Yöresinde Sabin-Feldman Testi ile Seropozitif Bulunan Siğirlerin Yerleşim Merkezlerine Göre Dağılımı

Yerleşim Merkezi	Siğir Sayısı	Seropozitif Siğir Sayısı
Göbbaşı	13	6/13
Çubuk	30	21/30
Elmadağ	17	8/17
Bala	14	10/14
Potatlı	15	9/15
Kazan	14	8/14
TOPLAM	103	62/103

x/n : Seropozitif bulunan siğir sayısı, Muayene edilen siğir sayısı

Aydın yöresi siğirlerinde *T.gondii*'nin seropozitifliği %66 oranında saptanmış olup seropozitif bulunan siğirlerin yerleşim merkezlerine göre dağılımı Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II. Aydın Yöresinde Sabin-Feldman Testi ile Seropozitif Bulunan Siğirlerin Yerleşim Merkezlerine Göre Dağılımı

Yerleşim Merkezi	Siğir Sayısı	Seropozitif Siğir Sayısı
Bala Köyü	23	15/23
Kadıköy	15	10/15
Ümrürlü	10	6/10
Çiftlik köy	5	3/5
Karahayıt	5	3/5
Osmanbuku köyü	11	7/11
Kuyucak köyü	4	3/4
Şevketiye köyü	9	6/9
Çeşleme	16	9/16
TOPLAM	100	66/100

x/n : Seropozitif bulunan siğir sayısı, Muayene edilen siğir sayısı

Ankara ve Aydın yöresindeki siğirlerde Sabin-Feldman testi ile *T.gondii* seropozitif saptanan siğirlerin titrelere göre dağılımı ise Tablo III'de gösterilmiştir.

Tablo III'de görüldüğü gibi en fazla seropozitiflik 1/16 titrede saptanmış olup 1/256 titrede 5 siğir seropozitif bulunmuştur.

Tablo III. Ankara ve Aydın Yöresinde Sabin-Feldman Testi ile Seropozitif Saptanan Siğirlerin Titrelere Göre Dağılımı

Yerleşim Merkezi	Toplam Siğir Sayısı	Seropozitif Siğir Sayısı	1/16	Titreler	1/64	1/256
Ankara	103	62	30/62	30/62	2/62	2/62
Aydın	100	66	42/66	21/66	3/66	3/66
TOPLAM	203	128	72/128	51/128	5/128	5/128

x/n : Belirli titredeki seropozitif siğir sayısı, Seropozitif bulunan siğir sayısı

Tablo IV'de Ankara ve Aydın yöresindeki toplam 203 siğirin seropozitif olanlarının yaş gruplarına göre dağılımı gösterilmiştir. Tablo'da da görüldüğü gibi yaş grupları arasında önemli bir fark görülmemiştir.

Tablo IV. Sabin-Feldman Testi ile Seropozitiflik Saptanan Toplam 128 Siğirin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Yerleşim Merkezi	Seropozitif Siğir Sayısı	1 - 3 Yaş	3 Yaş Üstü
Ankara	62	20/62	42/62
Aydın	66	38/66	28/66
TOPLAM	128	58/128	70/128

x/n : Belirli yaş grubundaki seropozitif siğir sayısı, Seropozitif bulunan siğir sayısı

TARTIŞMA

Hayvanlarda toxoplasmosisin yayılışı üzerinde çeşitli ülkelerde değişik serolojik test yöntemleri ile birçok araştırma yapılmış ve hastalığın tüm dünya'da yaygın olduğu ortaya konmuştur (4 - 8).

Türkiye'de *T.gondii* bakımından değişik serolojik test yöntemleri ile hayvanlarda yapılan çalışmalarda (9, 13 - 16) etkenin koyun, keçi, at, inанда, kedi ve köpekte yaygın olduğu belirlenmiştir.

Yurdumuz siğirlerinde yapılan çalışmalarda (9, 13 - 15) Ekmen (13) Sabin-Feldman ile % 22.3, Komplement Fiksasyon ile % 16.1 oranında *T.gondii* antikorlarını saptamıştır. Weiland ve Dalchow (15) Sabin-Feldman ile % 15.26, Samiç (14) ise yine aynı test ile % 25 oranında seropozitiflik belirlemişlerdir. Aıtıntaş (9) ise haralarımız siğirlerinde *T.gondii* antikorlarını

Sabın-Feldman ile % 27.29 ve Komplement Fiksasyon ile % 8.94 oranında saptamıştır.

Bu çalışmada Ankara ve Aydın yöresindeki sığırlarda *T.gondii* antikoranı Sabın-Feldman testi ile sırasıyla % 60.2 ve % 66 oranında saptanmış olup, bu değerler diğer araştırmacıların (9, 13 - 15) belirlediği oranlardan çok yüksek bulunmuştur.

Altıntaş (9) farklı pozitif bulgularda ırk ve yaş faktörünün etkinliğini araştırmış pozitiflik üzerine coğrafik farklılığın etkili olduğunu, ırk ve yaş faktörünün etkili olmadığını saptamıştır. Bizim çalışmamız da iki çalışma bölgesi arasındaki yaklaşık

%6 lık bir farkla coğrafik farklılık tespit edilmiştir. Ayrıca yaş arttıkça *T.gondii* seropozitifliğinde kıs- men arttığı görülmüştür.

Toxoplasma gondii enfeksiyonu; öncelikle abortlara, ölü doğumlara ve doğum sonrası yavru kayıplarına sebep olduğundan ayrıca hayvanlarda verim düşüklüğüne de neden olduğundan Türkiye hayvancılığında ekonomik kayıp nedenlerinin sıralanmasında ilkler arasında yer alır. Bu bulgular enfeksiyon zincirinin kırılması, öncelikle kedi ve çifttirnaklılardaki *T.gondii* enfeksiyonlarının kontrole alınması yönünden dikkat çekicidir.

KAYNAKLAR

- 1-Catár G, Bergendi L, Holkova R. Isolation of *Toxoplasma Gondii* from Swine and Cattle. J Parasitol 1969;55 (5): 952-955.
- 2-Johnson J, Duffy K, New L, Holliman R E, Chessum B S, Fleck D G. Direct Agglutination Test and Other Assays for Measuring Antibodies to *Toxoplasma gondii*. J Clin Pathol 1989;42 : 536-541.
- 3-Katsube Y, Hagiwara T, Imaizumi K, Hanaki T, Nobuto K. Reability of The Dye and Modified Hemagglutination Tests for The Latent Infection of *Toxoplasma*. Jap J Vet Sci 1972; 34: 123-133
- 4-McCulloch W F, Foster B G, Braun J L. Serologic Survey of Toxoplasmosis in Iowa Domestic Animals. J A V M A 1964; 144: 3, 272-275.
- 5-Samad M A, Rahman K B, Halder A K. Seroprevalance of *Toxoplasma gondii* in Domestic Ruminants in Bangladesh. Vet Parasitol 1993; 47: 157-159.
- 6-Vanderwagen L C, Behymer D E, Riemann H P, Franti C E. A Survey for *Toxoplasma* Antibodies in Northern California Livestock and Dogs. J A V M A 1974; 164 (10): 1034-1037.
- 7-Weitzman G L, Stem E C, Gilfillan R S, Lindenmayer J M. Preliminary Serological Survey for Bluetongue and Toxoplasmosis in Sheep in Niger. Trop Anim Hlth Prod 1991; 23: 258.
- 8-Zardi O, Giorgi G, Del Vecchio R, Venditti G, Drisaldi D. Serological Studies on *Toxoplasma gondii* Infection in a Limited Number of Animal Species. Vet Bull 1968; 38: 550.
- 9-Altıntaş K. Haralarımız Sığırlarında Serolojik Yöntemlerle Toksoplazmoz Araştırması. Mikrobiyol Bült 1977;11 (2):189-199.
- 10-Babür C, Tanyüksel M, Gün H, Tunaoğlu M, Güvener E. Ankara Et ve Balık Kurumu Mezbaha Çalışanlarında Sabın-Feldman Dye Test (SFDT) ve Vitek Immuno Diagnostic Assay System (VIDAS) Tekniği ile Anti-Toksoplazma Antikorlarının Araştırılması. Türk Hij Den Biyol Derg 1995; 52 (2): 87-92.
- 11-Coşkun Ş Z, Tınar R, Töre O, Ulus İ H, Tanyüksel M, Erdal N. A New Latex Agglutination Reagent for Detection of *Toxoplasma Ig M* Antibodies. T Parazitoloj Derg 1994; 18(3): 286-290.
- 12-Dilmen U, Kaya İS, Çiftçi U, Gökşin E. Antenatal Screening for Toxoplasmosis. Lancet 1990; 336: 818.
- 13-Ekmen H. Toksoplazmozis'te Enfeksiyon Kaynakları I- Koyun ve Sığırlarda Toksoplazma Antikoranı. Mikrobiyol Bült 1967; 1(4): 243-248.
- 14-Sarıncı H. *Toxoplasma* Antikorlarının Araştırılması. Diyarbakır Üniv Tıp Fak Derg 1976; 5 (3-4): 565-585.

15-Weiland V G, Dalchow W. Toxoplasma - Infektionen bei Haustieren in der Türkei (Serologische Untersuchungen im Sabin-Feldman-Test). Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift 1970; 4:65-68.

16-Ekmen H. Toksoplazmosis'te Enfeksiyon Kaynakları II- Köpek ve Kedilerde Toksoplasma Antikorları. Mikrobiyol Bül 1970; 4 (1-2): 11-15.

DERİNİN PARAZİTER HASTALIKLARI

Hasan AYÇİÇEK*

Mehmet TANYÜKSEL*

ÖZET

Deri hastalıklarına neden olan başlıca parazit grupları; Protozoonlar, Platyhelminthes köküne ait Trematod ve Cestod sınıfları ile Nematelminthes köküne ait Nematod sınıfını içeren Helminthler ve Insecta ile Arachnida sınıfını içine alan Arthropod'lardır.

Bu makalede paraziter hastalıklarla ilgili patolojik deri bozukluklarını içeren bilgiler gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler : insan, deri, parazitolojiler.

PARASITIC DISEASES OF THE SKIN

SUMMARY

The principal groups of parasites which cause skin disease are the Protozoa, the helminth worms which include the class Nematoda (roundworms) belonging to the phylum Nematelminthes, the classes Trematoda (flukes) and Cestoda (tapeworms), both belonging to the phylum Platyhelminthes, and the classes Insecta and Arachnida, both of the phylum Arthropoda.

In this article, knowledge including pathological skin disorders, which is associated with parasitological disease were reviewed.

Key Words: human, skin, parasitosis.

GİRİŞ

Canlılar aleminde oldukça büyük bir yer tutan parazitler, deride meydana getirdikleri çeşitli ve yaygın patolojilerle de insan sağlığı için ciddi tehdit unsuru oluşturmaktadırlar. Helminth ve arthropodların yol açtığı dermatozlar protozoonlara göre daha geniş bir yer tutmaktadır. Bu hastalıklarda radikal tedavi yaklaşımı, ayırıcı tanılarının doğru olarak yapılmasını gerektirdiğinden parazitlerden ileri gelen dermatozların oldukça iyi biçimde incelenmesi önem taşımaktadır.

A. PROTOZOONLARDAN İLERİ GELEN DERİ HASTALIKLARI

1. Leishmaniosis :

a. Cutaneous Leishmaniosis: Etkeni *Leishmania tropica* olup, uzun süre iyileşmeyen, iyileştiğinde derin iz bırakan yaralarla karakterize protozoer bir hastalıktır. Asya, Afrika ve Akdeniz ülkelerinde görülen hastalık, ülkemizde halk arasında "Şark Çıbanı" olarak bilinmektedir (1,2). *Phlebotomus papatasi*, *Ph. caucasicus*, *Ph. sergenti* türleri en önemli biyolojik vektörlerdir.

Bulaşma kaynakları; yabancı kemirgenler, köpek ve insandır (1,2,3).

Kuru tip leishmaniosis etkeni *L. tropica minor*, yaş tip leishmaniosis etkeni *L. tropica major*'dur. Ülkemizde genellikle kentlere yerleşik olan *L. tropica minor*'un sebep olduğu kuru tip deri leishmaniosis'i görülmektedir. Yaş tip deri leishmaniosis'i ise kırsal bölgelere yerleşik olup, ülkemizde nadir görülmektedir (1,2,4).

İnfekte phlebotomus'un memelileri ısırması sırasında promastigot formların konakçıya verilmesinden sonra mononükleer fagositler, lenfositler ve plazma hücreleri ile karakterize bir granülomatöz iltihap reaksiyonu oluşur. Önce bir papül meydana gelir, daha sonra bu büyür ve sonunda ülserleşir. Lezyonlar genellikle yavaş bir şekilde düz, atrofik bir skar bırakarak iyileşir (2,3,5,6). Deri leishmaniosis'in tanısı genellikle ülserlerin kenarından alınan örneğin Giemsa veya Wright boyası ile boyanarak mikroskopta incelenmesiyle konur (7,8). GAP sonunda plansız ve sağlıksız yerleşim yerlerinin artmasına bağlı olarak bölgede zaten var olan tehlikenin artacağı düşünülmektedir (1).

* G.A.T.A. Parazitoloji B.D. Ankara

2. Mucocutaneous Leishmaniosis (Amerikan Leishmaniosis'i): *Leishmania braziliensis*'in ağız ve burunda deri ile mukozanın birleştiği yerlerde monosit ve histiyositler içinde parazitlenmesiyle oluşan, iyileşmeyen yaygın, derin ve doku kayıplı yaralarla karakterize kronik bir hastalıktır. Vektörleri, *Ph.intermedius* ve *Ph.panamensis*'tir. Rezervuarları; dağ kemirgenleri ve köpeklerdir. Orta ve Güney Amerika'da rastlanmakta olup, genellikle ormanlık ve dağlık bölgelerde yaşayanlarla, bu bölgelere çalışmaya gelen insanlarda görülmektedir (3,5,6,9).

3. Visceral Leishmaniosis (Kala-Azar): Etkeni *Leishmania donovani* olup, Akdeniz kıyısı ülkeleri, Asya, Orta ve Güney Amerika'da rastlanmaktadır (2,3,7,10). Ülkemizde Ege, Akdeniz, Marmara ve Doğu Karadeniz bölgelerinin kıyı kesimlerinde sporadik olarak görülmektedir. Olguların çoğuna 2-6 yaş arasındaki çocuklarda rastlanmaktadır (2,4).

Kala-Azar'da ortaya çıkan deri esmerleşmesine sıklıkla karnın orta çizgisinde, alında, el ve tırnaklarda rastlanmaktadır. Tedavi edilen hastaların derisinde en çok yüz ve boyunda, sistemik hastalık belirtileri kaybolduktan sonra bazen beyaz lekeler ortaya çıkar. Bunlar yıllarca kalan, nohut büyüklüğünde nodüller haline dönerler ki, bu durum "Post Kala-Azar Deri Leishmaniosis'i" olarak bilinmektedir (3,5,6,7).

Leishmaniosis'den başka; amoebosis, trypanosomiosis, trichomoniosis ve toksoplazmosis gibi protozoon infeksiyonlarında da deride birtakım bozuklukların görüldüğü bildirilmektedir (5,6).

B. HELMİNTLERDEN İLERİ GELEN DERİ HASTALIKLARI

1. Schistosomal ve Cercarial Dermatit:

Schistosoma'lerden ileri gelen dermatitler, Schistosoma cercaria'larının deriye penetre olması, akut Schistosoma infeksiyonu ile ilgili ürtiker ve derideki yumurta artıklarının yol açtığı deri lezyonları şeklinde ortaya çıkar (6). Cercarial dermatite yol açan Schistosoma türleri, evcil ve yabani ördekler, kazlar, göçmen kuşlar ve diğer su kuşlarında parazitlenen Trichobilharzia, Ornithobilharzia ve Gigantobilharzia soylarına ait türlerdir (3,6,9,11). İnsanlar cercaria'larla infekte sularda yüzerlerken deriye yapışan cercaria'lar salgıladıkları histolitik enzimlerinin etkisiyle dokuya girerler. Deriden girdikleri yerlerde peteşiyel kanamalar ve eritemler belirir. Bu tablo "swimmers'itch" olarak bilinmektedir (3,6,12). Bunlardan ayrı olarak *S.japonicum* infeksiyonunda ortaya çıkan Katayama Sendromu'nda da deride birtakım patolojilere rastlanmaktadır

(3,6). Tanıda Floresan Antikor Testi, Cercarial Hullen Reaksiyonu, Circumoval Presipitin Testi gibi serolojik testlerden yararlanılabilir (11).

2. Sparganosis: İnsanda Diphilobothriidae familyasında bulunan *Spirometra erinacei-europei*, *S.proliferum* sesto plerocercoid'lerinin deri altı bağ dokusuna ve gözlerin etrafına yerleşmesi sonucu oluşan bir hastalıktır. Uzak Doğu, Avustralya, Afrika, Orta ve Güney Amerika'da görülmektedir (3,13,14). Türkiye'de bildirilmemiştir (2). İnsanlar, plerocercoid'li suları içmekle veya infekte balık ve kurbağaları çiğ veya az pişmiş yiyerek infekte olurlar. Ayrıca kimi insanlar plerocercoid'li hayvanları parçalayarak tedavi için ağırlı bölgelere kapatarak da infeksiyona yol açabilirler. İnsanın deri altı bağ dokusu veya kas dokusuna giren plerocercoidler yerel kaşıntı, ödem, kızarıklık, allerji, deride ürtiker, sert şişlik ve bazen yara açılmasına sebep olurlar (3,5,9,14).

3. Nematodların Sebep Olduğu Deri Larva Migransı: İnsanda deri larva göçüne yol açan nematodlar iki grupta incelenmektedir (15).

I. Esas konakçısı insan olmayıp, larvaları insanda deri larva migransı yapan nematodlar: *Ancylostoma caninum*, *A.braziliense*, *A.ceylanicum*, *A.tubaeforme*, *Uncinaria stenocephala*, *Gnathostoma spinigerum*, *Bunostomum phlebotomum*.

II. Esas konakçısı insan olup, larvaları insanda deri larva migransı yapan nematodlar: *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*.

Deri larva migransı akut seyirli olup, en çok tropikal ve subtropikal iklim bölgelerinde, genellikle kumla teması gerektiren mesleklerle uğraşanlar, çocuklar ve tatilcilerde görülmektedir. Larvalar salgıladıkları histolitik enzimleriyle deri içine girerek, çevresi kızarıklık ve kaşıntılı, geçtikleri yerlerde beyazımsı-pembe renkte, düzensiz ve kabarık ince iz bırakırlar (7,10,15,16). Korunmak için çıplak ayakla dolaşılmamalı, kum ve toprak ile teması gerektiren işlerle uğraşırken el ve ayaklar korunmalıdır. Ayrıca infekte hayvanlar antihelmintiklerle tedavi edilmelidir (3,15).

4. Enterobiosis: Barsağın ilio-caecal kesiminde parazitlenen *Enterobius vermicularis*'in dişileri geceleri anüse kadar gelip yumurtalarını bırakırlar. Buna bağlı olarak geceleri anüs kaşıntısı ortaya çıkmakta, şiddetli kaşıntı sonucunda anüs derisinde, bakterilerin de iştiraki ile infeksiyon meydana gelebilmektedir. Ayrıca vücutta ürtiker tablosu ortaya çıkabilmektedir. Tanıda selofan bant tekniği önem taşımaktadır (2,6,13).

5. Ascariosis : *Ascaris lumbricoides* larvaları, vücudun diğer kısımlarında birtakım bozukluklara sebep olurlar.

ciğerlerde, erişkinlerinin ise barsakta parazitlenerek önemli bozukluklara yol açan askariosis'te ürtiker, yüzde allerjik ödemler, parmaklarda veziküller, daha sonra da kabuklanma gibi deri bozuklukları görülebilmektedir (2,5,6,13). Tanı dışkıda yumurtalarının veya olgun şekillerinin görülmesi ile konur (2,3,7,12).

6. Dracunculiosis : Etken *Dracunculus medinensis* olup, hastalığa Asya, Afrika ve Amerika'nın tropikal bölgelerinde rastlanmaktadır (3,7,13). İnsanlar *D. medinensis* larvalarıyla infekte siklopların buldukları sudan içerek infekte olurlar. Parazit, infekte hastaların %90'ında ayak ve bacak derisi altına yerleşir. Parazitin bulunduğu yerde, deride veziküler dermatit meydana gelir. Parazit ölünce abseleşme ve kalsifikasyon oluşur (3,6,9,13). Etken deri yüzeyine çıktığında tanı kesinleşir. IFA ve KF gibi serolojik testler, radyolojik incelemeler tanıya yardımcı olmaktadır (2,3).

7. Wuchereriosis: Etkeni *Wuchereria bancrofti* olup, hemen hemen bütün tropik ve subtropik ülkelerde rastlanmaktadır (2,3). Patolojik değişimler parazitin lenf sistemine yerleşmesi sonucu yabancı cisim etkisine bağlı olarak ortaya çıkar. Bunlar özellikle kronik devrede belirgindirler. Lenf akımındaki tıkanma ile ayaklarda, bazen skrotumda, nadiren vulva, göğüs veya kollarıda elefantiyaz meydana gelir (3,5,6,13). Tanıya klinik ve laboratuvar bulgularıyla gidilir. Mikrofilaryalar perifer kana gece çıkışlarından mikroskopik inceleme gece alınan kandan yapılmalıdır. Bunun yanında deri testleri, KF, HA, Presipitasyon, ELISA, Bentonit Flokulasyon gibi serolojik testler ve son yıllarda PCR tekniği gibi tanı yöntemlerinden de yararlanılabilmektedir. Ayrıca Radio Immuno Presipitasyon Polietilen Glikol Assay (RIPEGA), Immunoradiometrik Assay (IRMA) gibi yeni yöntemler de denenmiştir (2,3,13).

8. Brugiosis : Etkeni *Brugia malayi* olup, Güney Doğu Asya ve Uzak Doğu ülkelerinde rastlanmaktadır. Klinik belirtiler, wuchereriosis'e benzer ancak bacak elefantiyazı aşırı değildir (3,7,13).

9. Loiasis : Etkeni *Loa loa* olup, Orta ve Batı Afrika'da görülen kronik bir hastalıktır. Parazit yaz aylarında, en çok el, kol ve ayaklarda deri altında, gözlerin civarında ve konjunktivada yumurta büyüklüğüne kadar varabilen ağrılı şişliklere sebep olur (Calabar şişlikleri). Tanıda gündüz kanında mikrofilaryalar aranır. Konjunktiva altında erişkin parazit görülebilir. İndirekt tanı için deri testi ve serolojik reaksiyonlardan (Komplement-Fiksasyon Testi) yararlanılabilir (3,7,13).

10. Onchocercosis : *Onchocerca volvulus*'un erişkinlerinin deri altı bağ dokusunda dükümler, göğüs lezyonları yaparak parazitlenmesi, mikrof

laryalarının da konjunktiva ve deride yaralar oluşturmasıyla karakterize olan bir helmintiyazdır. Afrika, Orta ve Güney Amerika'da rastlanmakta olup, Suudi Arabistan ve Yemen'de bildirilmiş vakalar vardır (3,7,17,18). Hastalık, vektörlerin ısırıldığı yerlerde deri altında çok sayıda ağrısız nodüller (onchocercoma) ve düzensiz ateşle karakterizedir. Derideki nodüllere, baş, kaburga, dirsek, sakrum, diz gibi vücudun çıkıntılı bölgelerinde rastlanır. Onchocercal dermatit'de deri değişiklikleri; akut pruritik kızarıklık, hipertrofik-hiperpigmentli kalın deri ve kronik vakalarda likenifikasyon sonucu atrofik depigmentli lezyonlar olmak üzere üç tiptir. (6,15,18). Deride kuruma vardır, bazen soyulma ve kaşıntı, görülür. Kronik durumlarda boyun ve sırt derisinin rengi açılır (6,7,18).

Deri altındaki dükümlerden veya çevresinden alınan sıvının mikroskopik olarak incelenmesiyle direkt, deri içi allerjik reaksiyona bakılarak veya komplement fiksasyon testiyle de indirekt olarak tanıya gidilebilir (2,13).

11. Dirofilariosis : Dirofilariosis, insanların deri altında bağ dokusunda yerleşen ve olgunlaşmayan *Dirofilaria conjunctivae* filaryalarının yaptığı ve bölgesel nodül oluşturan bir helminto-zoonozdur. Bu nematodun köpeklerdeki *D. repens*'in optimum bir konak olmayan insan vücudundaki olgunlaşmamış bir şekli olduğu hakkında görüşler vardır. Dünyada geniş bir yayılım göstermekte olup, özellikle Akdeniz ülkelerinde sık rastlanmaktadır. Parazit, vücudun değişik yerlerinde özellikle göz kapakları, parmak araları, meme altı, karın derisi altı bağ dokuda yerleşerek ufak ve sert fibröz bir nodül meydana getirir (2,3,6,9).

Özcan ve Atakan 1991 yılında, göğüs ön duvarında kitle şikayetiyle gelen bir hastadan *D. conjunctivae* parazitini çıkarmışlardır (19). Santamaria ve ark., ELISA ve Enzyme-Linked-Immuno blot analizi ile subkutan dirofilariosis'in serolojik tanısının mümkün olabileceğini bildirmişlerdir (20).

12. Dipetalonemiosis: *Dipetalonema perstans* filaryasının vücut boşluğunda yerleşerek oluşturduğu bir helmintiyazdır. Afrika, Orta ve Güney Amerika'da yaygın olarak görülmektedir. Parazitlerin metabolizma veya ölü vücut artıkları kaşıntılı allerjik dermatit ve ürtikere sebep olmaktadır. Periorbital konnektif dokuda ve konjunktivada yangısal değişikliklere rastlanabilir. Ağır infeksiyonlarda bacak ve kolları, penis ve skrotumda Calabar ödemi benzer şişlikler meydana gelir (3,6,13).

13. Mansonellosis: Etkeni *Mansonella ozzardi* olup, hastalık endemik olarak Güney Amerika'da ve Batı Hint adalarında görülmektedir. Parazit, vektörlerin ısırmasıyla vücut dokularına yerleşir ve

yollarına yerleşerek patolojik bozukluklara yol açmaktadır. Ayrıca inguinal adenopati, pruritik ve makulopapuler deri lezyonları, artrit, ateş ve eozinofili tablosu oluşturabilmektedir (3).

14. Sülüklerden İleri Gelen Deri Reaksiyonları: Halk arasında değişik hastalıklara iyi gelir düşüncesiyle bilinçsiz bir şekilde deriye yapıştırılarak kan emdirilen sülükler *Hirudo medicinalis* (Tıbbi sülük) ve *Limnatis nilotica* (Kara sülük) uygulandıkları deri bölgelerinde bakteriyel kontaminasyon sonucunda abselere neden olabilmektedirler (2,13).

Bunların dışında trichinosis, cyctercosis, echinococcosis ve coenurosis'de de deride nadir olarak değişik tipte bozuklukların görüldüğü bildirilmiştir (5,6).

C. ARTHROPOD'LARDAN İLERİ GELEN DERİ HASTALIKLARI

1. Pediculosis (Bit infestasyonu): İnsanlarda, *Pediculus humanus capitis*, *Pediculus humanus corporis* ve *Phthirus pubis* olmak üzere, 3 tür bit infestasyonuna rastlanmaktadır (2,3,5,10,16). Baş biti infestasyonlarında en önemli belirtiler baş kaşıntısıdır. Kaşınmaya bağlı sıyrıklar, sızıntı ve kabuklanmalar, sekonder infeksiyonlar, oksipital ve servikal adenopati görülebilir. Vücut biti infestasyonlarında genellikle hastalar kaşıntıdan yakınır. Kaşıntı geceleri daha fazladır. Küçük eritemli makul, papül, sıyrıklar ve bazen sekonder infeksiyonlar görülebilir. Kasık biti infestasyonunda kasık bölgesinde kaşıntı vardır. Bit infestasyonlarının kesin tanısı kaşıntılı bölgelerden alınan kazıntılarda, parazitin erişkinlerinin ve gelişme şekillerinin görülmesi ile konur (2,5,9,16).

2. Akar İnfestasyonları :

a. Scabies (Uyuz) : İnsanlarda *Sarcoptes scabiei var. hominis*'in deriye yerleşmesi sonucu ortaya çıkan kaşıntılı bir hastalıktır. Bu akar türü insan derisinde str.cornium ile str.malpighi katları arasında açtıkları, sillion veya cuniculus adı verilen tünellerde yaşamaktadır (16,21). Nokturnal kaşıntı uyuzun belirgin özelliğidir. Cilt lezyonlarına özellikle ellerde, parmak araları, bilek, dirsekler, koltuk yan kısımları, karnın alt kesimleri, kaba eller, erkekte penis, kadında göğüsler, uylukların ön kısmı, ayak bilekleri gibi yerlerde rastlanır (2,3,6,9).

Norveç Uyuzu (*Scabies norvegica*, *S. crustosa*): Etken klasik uyuz etkeni ile aynıdır. Hastalık yaygın kalın kabuklanmalarla karakterizedir. Diabetes mellitus, lösemi, lepra, tüberküloz gibi hastalıklarda, geriatri hastalarında, immunosupresif

tedavi sırasında, romatoid artrit, nöropatiye yol açan hastalıklarda, Down sendromlarında sık olarak görülmektedir. Nadiren sağlıklı bireylerde görülebilir. Günümüzde HIV infeksiyonu ile ilişkisi vurgulanmaktadır (3,21,22).

b. Demodex folliculorum Parazitliği (Foliküler Uyuz): İnsanda özellikle yüzde olmak üzere kıl diplerinde, derinin yağ salgı bezleri içinde, kirpikte, alın, burun, kulak gibi kısımlarda yerleşmektedir. Maligniteli, immün yetmezliği olan hastalarla, kemoterapi altındaki maligniteli hastalarda folliküler uyuza daha sık rastlanmaktadır (3,16,21).

Bu akarların dışında *Pyemotes ventricosus* (Arpa Uyuzu), *Neotrombicula autumnalis* (Güz veya Çalı Uyuzu), *Dermanyssus gallinae* (Kanatlı akar), *Ornithonyssus bacoti* (Rodent akar), *Dermatophagoides* soyuna ait akarlar (Ev tozu akarları), *Acarus siro* (Ekmekçi kaşıntısı), *Tyrophagus cantellary* (arpada bulunur), *Suidosia nesbitti* (Buğday kepeği kaşıntısı), *Glisifagus domesticus* (bakkal uyuzu), *Carpoglyphus laktis* (Kuru yemiş dermatiti), *Dermatophagoides* soyuna ait akarlar (Ev tozu akarları) deride urtikeryal papüler, veziküler ve ekzematöz özellikte dermatitlere sebep olmaktadır (2,6,16).

c. Kenelerin Parazitliği: Sokulan yerde şiddetli yanma, kaşıntı, ağrı, hiperemi ve şişlik belirir. Derinin str.corneum tabakası kalınlaşır. Bu şekilde açılan yaralar bakterilerle infekte olabilir (2,9,16).

3. Deri Miyazisleri : Sinek larvalarının dokularında ve doğal boşluklarda parazitlenmesi olayına miyaz adı verilir (2,3,5,16). Deri miyazlarını iki grupta incelemek mümkündür;

a. Sağlam Deri Miyazı: *Hypoderma lineatum*, *H.diana*, *H.bovis*, *Gastrophilus haemorrhoidalis*, *G. intestinalis*, *Dermatobia hominis*, *Cordylobia anthropophaga*, *Chrysomyia* sp.'in birinci evre larvalarının insan derisi altına girerek oluşturdukları miyazlardır (2,3,16).

b. Yaralı veya Yangılı Deri Miyazı: Bakımsız fistüllü- akıntılı yaralara dişi *Wohlfartia magnifica*, *Sarcophaga*, *Chrysomyia*, *Lucilia*, *Calliphora*, *Phormia* ve *Cochliomyia* cinsine bağlı sineklerin bıraktıkları birinci evre larvaları ile meydana gelmektedir (2,3,16).

4. Pulicosis ve Tungiosis (Pire Parazitliği): Ülkemizde evlerde insanlara en çok saldıran pire türleri; *Pulex irritans*, *Otenocephalides felis*, *Ct.canis*, *Xenopsylla cheopis*, *X.astia* ve *Nasopsyllus fasciatus*'dur. İnsanlarda deri hastalığı açısından doku piresi olarak bilinen *Tunga penetrans*, Güney

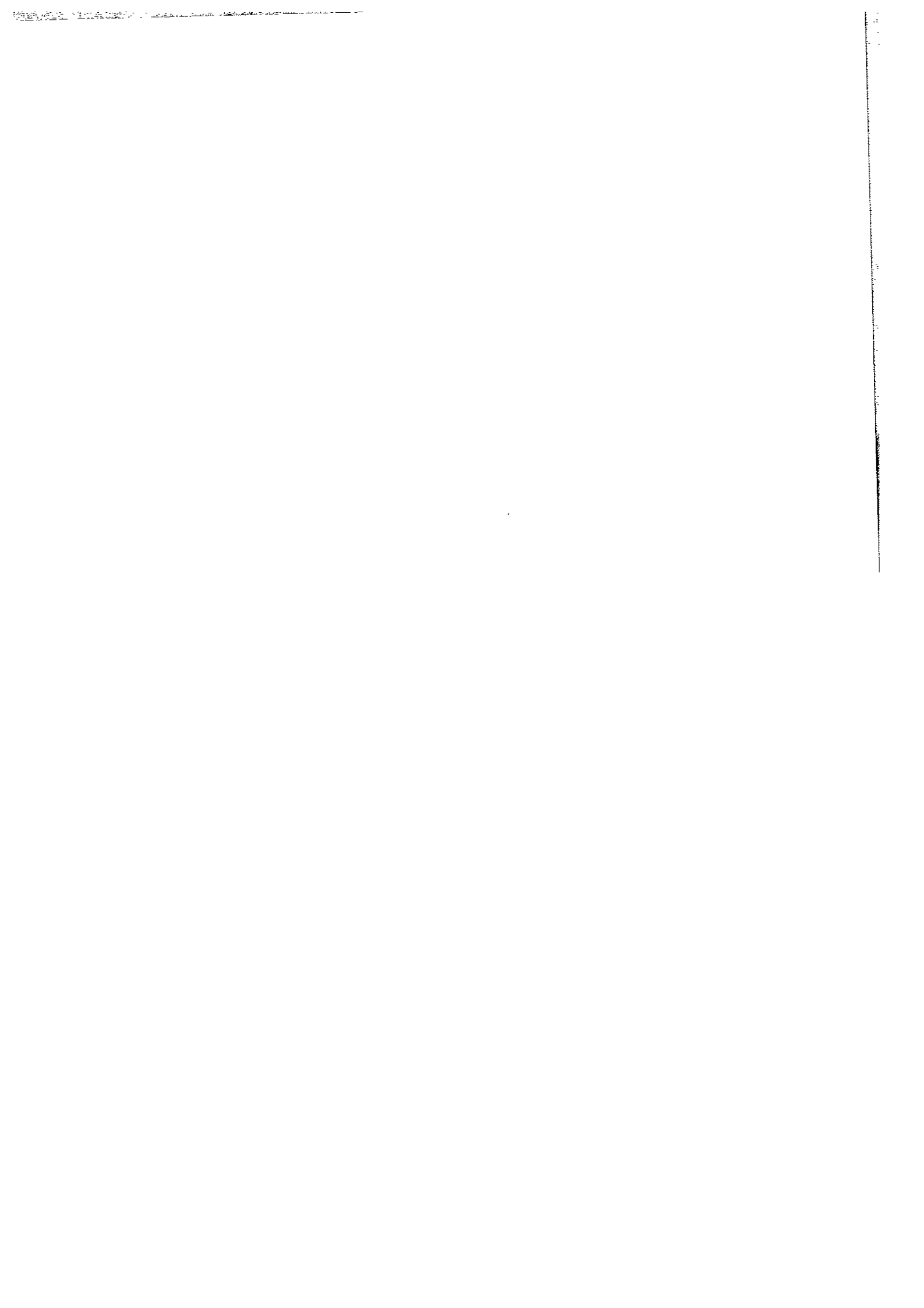
Amerika, Orta Afrika, Uzak Doğu ve Hindistan'da yayılım göstermektedir (6,9,16).

Rhodnius soylarına bağlı türler ise deriye bıraktıkları dışkılarıyla allerjik reaksiyonlara yol açarlar (2,9,16).

5. Tahta kurusu parazitliği: *Cimex lectularis* olarak bilinen tahtakuruları deri içine antikoagülan bir sıvı salgılayarak deride purpura ve şiddetli ürtikerlerin gelişmesine sebep olurlar. Triatoma ve

KAYNAKLAR

- 1-Altıntaş N. Leishmaniosis. Güneydoğu Anadolu Projesi'ni Tehdit Eden Parazit Hastalıkları. (Özcel MA) EÜ Basımevi Bornova-İzmir 1995; 97-122.
- 2.-Unat EK, Yücel A, Aktaş K, Samastı M. Unat'ın Tıp Parazitolojisi. 5. Baskı. İÜ Cer Tıp Fak Vakfı Yay 1995; 15: 151-585.
- 3-Markell EK, Voge MA, David TJ. Medical Parasitology. 7th ed. Philedelphia, 1992; 463.
- 4-Merdivenci A. Medikal Protozooloji. İÜ Cer Tıp Fak Yay Dek.No:80, 1981; 333.
- 5-Anthony N, Domokos MD, Harry L, Arnold JR, Richer B, Odom MD. Andrews' Disease of The Skin. 2nd ed WD Saunders Company, Philedelphia 1980; 1180.
- 6-Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG. Textbook of Dermatology. 3rd ed Blackwell Scientific Pub, London, 1984; 1149.
- 7-Beaver PC, Jung RC, Cupp EW. Clinical Parasitology. 9th ed. Washington, 1984; 825.
- 8-Özbel Y. İzmir ve civarındaki Phlebotomus sp.lerde ELISA ve izoenzim elektroforezi kullanılarak Leishmania promastigotlarının saptanması. Doktora tezi, 1993.
- 9-Brown HW, Neva FA. Basic Clinical Parasitology. 5th ed. 1983; 339.
- 10-Ballows A, William JH, Kenneth LH, Henry DI, Shadomy HJ. Manual of Microbiology. 5th ed. Washington, 1991; 1362.
- 11-Kolarova L, Sykora J, Bah BA. Serodiagnosis of onchocercal with antigens of *Trichobilharzia szidati* and *Schistosoma mansoni*. Cent Europe Public Health 1994; 2 (1): 19-22.
- 12-Katz M, Despommier DD, Gwadz RW. Parasitic Disease. 2nd ed Springer-Verlag 1988; 301.
- 13-Merdivenci A. Medikal Helmintoloji. 2. Baskı. İÜ Cer Tıp Fak Yay Dek No:57, 1978; 368.
- 14-Tsou MH, Huang TW. Pathology of subcutaneous sparganosis. J Formos Med Assos 1993; 92(7): 649-653 .
- 15-Cypess RH. CRC Handbook Series in Zoonoses. Parastic Zoonosis. CRC Pres, Florida, 1982; 547.
- 16-Merdivenci A. Medikal Entomoloji. 3. Baskı. İÜ Cer Tıp Fak Yay Dek No:74, 1981; 334.
- 17-Okello DO, Oguva EB, Ogowa I, Okeng JW. Dermatological problems of onchocerciosis in Nebbi East Africa District, Uganda. Med J 1995; 72 (5): 295-298.
- 18-Petralanda I., Piessens WF. Pathogenesis of onchocercal dermatitis. Exp Parasitology 1994; 79 (2): 177-186.
- 19-Özcan K, Atakan Z. Göğüs ön duvarında *Dirofilaria conjunctivae* olgusu. Türkiye Parazitoloji Derg 1992; 16(1): 54-58.
- 20-Santamaria B, Di Sacco B, Muro A, Genchi O, Simon F, Cordero M. Serolojik diagnosis of subcutaneous dirofilariosis. Clin Exp Dermatol 1995; 20(1): 19-21.
- 21-Budak S, Yolasığmaz A. Uyuz. İmmun Yetmezlikte Önemi Artan Parazit Hastalıkları. (Özcel MA) Türkiye Parazitoloji Derneği Yayınları 1995; 12: 165-171.
- 22-Yücel A, Aygün G, Çalışır B, Polat E. Bir Norveç uyuzu vakası. Türkiye Parazitoloji Derg 1996; 20(1): 67-70.



1,4-DİHİDROPIRİDİN TÜREVİ KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ I. (KARDİOVASKÜLER ETKİLERİ, YAPI - ETKİ İLİŞKİLERİ VE BİYOTRANSFORMASYONLARI)

R.Ertan*

M.Tunçbilek*

G.Ayhan Kılıçgil*

ÖZET

Kalsiyum kanal blokörleri (kalsiyum antagonistleri), bugün kardiyovasküler sistem hastalıklarının tedavisinde kullanımı oldukça yaygın olan bileşiklerdir. Bugüne kadar farklı kimyasal sınıflarda yer alan çok sayıda kalsiyum antagonisti tanımlanmıştır. Bunlardan t,4-Dihidropiridin (t,4-DHP)ler 1972 yılında ilk tedaviye giren nifedipin bileşiği ile önem kazanmışlardır. Nifedipin bu grubun prototipi olup daha sonra yapısal analogi gösteren yeni bazı bileşikler de tedaviye girmiştir. Bu derlemede t,4-DHP türevlerinin kardiyovasküler etkileri, yapı-aktivite ilişkileri ve metabolizmaları, son yıllarda geliştirilen bileşikler ele alınarak incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler : t,4-Dihidropiridin türevleri, kalsiyum kanal blokörleri, antihipertansif aktivite, yapı-aktivite ilişkisi, metabolizma

1,4-DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES POSSESSING CALCIUM CHANNEL BLOCKER EFFECT I. (THEIR CARDIOVASCULAR EFFECTS, STRUCTURE - ACTIVITY RELATIONSHIPS AND BIOTRANSFORMATION)

SUMMARY

Recently calcium channel blockers have been used widely for the treatment of the cardiovascular diseases. Up to date many different type of compounds were reported as the calcium channel antagonists. Among of them nifedipine was developed as a t,4-dihydropyridine derivatives in 1972. This compound was accepted as the prototype of calcium channel blockers, then similar analogues of nifedipine were prepared and begun to use in therapy. In this study, the cardiovascular effect, structure-activity relationship and metabolism of the recent developed t,4-DHP derivatives were investigated.

Key Words: t,4-Dihydropyridine derivatives, calcium channel blockers, antihypertensive activity, structure-activity relationship, metabolism

GİRİŞ

Bilindiği gibi kardiyovasküler sistem hastalıklarının teşhis ve tedavisinde özellikle 1968-1980'li yıllar arasında önemli gelişmeler sağlanmıştır. Bu durum hastalık nedenlerinin daha iyi anlaşılabilmesi, tedavi için birçok yeni bileşiğe ve yeni tedavi tekniklerine ulaşılmasının bir sonucu olarak değerlendirilebilir.

Bununla birlikte, sistemik arteriyel kan basıncının devamlı yükselmesi ile karakterize edilen "hipertansiyon", zamanla ciddi kardiyovasküler komplikasyonlar doğuran, sağlığı önemli ölçüde etkileyen, sıklıkla görülen ve tedavisinde halen bazı güçlüklerle karşılaşılan hastalıklardan biridir. Çünkü, günümüzde hipertansiyonlu

vakaların büyük bir bölümü "esansiyel hipertansiyon" olarak nitelenen grupta yer alır ve gerçek nedenleri henüz tümü ile açıklığa kavuşmuş değildir. Esansiyel hipertansiyonun patojenezi ile ilgili birçok gözlem ve bulgular vardır, tedavisinde de birbirinden çok farklı kimyasal yapıya sahip ve farklı sınıflarda yer alan ilaçlardan yararlanılmaktadır. Söz konusu gözlem ve bulgulardan bir tanesi de damar düz kas hücrelerindeki serbest Ca²⁺ iyon seviyesinin yükselmesine bağlı total periferik damar rezistansının artmasıdır. Bu nedenle Ca²⁺ iyonlarının hücre içine girişini engelleyen ve "Kalsiyum Kanal Blokörleri= Kalsiyum Antagonistleri" adı verilen bir grup kimyasal bileşik antihipertansif, antiaritmik ve antianjinal ilaçlar arasında yer almaktadır (1-4).

*Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 06100-Tandoğan / Ankara

Kalsiyum kanal blokörleri, kimyasal yapı yönünden birbirinden çok farklı birçok sınıfa ait kimyasal maddeler olarak görölmektedir. Bunlardan son yıllarda tedavide önemli kullanım alanı bulan organik kalsiyum antagonistleri Şöylece sınıflandırılabilirler: Fenilalkilaminler, Dihidropiridinler, Benzotiazepinler, Piperazinler, Kinoksalin ve Kinazolinonlar, Diğer Bileşikler (1). Bu derleme çerçevesinde 1,4-DHİPler ele alınarak incelenecektir. Bu bölümde biyolojik etkileri, yapı-aktivite ilişkileri, metabolizmaları ele alınan bu türevlerin kimyasal yapı ve özellikleri de II. bir makalede sunulacaktır.

1. Kalsiyum Antagonistlerinin Tarihçesi ve Önemi:

Kalsiyum iyonlarının kalp kasılmalarının devamlılığındaki hayati rolü ilk kez Sidney Ringer tarafından yaklaşık 100 yıl kadar önce ortaya konmasına rağmen kalsiyum antagonistleri üzerindeki araştırmalar çok yeni olup, Fleckenstein ve arkadaşlarının yeni sentez edilen iki koroner dilatatörün (prenilamin ve verapamil) özelliklerini incelemeleriyle başlamıştır (5,6). Őöz konusu ilaçların, koroner dilatatör özelliklerinin yanısıra, kalp üzerinde negatif inotropik bir etkiye neden olduklarını, ancak kalsiyum iyonlarının bu etkiyi engellediğini gözleyen araştırmacılar, bu ilaçların kalsiyum iyonlarının hücre içine girişini engelleyerek bu sonucu doğurdıklarını düşünmüşlerdir. Bu durum "Kalsiyum antagonizmi" terimi ile ifade edilmiştir. 1970'li yıllardan beri kalsiyum antagonist etkili pek çok yeni ilaç bulunmuş ve konu üzerindeki çalışmalar günümüzde de oldukça yoğun bir tarzda devam etmektedir. Bu bileşiklerin etki mekanizmalarının belirlenmesi oldukça uzun zaman almış olup günümüzde de henüz tüm farmakolojik özellikleri tam olarak aydınlatılamamıştır. Örneğini; atriyoventriküler nodülün neden tüm kalsiyum antagonistlerine değil de bazılarına karşı hassas olduğu bilinmemektedir. Ayrıca neden bazı antagonistlerin, etkilerini özellikle damar düz kas hücreleri üzerinde gösterdikleri sorusu da henüz kesin bir tarzda yanıtlanamamıştır(1).

Elektrofizyolojistler, kalsiyum antagonistlerinin eksitasyon-kontraksiyon ve eksitasyon-sekresyon olaylarının gerçekteşmesi için kalsiyum iyonlarının ana giriş yolağını oluşturan voltaja duyarlı iyon seçici kanalların iyon taşıma özelliklerini nasıl değiştirdiklerini önemli bir araştırma konusu olarak ele almışlardır (7-9). Bununla birlikte, günümüzde kanal davranışları ile ilgili farklı modeller ortaya konmuştur (10). Yeni geliştirilmiş ileri teknikler kullanılarak moleküler biyoloji yönünden bu ilaçlar için

bağlanma yöresinin (reseptörün) kimyasal özellikleri ile ilgili incelemeler yapılmış (11-13) ve ayrıca kalsiyum antagonistlerini zıt olarak etkiyen yani kalsiyum iyonlarının hücre içine akışını artıran ilaçlar da tanımlanmıştır (14,15). Bunlar "Kalsiyum agonistleri" olarak değerlendirilmektedir.

Kalsiyum antagonistleri günümüzde, anjina pectoris, hipertansiyon, supraventriküler aritmiler, erken doğum ağrıları ve Raynaud hastalığı gibi bazı durumlarda klinik kullanım bulan bileşiklerdir. Bu bileşikler ayrıca iyon-membran transport, eksitasyon-kontraksiyon ve eksitasyon-sekresyon olaylarındaki ara kademelerle ilgili araştırmalarda fizyolojistler tarafından da kullanılmaktadırlar. Bu araştırmalar sonucunda kalsiyum antagonistleri olarak ele alınan birçok bileşik arasındaki temel farklılıklarla ilgili önemli verilerin ortaya konmasına ışık tutulmuştur (1).

2. Kalsiyum Akımının ve Kalsiyum Kanallarının Önemi:

Kalsiyum iyonları kemik metabolizması, homeostazis, enzimatik reaksiyonlar eksitabl hücrelerin aktivasyonu gibi birçok biyolojik olayda hayati önem taşır. Kalsiyum iyonları eksitasyon-kontraksiyon, eksitasyon-sekresyon, nöronal aktivite ve impuls üretimi gibi birçok fizyolojik olayda rol oynamaktadırlar. Bu durum tek fonksiyonu, depolarize ve repolarize olan yüklerin transferini sağlamak olan sodyum, potasyum kanallarından akan Na⁺ ve K⁺ iyonlarından farklı olarak kalsiyum kanallarından geçen kalsiyum iyonlarına kimyasal haberci olarak rol oynamak gibi bir özellik sağlar (1). Kalsiyum iyonlarının bu haberci fonksiyonu, muhtemelen hücredeki kalsiyum iyonu konsantrasyonunun düzenlenmesini sağlayan 3 temel özelliğe bağlı olabilir:

1. Dinlenme durumunda iyonize haldeki kalsiyumun konsantrasyonu oldukça düşük bir değer gösterir (10⁻⁷M). Bu değer uyarılma süresince yükselir (10⁻⁵-10⁻⁷ M) arasında bir değer alır).

2. Hücre içinde, dissosiasyon sabiteleri 10⁻⁵-10⁻⁷ M arasında olan kalsiyum bağlayıcı özel proteinler vardır ve bunlar hücre içi kalsiyum reseptörleri olarak rol oynarlar.

3. Plazma membranı ile hücre içi organellerde, kalsiyum iyonlarına özgü giriş, çikiş ve engellenme olayları gerçekteşir. Bu olaylarla böylece hem uyarılma süresince kalsiyum iyonu konsantrasyonunun artması hem de dinlenme fazında hücre içi düşük kalsiyum düzeylerinin temini sağlanmaktadır (5).

Hücredeki kalsiyum iyonları, mitokondri ve sarkoplazmik retikulum gibi hücre içi organellerde enerjiye bağılı taşınma olayları ile tutulurlar (5). Kalsiyum iyonlarının özellikle sarkoplazmik retikulum ve bununla ilgili yapılardan saliverilmesi, hücre içi kalsiyum iyonlarını direkt ya da indirekt olarak harekete geçirerek uyarılmada önemli bir rol oynar. Plazma membranı da muhtemelen sitosolik ara yüzeyi ile kalsiyum iyonlarının tutulma ve saliverilmesi olaylarında etkin bir rol oynamaktadır. Hem mitokondri hem de sarkoplazmik retikulumun büyük ölçüde kalsiyum depolama kapasitesi olmasına rağmen, hücre aşırı kalsiyum birikiminin zararlı etkilerinden korunmak üzere sonuçta kalsiyum iyonlarını hücre dışına çıkarmak zorunda kalmaktadır. Hücre içi kalsiyum seviyelerini düzenleyen bazı mekanizmalar vardır. Bu olayda sarkolemmal (membranal) Ca^{++}/Mg^{++} -ATPaz ile endoplazmik (sarkotübüler) Ca^{++} pompasının görev aldığı görülür (2,4,16).

Sodyum ve kalsiyum iyonlarının karşılıklı değişimi Na^{+} , K^{+} -ATPaz enzimi aracılığı ile olur. Bu enzimin hücre içinde ve dışında bulunan sodyum iyonlarının oranına göre kalsiyum iyonlarının hücre dışına çıkmasını ya da hücreye girmesini sağladığı kabul edilmektedir. Hücre içinde parvalbumin, troponin C ve kalmodulin gibi kalsiyum bağlayan proteinler kalsiyum hedefleridir. Bunlar, kalsiyum iyonlarının mekanik, salgısal ve metabolik olaylardaki duyarlılığını sağlarlar. Özellikle kalmodulin stabil yapısı, geniş filogenetik dağılımı ve kalsiyum iyonlarına bağılı hücresel düzenlemedeki birçok fonksiyonu nedeniyle oldukça önemlidir (17-19).

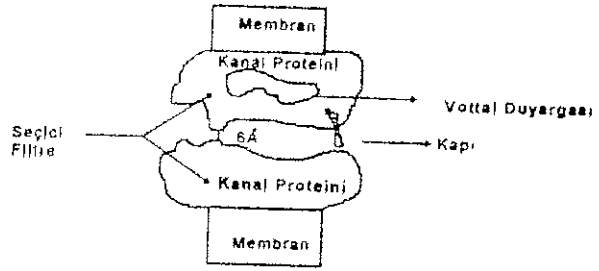
Damar düz kası ve miyokard hücrelerinde ekstsasyon-kontraksiyon kenetinde temel öneme sahip kalsiyum iyonlarının hücre içine akışını sağlayan kalsiyum kanallarının başlıca iki türde olduğu kabul edilir.

1. Voltaja bağımlı kanallar (PDC, Potential Dependent Channels)
2. Reseptöre bağımlı kanallar (ROC, Receptor Operated Channels)

Reseptöre bağımlı kanallar, membran reseptörleriyle birlikte ele alınır ve özel agonist-reseptör etkileşimleriyle aktive edilirken, voltaja bağımlı kanalların membran depolarizasyonu ile aktive oldukları tespit edilmiştir(5).

Voltaja bağımlı kanallar, hücre depolarize olurken, transmembran potansiyeli (-50) -(40) mV düzeyine erişince yavaş olarak açılırlar. İzole miyokard veya damar şeritlerinin yüksek oranda K^{+} içeren ortamda depolarize edilmeleri de bu kanalların açılmalarına ve K^{+} 'un yaptığı kontraksiyona

neden olur. Kalp hücrelerinin membranlarında reseptöre bağımlı kalsiyum kanallarından çok, voltaja bağımlı kalsiyum kanalları vardır. Voltaja bağımlı kalsiyum kanalının en az üç alt birimden oluşan yüksek molekül ağırlıklı bir glikoprotein olduğu saptanmıştır. Kanalın dış ağzında iyon seçici bir filtre ve iç deliğe yakın kısmında kanalı açıp kapatan bir bölmenin bulunduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca kalsiyum kanalı üzerinde açılıp kapanma mekanizması ile ilişkili bir kanal reseptörünün ve bir voltaj duyargasının bulunduğu bildirilmiştir (Şekil 1). Bu reseptörler 3H -nitrendipini radyoligand olarak kullanmak suretiyle incelenmiştir. Nifedipin, nitrendipin ve diğer dihidropiridinler reseptör noktaya bağlanarak kanalın açılmasını engelleyen antagonistlerdir. Verapamil ve diltiazem ise reseptör noktanın yanındaki allosterik noktalara bağlanarak kanalın açılmasını bloke ederler (1,4).



Şekil 1. Voltaja bağımlı kalsiyum kanalının şematik görünümü (1)

Reseptöre bağımlı kalsiyum kanalları ise, özel bir G proteini aracılığı ile bir reseptöre kilitlenmiş bulunan ve reseptörün kendisine uyan agonist madde molekülleri tarafından aktivasyonu ile açılan kanallardır. Kalsiyum antagonistleri, bu kanalları voltaja bağımlı kanallar kadar güçlü bir şekilde bloke etmezler (4).

Voltaja Bağımlı Kalsiyum kanalları ayrıca açık kalma zamanlarına ve diğer elektrofizyolojik özelliklerine göre "L, T ve N tipi" olarak sınıflandırılabilirler. L, "Long lasting large capacitance" (uzun süreli), T, "Transient" (kısa süreli), N ise "Neuronal" (sinirsel) kelimelerini temsil etmektedir (20). L, T ve N tipi kalsiyum kanalları birbirlerinden;

1. Aktivasyon eşiği (kalsiyum akışını sağlayan kanalların açılması için gerekli olan enerji)
2. İnorganik ve organik kalsiyum antagonistlerine olan duyarlılıkları
3. Kalsiyum iyonları yerine taşıyıcı olarak baryum iyonlarını kabul edebilme kapasiteleri
4. Kalsiyum iyonu iletkenlikleri
5. İzole dokulardaki stabiliteleeri
6. Doğal olarak oluşan toksinlere karşı du-

yarlılıkları ve

7. Aktivasyon ve inaktivasyon süreleri yönünden farklılanabilirler (1).

L Kanalları: Bunlar inorganik (Örn; Kadmiyum) ve organik (verapamil, diltiazem, 1,4-dihidropiridinler) kalsiyum antagonistleri tarafından büyük ölçüde bloke edilirler (21). Öte yandan, Bay K 8644'ü de içeren kalsiyum agonistleri (21,22) ve bir beta-adrenoseptör agonisti olan izoprenalin (23) bu kanalların açık kalma sürelerini artırır.

T Kanalları: Bunlar organik ve inorganik kalsiyum antagonistlerinin çoğuna karşı nispeten duyarsızdırlar (21). Fakat mikromolar konsantrasyonlarda nikel (40µM) ve tetrametrin (0.1µM) tarafından bloke edilirler (23). Bu kanallar, bir kalsiyum agonisti olan Bay K 8644'e karşı duyarsızdırlar (22).

N Kanalları: Bunlar organik kalsiyum antagonistlerine karşı duyarsızdırlar, fakat kadmiyum tarafından bloke edilirler ve nöronlarda bulunurlar (1).

Son zamanlarda yeni bir sınıflandırma ile Voltaj bağımlı kanallar, aktivasyonları için gerekli voltajın büyüklüğüne göre iki ana gruba ayrılırlar. Düşük voltajla aktive edilen (Low-Voltage activated), Yüksek voltajla aktive edilen (High-Voltage activated) Kalsiyum kanalları. Düşük voltajla aktive edilenler yukardaki T kanallarına, Yüksek voltajla aktive edilenler de yukardaki L kanallarına tekabül eder. Bu sınıflandırmada ayrıca Omega ve P kanallarından da bahsedilmektedir (4). Konumuzu teşkil eden 1,4-DHP türü kalsiyum antagonistlerine karşı

sadece L tipi kanallar duyarlıdır (1,4).

3. 1,4-Dihidropiridinler

Nifedipin bu gruptaki bileşiklerin prototipidir (24). Aynı zamanda oldukça kuvvetli ve spesifik kalsiyum kanal blokördür (25). Son yıllarda oldukça potent ve yüksek doku seçiciliği olan daha az yan etkili birçok nifedipin analogu geliştirilmiş ve bu bileşiklerin hipertansiyon, anjina pectoris ve diğer kardiovasküler hastalıkların tedavisi için yeni ilaçlar olarak başarıyla kullanılabilecekleri ortaya konmuştur (26).

1,4-DHP'ler (Tablo 1), fenilalkilamin grubu kalsiyum antagonistlerinden bazı bakımlardan farklılıklar gösterirler (1):

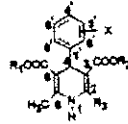
1. Bu bileşikler, fenilalkilamin grubu bileşiklerin tersine, ışığa karşı duyarlıdırlar. Örn: nifedipin güneş ışığı ya da UV etkisiyle kolayca fotooksidasyona uğrar ve inaktif hale dönüşür. Bununla beraber, son zamanlarda geliştirilmiş bazı nifedipin türevleri (felodipin ve amlodipin) ışığa karşı daha dayanıklıdır.

2. Bu gruptaki bileşikler suda çözünmezler ve iyonize olmazlar.




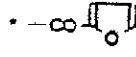
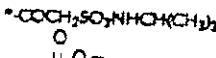
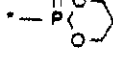
3. Daha çok damar yataklarında etkilidirler. 1,4-DHP'ler kimyasal yapılarına göre üç grupta sınıflandırılırlar (27):

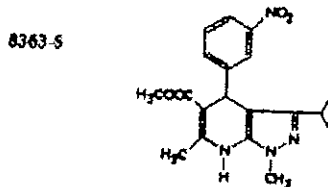
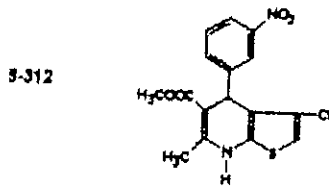
1.Grup: 3. ve 5. konumlarda simetrik ester yapısı taşıyanlar. Nifedipin, niludipin, mesudipin ve PY10-068. Ayrıca bu gruptaki ilaçlar DHP halkasının 4. pozisyonunda fenil halkası yerine bisiklik

Tablo 1. 1,4-DHP türevleri



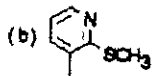
Grup I	Bileşik	X	R ₁	R ₂	R ₃
	Nifedipin	2-NO ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃
	Niludipin	-NO ₂	CH ₂ CH ₂ OC ₃ H ₇	CH ₂ CH ₂ OC ₃ H ₇	CH ₃
	Darodipin (PY108-066)		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
	Mesudipin ^a	(b)	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
	Lacidipin	2-CH=CHCO ₂ C(CH ₃) ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
	Felodipin ^c	2-CF ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃
Grup II	Nitrendipin	3-NO ₂	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
	Nisoldipin	2-NO ₂	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃
	Nimodipin	3-NO ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃
	Nikardipin	3-NO ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃
	Felodipin	2,3-Cl ₂	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
	PN200-110 (Isradipin)		CH ₃	OH(CH ₂) ₂	CH ₃
	Uvradipin		Li ₃	CH ₂ CH ₂	

	Berndipin (KW3049)	3-NO ₂	CH ₂		CH ₂
	Okadipin		CH ₂	C ₂ H ₅	CH ₂
	Elgodipin CD949		CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ (4-F-C ₆ H ₄)	CH(CH ₃) ₂	CH ₂
	TC81	3-NO ₂	CH ₂	CH ₂ CH(CH ₂)ONO ₂	CH ₂
	MDL72367	3-NO ₂ , 6-F	CH ₂	CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂
	Ro18-3981	2-NO ₂	CH ₂		CH ₂
	DHP-218	3-NO ₂	CH ₂		CH ₂
		2-NO ₂			CH ₂
Grup III	Nifedipin	3-NO ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₂	CH
	Amlodipin	2-Cl	2-Cl	C ₂ H ₅	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ ^a
	BBR 2160	3-NO ₂	CH ₂	C ₂ H ₅	CH ₂ SC ₂ H ₄ CH ₂ NH ^b



^a1,4-DHP halkasının 4. pozisyonunda (b) grubu bulunan bileşik, ^bmorfolino-etil grubu ile N-sübetitüze türev,

^a1,4-DHP halkasında C-3 e direkt olarak bağlı sübetitüentler



yapılarda taşıyabilir (mesudipin, PY108-068).

2.Grup: 3. ve 5. konumlarda asimetrik ester grubu içerenler. Nitrendipin, nisoldipin ve nimodipin. Bu grupta yeni geliştirilen bazı türevlerde ester gruplarından bir tanesi farklı fonksiyonel gruplar olarak düşünülmüştür (RO18-3981, DHP-218).

3.Grup: 2. Konum demetilli türevler. Nifedipin, 8363-S ve amlodipin.

3.1 1,4-DHP'lerin insanlarda ve hayvanlarda

kardiovasküler etkileri:

Prototip Nifedipin ele alınırsa;

Nifedipin, oldukça güçlü koroner vasodilatör etkiye sahip bir bileşiktir. Aynı zamanda oral yolla alındığında gastrointestinal kanaldan kolaylıkla absorbe olabilmektedir (28,29). Nifedipin'in vazodilatör aktivitesinin mekanizması, damar düz kasındaki eksitasyon-kontraksiyon olayını inhibe etmesi esasına dayanmaktadır. Nifedipin'in kalsiyum antagonist aktivitesi memeli miyokardında yapılan incelemelerde gösterilmiştir (30,31).

Hipertansif ensefalopali ve akut sol ventrikül

rahatsızlığı olan hastalarda 10mg nifedipin'in dil altı dozundan sonra sistematik ve pulmoner arter basıncının düştüğü gözlenmiştir. Kronik kalp yetmezliğine sahip 11 hastaya dil altı verilen 20mg nifedipin'in, pulmoner kapiller basıncı 25'den 17mm Hg'ya düşürdüğü görülmüştür (32).

Tavşan modelinde aterosklerotik lezyonların gelişimi üzerinde kalsiyum antagonistlerinin etkisi araştırılmış ve 40mg/kg/gün dozda nifedipin, kolesterol verilmiş tavşanlara tatbik edilmiştir. Sonuçta aortik lezyon alanının %57, aortik duvar kolesterolü %39 ve kalsiyum miktarının %32 oranında azaldığı görülmüştür (33). Sekiz hafta süreyle %2 kolesterol diyetine tabi tutulan tavşanlara günde iki kez 40mg/kg dozda nifedipin verildiğinde kolesterol düzeyinde %49 oranında azalma gözlenmiştir (34). Arteriyel hastalıkların deneysel modellerinde kalsiyum antagonistlerinin antiaterojenik aktiviteleri, düz kas hücre çoğalmasının erken inhibisyonunun bir sonucu olarak değerlendirilmektedir (35).

Ayrıca bu bileşiklerin antiperoksidatif etkileri ile birçok organ sisteminde gözlemlendiği gibi hücre yıkımını ve aterosklerotik plakta kalsiyum çökmesini engelleyerek koroner aterosklerozis'te etkili oldukları kaydedilmiştir (36,37).

1,4-DHP Kalsiyum antagonistlerinin prototipi olan nifedipin, anjina pectoris ve esansiyel hipertansiyon gibi kardiovasküler hastalıkların tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılabilir. Ancak klinik uygulamada nifedipin'in yerine son yıllarda, daha potent ve yüksek doku seçiciliği olan daha az yan etkilili nifedipin analogları ortaya konmuş ve bu yeni ilaçların hipertansiyon, anjina pectoris ve diğer bazı kardiovasküler hastalıkların tedavisi için alternatif olabilecekleri belirtilmiştir (27).

Araştırmalarla eiken devrede renovaasküler hipertansiyon, kronik renal yetmezliğin ve diabetik nefropatinin geciktirilmesinde kalsiyum kanal blokörlerinden oldukça yararlanılabileceği ve ayrıca, 1,4-DHP kalsiyum antagonistleri, serebral iskemide, migren ve anevrizmal subaraknoid hemoraji vakalarında ümit verici etkileri olduğu kaydedilmektedir (38).

Sözünü ettiğimiz yeni 1,4-DHP türevlerinden darodipin (PY 108-068) (38,39), mesudipin (40-42) ve elgodipin (IQB-875)'in (43) nitroksinle beraber şekilde kalsiyum kanallarında potansiyel olduğu gösterilmiştir.

Nitrendipin (44,45), niludipin (46,47), nisoldipin (27,48), nilvadipin (27), amlodipin (49), benidipin (KW 3049) (50,51,52,59), 4363-S (60), lasidipin (61,62), BB-2160 (63) ve TC-81 (64,65) nifedipinden daha potent ve daha uzun süreli kalsiyum antagonist aktiviteye sahip bileşikler

olarak bildirilmektedir.

Ayrıca nimodipin, in vitro KCl veya serotonin'in neden olduğu arter kontraksiyonunu nifedipinden daha büyük ölçüde inhibe etmektedir (66,67).

Yapılan çalışmalarda flordipin (68), felodipin (69), isradipin (70,71), S-312 (72,73) ve nikardipin'in (74,75) nifedipinden daha fazla vazoselektif özellik gösterdiği ortaya konmuştur.

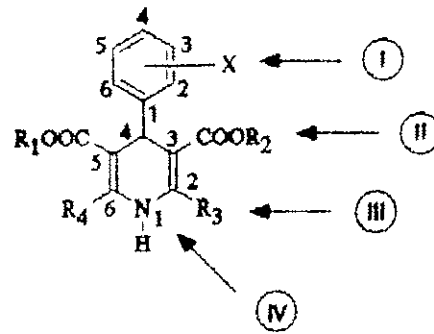
Kalsiyum kanal blokörlerinin gelecekte AIDS ve kanser tedavisinde de ümit verici katkı sağlayabileceklerini ortaya koyan araştırmalar görülmektedir:

- Tümoral hücrelerde kan akışının azaltılması
- Prostaglandin sentezinin inhibisyonu
- Makrofajların tümorisidal etkilerinin artırılması
- Radyasyon toksisitesinin inhibisyonu
- Doksorubisin kardiyotoksitesinin miyokardial proteksiyon ile önlenmesi şeklindeki etkilerine dayanarak bu yöndeki kullanımlarına dikkat çekilmektedir. Bu bileşiklerin gelecekte yararlanılabileceği diğer tedavi alanlarının da nöroloji, gastroenteroloji, jinekoloji, psikiyatri olabileceğini ortaya koyan araştırmalardan da bahsedilmektedir (36).

3.2. 1,4-DHP'lerin Yapı- Aktivite İlişkileri:

1,4-DHP türevlerinin biyolojik etkide rol oynayan grupları ve yapılan değişiklikler aşağıda belirtilen dört önemli noktada ele alınabilir:

I. 1,4-DHP halkasının 4. konumunda yapılan



değişiklikler:

2,6-Dimetil-3,5-alkoksikarbonil-1,4-dihidropiridinler anestezi almış hayvanlarda bir miktar hipotansif etki göstermişlerse de en iyi aktivite C-4'de sıklık bir substitüent olduğu bileşiklerde görülmüştür (76).

1,4-DHP'nin 4. pozisyonunda aril substitüsyonu, özellikle substitüe fenil grubu ile, optimum aktiviteyi ortaya çıkarmaktadır. Fenil halkasında orto veya meta substitüsyon genellikle aktiviteyi artırırken

para sübstitüsyon aktiviteyi azaltmaktadır. Orto sübstitüsyon durumunda $H < CF_3 < SCH_3 < NO_2$ sırasıyla aktivite artmaktadır (27,76,77).

Mahmudian ve Richards, Hansch analizini kullanarak optimum aktivite için:

1. Orto konumunda büyük bir sübstitüent,
2. Meta konumunda büyük, ancak fazla uzun olmayan bir sübstitüent,
3. Para konumunda ise, küçük (tercihen H) bir sübstitüent bulunması gerektiğini ortaya koymuşlardır (78).

2,6-Dimetil-3,5-dikarbometoksi-4-fenil-1,4-dihidropiridin temel yapısının orto, meta, para ve polisübstitüe aromatik türevleri ile kalsiyum kanal antagonist aktiviteleri arasındaki ilişki QSAR ile açıklanmıştır. Bu türevler arasından monosübstitüe türevlerin farmakolojik aktiviteleri ile lipofilik, elektronik ve sterik parametreleri arasında oldukça iyi bir korelasyon gözlenmiştir (79).

1,4-DHP halkası kayak konformasyonunda olup fenil halkasının orto konumunda H taşıyan gruplar içeren bileşiklerde halka bükülmesinin en düşük düzeyde olduğu bildirilmiştir. Halkanın bükülme miktarı ile sübstitüe olmamış bileşiğin ve orto-, meta-sübstitüe türevlerin relatif aktiviteleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur (80).

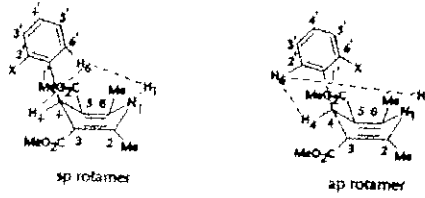
Ayrıca 1,4-DHP türevi kalsiyum antagonistlerinin farmakolojik aktivitelerinin 4-aril halkasının kayak şeklindeki dihidropiridin halkasını psödoaksiyal ve dikey olarak iki eşit parçaya bölecek konformasyonundan kaynaklandığı belirlenmiştir (81,82).

4,4-Disübstitüe 1,4-DHPLer sentezlenmiş ve bu bileşiklerin 4-monosübstitüe DHPLere oranla kalsiyum antagonist aktivitelerinin oldukça azaldığı görülmüştür. Disübstitüe türevlerin X-ışınları kristalografik analiz sonuçlarında 4-aril sübstitüentinin ekvatoryal pozisyonda olduğu belirlenmiştir. Halbuki farmakolojik olarak aktif 1,4-DHPLerde aril çekirdeğinin aksiyal konformasyonda bulunduğu duruma ihtiyaç olduğu bilinmektedir. Disübstitüe DHPLerde bu durumda aktivite kaybının en önemli nedeni aril sübstitüentinin konformasyonel değişikliğidir (83).

1,4,4-trisübstitüe-DHPLer sentezlenmiş ve antihipertansif aktiviteleri araştırılmıştır. 1,4-DHP halkasında sağlanan bu yeni sübstitüent kalıbı, daha önce prototip nifedipin ve benzeri 1,4-DHP türevlerinin yapı etki çalışmaları ile ulaşılan etkili türevlerinkinden belirgin farklılıklara sahip olmasına rağmen bazı bileşikler test dozlarında (30 mg/kg, ip ve 100mg/kg, po) önemli düşük kan basıncı sağlamışlardır. Örn. metil,1,4-dihidro-4,4-dimetil-1-piridin propionat 30mg/kg ip dozda 71mm Hg düşürülmüş

kan basıncı sağlamakta ve 24 saatten daha fazla süre için bu etkiyi korumaktadır. DHP prototipi olan nifedipine benzemeyen bu bileşiklerin kalsiyum kanalları üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Bu bileşiklerin antihipertansif etki mekanizmaları henüz açıklığa kavuşmamıştır. Ancak nifedipin'in etki mekanizmasından farklı olduğu bildirilmiştir (84).

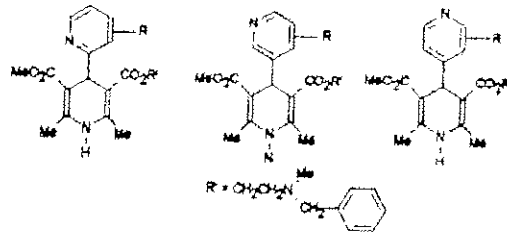
(2'-halofenil) -1,4-DHP kalsiyum kanal blokörlerinin reseptöre bağlanan konformasyonları gözden geçirilmiş ve bu bileşiklerin synperiplanar rotamer şekli ile vazodilatör aktivite ve reseptöre bağlanma affinitesi arasında pozitif bir korelasyon olduğu belirlenmiştir (Şekil.2) (85).



Şekil 2. (2'-Halofenil)-1,4-DHPLerin konformasyonları

C-4'deki fenil halkası yerine piridinil yapısı getirildiğinde bu bileşiklerin kalsiyum kanal antagonist aktivitelerinin 2-piridil >3-piridil > 4-piridil sırasıyla azaldığı gözlenmiştir. 2-,3-,4-piridinil halka sistemlerinin o-,m-,p-sübstitüe fenil halkaları ile biyozoster olabileceği düşünülmüştür (86).

Daha sonra bu konuda yapılan bir çalışmada ise, 4-(sübstitüe piridil)-1,4-DHP türevleri sentezlenmiştir (Şekil 3). Yapı-aktivite ilişkileri ele alındığında şu sonuçlar elde edilmiştir (87):



Şekil 3. 4-(Sübstitüe piridil)-1,4-DHP türevleri

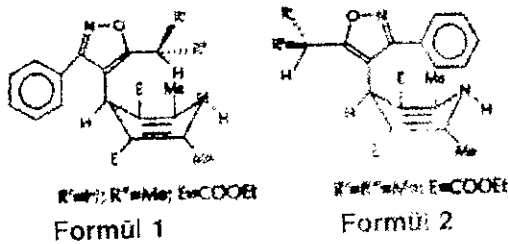
2-Piridil türevlerinde 3-NO₂, 4-NO₂, 3-CF₃, 6-Br sübstitüentleri taşıyan bileşikler nikardipin'e eşdeğer hipotansif özellik göstermişlerdir. 4-CN olan türevde nikardipinden daha potent hipotansif aktivite bulunmuştur. Sübstitüentin pozisyonu 3 veya 4'den 6.konuma kaydığında aktivitenin kay-

bolduğu belirlenmiştir (6-NO₂ türevinde hipotansif aktivite hemen hiç yoktur).

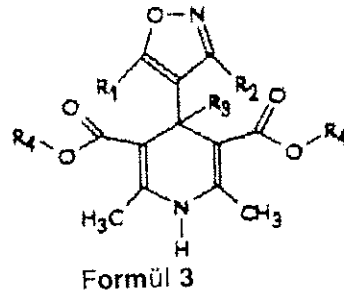
Bu çalışmada 3-piridil türevlerinin 2-piridil türevleriyle aktivite yönünden benzer özellikler gösterdiği belirtilmekle birlikte, bir başka araştırmada 3-piridil ile sübtitüe edilmiş 1,4-DHPlerin kalsiyum antagonist özellikleri nifedipin ile karşılaştırılarak incelendiğinde kaydadeğer sonuçların alınmadığı belirlenmiştir (88).

4-Piridil türevleri ise potent hipotansif aktiviteye sahip bulunmamıştır. 4-Pozisyondaki Piridin halkasının azot atomu üzerindeki serbest elektron çifti fonksiyonel sübtitüentlerle benzer şekilde rol oynadığı için burada aktivite kaybından sorumlu olabilir (87).

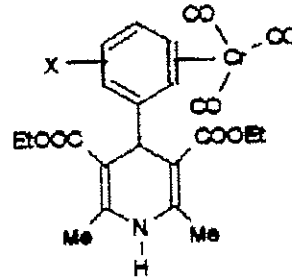
Bir başka çalışmada, dietil 2,6-dimetil-4-(5-etil-3-fenil-izoksazol-4-il)-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilat (Formül 1) ve 5-izopropil analogu (Formül 2) sentezlenmiş ve moleküler yapıları X-ışınları kristalografisi ile incelenmiştir. İzoksazol halkası üzerindeki izopropil grubu ile DHP'deki ester grupları arasındaki güçlü sterik etkileşmeler, DHP halkasını zorunlu olarak izopropil grubundan uzaklaştırır. Böylece fenil halkasının izoksazol halkasına dikey pozisyon içine girerek DHP halkası üzerinde paralel konum olarak bulunması bileşiğin en stabil konformasyonunu ortaya çıkaracaktır. Fenil ve izoksazol halkalarına sahip 3 veya 5-fenil izoksazollerde gözlenen ilk durum hemen dikey şekil almaıdır. 5-izopropil-3-fenil izoksazol analogu, nifedipin'e benzer özellikte vazodilatör aktivite göstermiştir. Bu bileşik antihipertansif veya antianjinal olarak önerilmiştir (89).



İzoksazol dihidropiridin (IDHP) kalsiyum antagonistlerinin biyolojik aktiviteleri üzerinde farklı konformasyonlarının etkisi de oldukça geniş görülmektedir. En yüksek biyolojik aktivite bu halkalarda O-endo konformasyonuna sahip 5-alkil-3-fenil-IDHP'de (Formül 3) gözlenmiştir (90).



1,4-DHP halkasının 4-anil grubu üzerinde selektif olarak metal kompleksleri oluşturulmuştur (Şekil 4). Sentezlenen bileşikler içinde o-OCH₃-trikarbonilkromiyum-DHP (TCC-DHP) türevinin buna karşılık gelen metal kompleksi olmayan türevelerle daha aktif olduğu gözlenmiştir. TCC-DHP'ler güçlü ve stabil kalsiyum antagonistleri olarak tesbit edilmişlerdir (91).



X=4-MeO, 3-MeO, 2-MeO, 2-Cl, 2-CF₃

Şekil 4. TCC-DHP türevleri

Nifedipindeki o-nitrofenil grubu yerine heterosiklik grup getirilmiş ve yapı-aktivite ilişkileri incelendiğinde bu bileşiklerde potent bradikardik ve inotrop etkilerin yanı sıra kalsiyum antagonist aktivite de gözlenmiştir (92-94). Nifedipin o-nitrofenil grubu fluorenon yapısı ile sübtitüe edildiğinde ve DHP halkasının 3,5-pozisyonlarına doymamış ester grupları getirildiğinde kardiyak potensin ve selektivitenin arttığı tesbit edilmiştir. Yeni 4-trisiklik sübtitüe DHP'ler potent kardiodepresan aktivite ve vasküler DHP reseptörleri üzerinde belirgin selektivite göstermişlerdir (95).

1,4-DHP halkasının -4 konumuna bisiklik bir halka getirilerek elde edilen türevlerden Isradipin (PN 200-110) (Tablo 6)'da bulunan benzoksadiazol yapısı etkinin artmasını ve daha da önemlisi bileşiğin koroner, serebral ve vasküler bölgelerde etkili olmasını sağlamaktadır (70,96).

1,4-DHP halkasının C-4.konum fenil grubu yerine polisiklik analog olarak flavon halka sistemi getirerek gerçekleştirdiğimiz yeni 1,4-DHP türevlerinde de nifedipin ile kıyaslanabilir düzeyde kalsiyum kanal blokör etki olduğu ve elde edilen

türevlerin benzer konformasyon gösterdiği saptanmıştır (97,98).

1,4-DHP yapısındaki fenil halkası imidazol-1-il ile sübtitüe edilmiş ve kalsiyum antagonist özellikleri nifedipin ile karşılaştırılarak incelendiğinde kaydadeğer sonuçların alınmadığı belirlenmiştir (88).

II. 1,4-DHP halkasının 3. ve 5. konumlarında yapılan değişiklikler:

C-4'deki sübtitüentler bileşiklerin etki potansiyellerini etkilerken, 3. ve 5. konumlardaki ester gruplarının sübtitüentleri ise, vasküler selektiviteyi etkilemektedir. Örneğin, nifedipin, nikardipinden daha kuvvetli bir vazodilatördür. Ancak, asimetrik ester grubu taşıyan nikardipin, seçici olarak koroner ve serebral damarları genişletmektedir (1). Aynı şekilde asimetrik ester grubu taşıyan nisoldipinin, nifedipine kıyasla vasküler selektivitesinin daha yüksek, etki süresinin ise daha uzun olduğu tesbit edilmiştir (99).

1,4-DHP halkasında C-3 ve C-5'de ester gruplarının varlığı optimum antagonist aktiviteyle sonuçlanmaktadır. Bu konumlardaki ester sübtitüentleri farklı olduklarında C-4 kiral özelliği göstermekte ve stereoselektivite ortaya çıkmaktadır. Asimetrik ester bileşikleri simetrik bileşiklerden daha potent bulunmuştur (27,77,100,101).

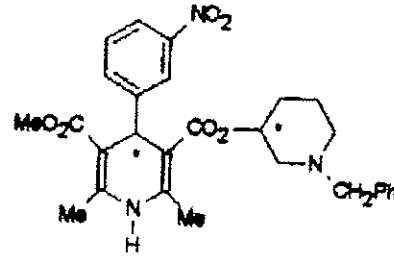
Ayrıca bazı moleküllerin enansiyomerlerinin farklı etki gösterdikleri ortaya konmuştur. (+)-R-Bay K 8644, mikromolar konsantrasyonlarda vazodilatör ve negatif inotrop etki gösterirken, (-)-S-Bay K 8644, nanomolar konsantrasyonlarda koroner basıncı ve kontraktileti arttırmaktadır (102).

Bir diğer örnek: kardiyak preparatlarda, reseptöre bağlanma özellikleri, elektrofizyolojik ve inotrop etkileri yönünden (+)-S-202-791'in voltaja bağımlı olmayan kalsiyum kanal aktivatör etki gösterirken (-)-R-202-791'in voltaja bağımlı kalsiyum kanal inhibitörü etki gösterdiği tesbit edilmiştir (103).

Son yıllarda geliştirilen 1,4-DHP türevi olan benidipin (Formül 4) de stereoizomerleri yönünden ele alınmış ve şu sonuçlar gözlenmiştir: Aorta ve serebral korteks membranında S-S izomer, R-R izomerden daha potent, R-S izomer ise en az potenttir. S-S izomerin kalsiyum kanallarında yavaş disosiyasyonu ile en güçlü ve en uzun süreli etki gösteren izomer olduğu saptanmıştır (50,51,104). S-S İzomer R-R izomerinden 30-100 kez daha güçlü hipotansif aktiviteye sahiptir (105).

1,4-DHP türevi bileşikler ester gruplarını cis veya trans konumunda taşıyabilirler. Aktif DHP antagonistlerinde cis-cis ester geometrik izomerizmi görülür. Antagonist olmayan bileşiklerde ise trans-ester durumu belirlenmiştir (106).

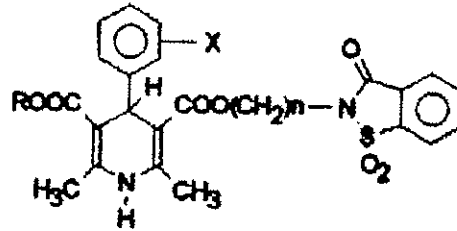
Ester gruplarında açıl veya nitril gibi diğer elektron çekici sübtitüentler bulunabilir, ancak bu durum aktivitenin azalmasına sebep olur (100).



Formül 4

1,4-DHP halkasının C-3'deki ester yapıları yerine alkilen zincirine bağlı olmak üzere 1,1-dioksa-1,2-benzotiazol-3-on grubu getirilerek farklı ester türevleri (Tablo 2) hazırlanmıştır.

Tablo 2: 1,1-Dioksa-1,2-benzotiazol-3-on yapısı taşıyan 1,4-DHPler

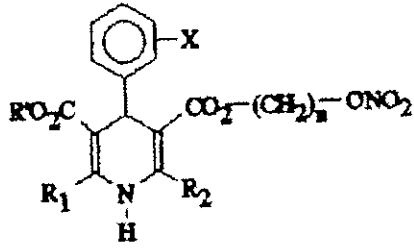


	X	R	n
1	3-NO ₂	(CH ₃)CH	2
2	2,3-diCl	CH ₃	3
3	2,3-diCl	(CH ₃) ₂ C ₂ H	2
4	3-NO ₂	2-THP-CH ₂	2
5	3-NO ₂	2-THP-CH ₂	2

Sentezlenen 1, 2, 3 nolu bileşikler nifedipinden daha potent bulunmuştur. DHP halkasının C-5 pozisyonundaki ester yapısına sübtitüent olarak 2-metiltetrahidropiran (THP) yapısı getirildiğinde aktivitenin tamamen ters yöne kaydığı elde edilen bileşiklerden 4 ve 5'in vazokonstriktör aktivite ile kalsiyum agonisti olduğu tesbit edilmiştir (107).

1,4-DHP halkasının C-3 deki ester grubunda nitrooksi grubu içeren türevler (Tablo 3) hazırlanmış ve bu bileşiklerin yapı-aktivite ilişkileri tartışıldığında şu sonuçlar elde edilmiştir:

Tablo 3: C3'deki ester pozisyonunda nitrooksi grubu bulunan türevler.



	X	R'	n
a	3-NO ₂	Me	2
b	3-NO ₂	Et	2
c	3-NO ₂	izo-Pr	2

Bileşik (b), nifedipinden daha potent ve daha uzun süreli antihipertansif aktivite göstermiştir. R' grubunda metil (a) ve izopropil (c) yer aldığı nifedipine eşdeğer veya daha yüksek aktivite bulunmuştur. R' de uzun alkil zinciri, doymamış alkil ve alkoksialkil yer aldığı aktivitede azalma gözlenmiştir. Ester grubundaki alkil zinciri etilenden trimetillene büyüdüğünde (n=2→3) etilen türevlerine oranla daha az potent oldukları görülmüştür. Nitrooksi grubu yerine alkol grubunun yer alması da aktivitede azalmaya neden olmuştur. Sonuç olarak 1,4-DHP-3,5-dikarboksilat'ın karboksilat grubunun nitrooksi alkil esterleri halinde olması daha potent bileşiklere ulaştırmıştır. Alkil ester grubu yerine 2-(N-benzil-N-metilamino)etil esterini veya 3-(4-metoksifenil-1-piperazinil) propil esterinin olması (a) ve (b) bileşiklerine benzer aktivite sağlamıştır.

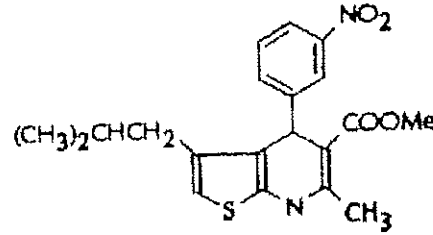
Ancak bu grup N-benzhidrilpiperazinil ester olduğunda aktivitenin düştüğü görülmüştür. Bu molekülde ayrıca 4.pozisyonunda benzen halkasında da nitro grubu yerine 2-F, 3-F, 2-CF₃, 3-CF₃, 3-Cl, 2,3-diCl gruplarının yer alması aktiviteyi azaltmıştır. Ayrıca bu pozisyonda 3-CH₃ veya 3,4-metilendioksi gibi elektron veren grupların bulunması da daha düşük aktiviteye yol açmıştır (108).

Diğer taraftan, felodipinin moleküler yapısı X-ışınları kristalografik metod ile incelendiğinde; reseptör bölgesiyle bu bileşiklerin kuvvetli hidrojen bağı yapabilmeleri için gerekli olan yapıda konformasyonel olarak synperiplanar karbonil grubunun olmasının zorunlu olduğu sonucuna varılmıştır. Hacimli o-fenil sübstitüenti içeren bileşiklerde antiperiplanar karbonil grupları kısmen hidrojen bağı oluşumunu engeller. Antagonist DHP'lerin genel yapılarında synperiplanar karbonil grubu yer alırken, ilginç bir örnek olarak agonist DHP'lerden bir bileşik olan CGP 28392'de (etil 4-[2- (diflorome-

toksi) fenil]-1,4,5,7- tetrahidro-2- metil-5-okso-furo[[3,4-b]piridin-3-karboksilat) antiperiplanar karbonil grubu yer almaktadır. Böylece agonist ve antagonist özellikler arasındaki farklılığın kısmen bu konformasyonel yapıdan kaynaklandığı düşünülmektedir (109).

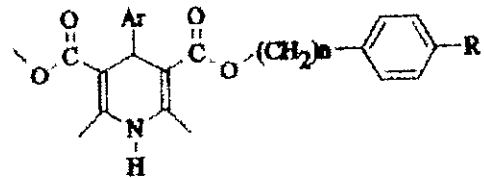
1,4-DHP halkasının 3. pozisyonunda hidroksamik asit veya hidroksamik ester grubuna sahip bileşiklerde yapılan biyolojik çalışmalarda kalsiyum antagonist aktivitenin gözlenmediği belirlenmiştir (110).

1,4-DHP türevlerinde alışlagelmiş C-2, C-3 sübstitüentleri yerine siklizasyona gidilmiş ve bir seri 4-aril-4,7-dihidrotieno[2,3-b]piridin-5-karboksilat yapısına sahip bileşikler sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin yapı aktivite ilişkisi incelendiğinde yapıdaki lipofilik 3-alkil sübstitüentinin varlığının farmakolojik aktiviteyi arttırdığı tesbit edilmiştir. Bileşikler arasında S-312 türevi (metil-4,7-dihidro-3-izobütil-6-metil-4-(3-nitrofenil)tieno[2,3-b]piridin-5-karboksilat) (Formül 5) ümit verici kardiovasküler aktivite göstermiştir. Bu bileşiğin S-(+)-enansiomerinin R-(-)-enansiomerinden daha potent koroner vasodilatör ve antihipertansif aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (72).



S-312
Formül 5

1,4-DHP halkasının 3.pozisyonunda 4-(sübstitüe amino)fenil alkil esterini taşıyan antihipertansif bileşikler sentezlenmiş (Şekil 4) ve bu bileşiklerin bazılarının nifedipinden daha potent ve daha uzun etki süresine sahip olduğu belirlenmiştir (111).



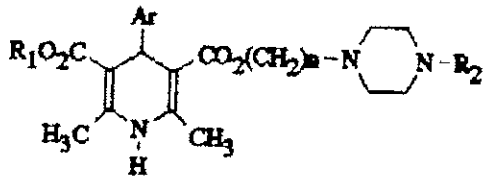
Ar: 3-NO₂-Ph, 4-CN-2-Py, 2-CF₃-3-Py

R: dimetilamino, dibenzilamino, benzhidrilpiperazino, benzhidrilpiperidinil
n= 2 veya 3

Şekil 4: 4-(Sübstitüe amino)fenil alkil esterini taşıyan 1,4-DHP'ler

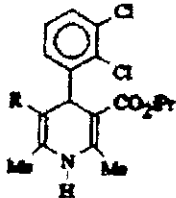
4.pozisyonda 2-triflorometil-3-piridil grubu taşıyan bileşikler bu konumda 4-siyano-2-piridil ve 3-nitro-fenil grubu taşıyan bileşiklerden daha uzun etki süresine sahiptir. R: Piperazin yapısında benzhidril grubu olan bileşikler, bu grubu içermeyen bileşiklere oranla daha potent ve daha uzun süreli antihipertansif aktivite gösterirler. Burada alkilen zinciri etilenden trimetilene geçildiğinde yine antihipertansif aktivite ve etki süresinin arttığı gözlenmiştir. Piperazin halkasındaki azotlardan birisi karbon atomu ile yer değiştirdiğinde antihipertansif etkide ve etki süresinde artış gözlenmesi de oldukça ilginç görülmüştür (111).

Piperazinilalkil esterlerine sahip 1,4-DHP türevlerinden (Formül 6) R₂ pozisyonunda difenilmetil grubu taşıyan bileşiklerde potent ve uzun süreli hipotansif aktivite gözlenmiştir (112).

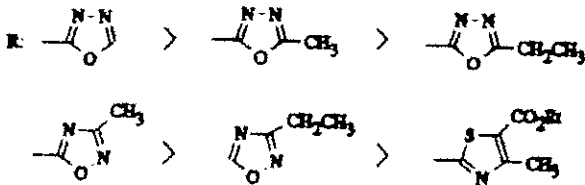


Formül 6

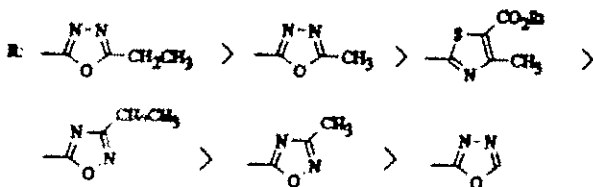
Bir başka çalışmada ise DHP halkasının 5-pozisyonunda oksadiazol ve tiyazol halkalarının katkısı incelenmiş, oksadiazol halkasının lipofilik sübstitüsyonu ile kalmodulin-antagonist potansi artarken, kalsiyum antagonist aktivitesinin azaldığı belirlenmiştir (Şekil 6) (113).



Ca-antagonistik potens:



Kalmodulin-antagonistik potens:

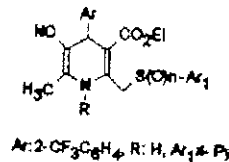


Şekil 6: Çeşitli oksadiazol halka sistemi içeren 1,4-DHP türevleri

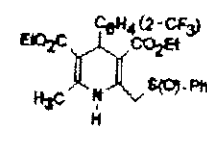
III. 1,4-DHP halkasının 2. ve 6. konumlarında yapılan değişiklikler:

1,4-DHP halkasının C-2 ve C-6'daki sübstitüentleri küçük alkil grupları olmalıdır (27,75,98). C-2'de amino grubunun yer aldığı türevlerde de süpriz olarak oldukça iyi antihipertansif aktivite gözlenmiştir (114).

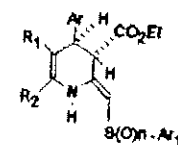
2-[(aril sülfonil)metil]-4-aril-5-siyano-1,4-dihidro-piridin-3-karboksilik asit esterleri (Formül 7) hazırlanmış ve yapı aktivite ilişkileri incelendiğinde şu sonuçlar bulunmuştur: Reseptör düzeyinde yapılan çalışmalarda en potent bileşiklerin sülfon yapısı taşıyanlar olduğu ve aktivite şiddetinin $\text{Ph SO}_2 > \text{PhS} > \text{PhSO}$ şeklinde sıralandığı belirlenmiştir. Aynı molekülde 4-aril çekirdeğinin sübstitüsyonu (Cl, NO₂, CF₃, OCHF₂, 2,3-diCl) ve C-4'deki fenil halkası yerine 2-furoil grubu getirildiğinde DHP reseptörlerine bağlanma aktivitesini artırmıştır. Ancak siklohegzil ve 2-piridil olduğunda ise inaktif bileşikler elde edilmiştir. 2.pozisyonda yan zincirdeki fenil (Ar₁) halkasının sübstitüsyonu oldukça potent bileşiklere götürürken o-sübstitüsyon aktivite kaybına neden olmaktadır. Yine aynı molekülde DHP azotunun alkil ile sübstitüsyonu sonucu önemli ölçüde aktivite azalması meydana gelmiştir. 3-Ester grubu içeren alkil gruplarının değişikliğinin reseptöre bağlanma affinitesine herhangi bir etkisi olmamaktadır. C-3 ve C-5'deki CN ve CO₂ Et yapılarının yer değiştirmesi reseptöre bağlanmada artış göstermiştir. Aril sülfürler, sülfoksidler ve sülfonlar içinde diester yapısı bulunan bileşikler diğerlerine oranla daha yüksek reseptör affinitesine sahiptirler. 6-Siyano DHP türevlerinin reseptöre bağlanma özellikleri orta düzeydedir. Fenil sülfür analogu (Formül 8) bu serideki bileşiklerin en potentidir. Ekzosiklik çifte bağ izomer analogları (Formül 9) ve bisiklik DHP türevleri (Formül10) inaktif bulunmuştur.



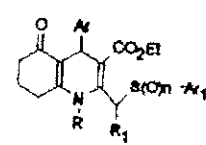
Formül 7



Formül 8



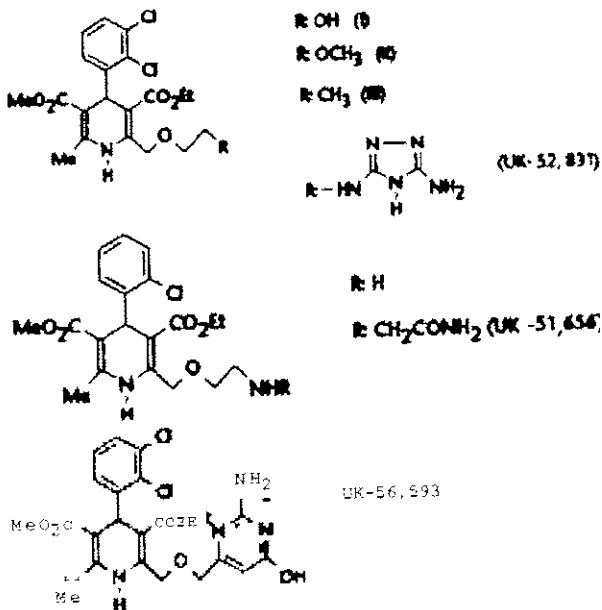
Formül 9



Formül 10

Bu çalışmada iyi aktivite gösteren (Formül 7) no'lu bileşiğin izomerleri reseptör affinitesi, koroner vazodilatasyon ve pozitif inotrop etki yönünden incelenmiştir. Bileşiğin izomerleri arasında kalsiyum kanallarına etki ve koroner vasodilatör aktivite yönünden stereospesifik farklılık gözlenirken pozitif inotrop aktivite yönünden herhangi bir farklılık görülmemiştir. Bileşiğin (+)-enansiyomeri rasemik karışımına göre reseptör affinitesi yönünden 2 kat daha potanttır ve daha iyi vasodilatör aktivite gösterir. Bu bileşikler, kalsiyum kanal blokörü ve sodyum kanal stimülanı aktiviteye sahip DHP'lerin yeni bir sınıfını teşkil etmektedir (115).

4-(2,3-diklorofenil)-3-(etoksikarbonil)-2-[(2-hidroksietoksi)metil]-5-(metoksi-karbonil)-6-metil-1,4-DHP (I) (şekil 7) türevi sentezlenmiş ve bu bileşiğin nifedipin ile amlodipine eşdeğer düzeyde selektif kalsiyum antagonist özellik gösterdiği tesbit edilmiştir. Yapısında alkol grubu içeren bileşik (I), metileter (II) ve 2-propoksümetil DHP (III) türevlerinden 10 kez daha potent bulunmuştur. Aktivitedeki bu farklılığın bileşik (I) deki hidroksil grubunun protonu ile vasküler DHP reseptörleri arasında hidrojen bağı olabileceğinden kaynaklandığı düşünülmüştür (116). Bu hipotez, daha önce potent kalsiyum antagonist aktiviteleri bildirilen 1,4-DHP'lerin UK-52,831 (117), UK-56,593 (118) ve UK-51,656 (119) kimyasal yapılarında, DHP reseptörleri ile benzer şekilde etkileşmeye girebilecek hidrojen atomları içerdikleri gözönüne alınarak kanıtlanmış olmaktadır. Gerçekten DHP reseptörleri ile bu tip hidrojen bağı çerçevesindeki etkileşim amlodipin'in daha yüksek



Şekil 7: Çeşitli 2-süstitüe metil 1,4-DHP türevleri

kalsiyum antagonist aktivitesini de açıklar. Ayrıca 2-[[[(2-aminoetil)-tio]metil]DHP'ler için de bu düşüncenin aktivitede rolü olduğu kanıtlanmıştır.

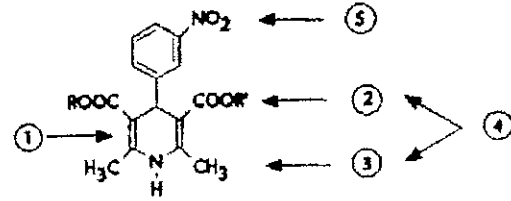
IV. 1,4-DHP halkasının 1.konumunda yapılan değişiklikler:

1,4-DHP halkasının oksidasyonu ve redüksiyonu sonucu oluşan türevler inaktif bulunmuştur. Di-hidropiridin N atomunun süstitüsüyonu ile aktivite genellikle azalmaktadır (27,77).

Ayrıca 1,4-DHP halkasının konformasyonu da etkide önemli yer tutmaktadır. Nitekim nifedipin ve nisoldipin benzeri bileşikler üzerinde yapılan çalışmalarda kayık konformasyonundaki 1,4-DHP halkasının düzlemselliğinin artması ile farmakolojik aktivitenin de arttığı belirlenmiştir (120).

3.3. 1,4-DHP Kalsiyum Antagonistlerinin Metabolizması:

1,4-DHP türevlerine ait metabolitlerin çoğu bazı genel biyotransformasyon reaksiyonları ile oluşmaktadır. Bu reaksiyonlar şöylece özetenebilir:



- 1,4-DHP halka sisteminin dehidrojenasyonu ile piridine dönüşümü (121-134).
 - 2.3 ve/veya 5.konumdaki ester hidrolizi ile serbest -COOH teşekkülü (121-125,127,128,131-134).
 - 3.2 ve/veya 6.pozisyonundaki metil gruplarının hidroksilasyonu, hidroksümetil oluşumu (121-125, 127,129,131-134).
 - 2-3 ve/veya 5-6. konumlar arasındaki lakton yapısının oluşumu (121-123,125,127,129,131-134).
 - Aromatik nitro grubunun redüksiyonla -NH₂'e dönüşümü (124,125,127,128,132).
- Sonuçta Faz I reaksiyonlarını takiben Faz II'de glukuronid teşekkülü (122,132,133).

SONUÇ

Bazı kardiyovasküler sistem hastalıklarında başarı ile kullanılan kalsiyum kanal blokörlerinden 1,4-DHP türevi bileşiklerin, yap-etki ilişkileri oldukça açıklığa kavuşturulduğu için günümüzde tıbbi yararlanıma sunulan bir çok 1,4-DHP türevi ilaca

ulaşıldığı görülmektedir. Ayrıca bu konudaki uzun etkili bileşikler elde etmek üzere yoğun bir araştırmalar da daha seçici, daha stabil ve daha tarzda sürdürülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1-Nayler WG. Calcium Antagonists, Academic Press, London 1988.
- 2.-Delgado JN, Remers WA. Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, JP Lippincott Company, Philadelphia 1991.
- 3-Auterhoff BH, Knabe J Holtje, HD. Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie.12. Völligneubearb. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1991.
- 4-Kayaalp O. Rasyonel Tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt 2 6.Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara 1992.
- 5-Janis RA, Triggle DJ. New developments in Ca²⁺ channel antagonists. J Med Chem 1983; 26(6): 775-785.
- 6-Balkan A, Ertan M. Kalsiyum Antagonistleri. Türk Hij Den Biyol Derg Özel 1991; 11(1): 1-36.
- 7-Reuter H. Calcium channel modulation by neurotransmitters, enzymes and drugs. Nature 1983; 301: 569-571.
- 8-Reuter H. Ion channels in cardiac cell membranes. Annu Rev Physiology 1984; 46: 473-484.
- 9-Lee KS, Tsien RW. Mechanism of calcium channel blockade by verapamil, D600, diltiazem and nitrendipine in single dialyzed heart cells. Nature 1983; 302: 790-794 .
- 10-Hess P, Lansman JB, Tsien RW. Different modes of Ca channel gating behaviour favoured by dihydropyridine Ca agonists and antagonists. Nature 1984; 311: 538-544.
- 11-Vaghy PL, Striessnig J, Miwa K, Knaus HG, Itagaki K, McKenna E, Glossmann H, Schwartz A. Identification of a novel 1,4-dihydropyridine and phenyl alkylaminebinding polypeptide in calcium channel preparations. J Biol Chem 1987; 262: 14337-14342.
- 12-Vaghy PL, Williams JS, Schwartz A. Receptor pharmacology of calcium entry blocking agents. Am J Cardiology 1987; 59: 9A-17A .
- 13-Glossmann H, Ferry DR, Striessnig J, Goll A, Moosburger K, Schirmer M. Interaction between calcium channel ligands and calcium channels. Circulation Res 1987; (Suppl1)61: I30-I36.
- 14-Schramm M, Thomas G, Towart Franckowiak G. Activation of calcium channels by novel 1,4-dihydropyridines: a new mechanism for positive inotropics or smooth muscle stimulants. Arzneim-Forsch/Drug Res 1983; 33:1268-1272.
- 15-Schramm M, Thomas G, Towart R, Ranczkowiak, G. Novel dihydropyridines with positive inotropic action through activation of Ca²⁺ channels. Nature 1983;303: 535-536.
- 16-Zimmerman ANE, Hulsmann WC. Paradoxical influence of calcium ions on the permeability of the cell membranes of the isolated rat heart. Nature 1966;211:646-647.
- 17-Means AR, Dedma JR. Calmodulin-an intracellular calcium receptor. Nature 1980;285: 73-77.
- 18-Means AR, Tash JS, Chafouleas TG. Physiological implications of the presence, distribution and regulation of calmodulin in eukaryotic cells. Physiol Rev 1982;62:1-39.
- 19-Klee CB, Crouch TH, Richman PG. Calmodulin. Annu Rev Biochem 1980;49:489-515.
- 20-Spedding M. Three types Ca²⁺ channels explain discrepancies. Trends in Pharm Sci 1987;8:115-117.
- 21-Nowycky MC, Fox AP, Tsien RW. Three types of neuronal calcium channel with different calcium agonist sensitivity. Nature 1985;316: 440-443.
- 22-Nilius B, Hess P, Lansman JB, Tsien RW. A novel type of cardiac calcium channel in ventricular cell. Nature 1985; 316: 443-446.

- 23-Hagiwara N, Irisawa H, Kanegama M. Contribution of two types of calcium currents to the pacemaker potentials of rabbit sino-atrial node cells. *J Physiol* 1988; 395: 233-253.
- 24-Vater W, Kroneberg G, Hoffmeister F, Kaller H, Meng K, Oberdorf AO, Puls W, Schlossmann K, Stoepel K. Zur Pharmakologie von 4-(2'-nitrophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure dimethylester (Nifedipin), Bay A 1040. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1972; 22: 1-14.
- 25-Towart R, Schramm M. Recent advances in the pharmacology of the calcium channel *Trends in Pharm. Sci* 1984; 5: 111-113.
- 26-Feedman DD, Waters DD. Second Generation Dihydropyridine Calcium Antagonists Greater Vascular Selectivity and some Unique Applications. *Drugs* 1987; 34: 578-598.
- 27-Ohtsuka M, Yokota M, Kodama I, Yamada K, Shybata S. New Generation Dihydropyridine Calcium Entry Blockers: In Search of Greater Selectivity for One Tissue Subtype *Gen. Pharmac* 1989; 20(5): 539-556.
- 28-Hashimoto K, Taira N, Chiba S, Hashimoto JK, Endoh M, Kokubun M, Kokubun H, Iijima T, Kimura T, Kubota K, Oguro K. Cardiohemodynamic Effects of Bay a 1040 in the Dog. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1971; 22: 15-21.
- 29-Raff WK, Kosche F, Lochner W. Studies on Nifedipine, a Coronary Vasodilating Substance with Prompt Sublingual Effect. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1972; 22: 33-39.
- 30-Fleckenstein A, Tritthart H, Döring HJ, Byon KY. BAY a 1040-a Highly Potent Ca^{++} - Antagonistic Inhibitor of Excitation-Contraction Coupling in the Mammalian Ventricular Myocardium. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1972; 22: 22-33.
- 31-Grün G, Fleckenstein A. Excitation-Contraction Uncoupling of Vascular Smooth Muscle as the Basic Principle of Coronary Dilatation by 4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-3,5-dicarbomethoxy-1,4-dihydropyridine (BAY a 1040, Nifedipine). *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1972; 22: 334-344.
- 32-Charlop S, Frisman WH. Calcium Antagonists and Heart Failure. *Med Clin of North America* 1989; 73(2): 339-359.
- 33-Kiowski W, Eme P, Buhler FR. Effects of Calcium Antagonists on Atherogenesis. *Clin and Exper Hyper-Theory and Practice*, 1989; A11(5-6): 1085 -1096.
- 34-Keogh AM, Schroeder JS. A Review of Calcium Antagonists and Atherosclerosis. *J Cardiovasc. Pharmac* 1990;16(Suppl 6): 28-35.
- 35-Jackson CL, Bush RC, Bowter DE. Mechanism of antiatherogenic action of calcium antagonists. *Atherosclerosis* 1989; 80: 17-26.
- 36-Fisher M, Grotta J. New Uses for Calcium Channel Blockers Therapeutic Implications. *Drugs* 1993; 46: 961-975.
- 37-Kazda S. Future Prospects for Calcium Antagonists *Drugs* 1994; 48(Suppl 1): 32-39.
- 38-Hof RP, Hof A, Neumann P. Effects of PY 108-068, a New Calcium Antagonist, on General Hemodynamics and Regional Blood Flow in Anesthetized Cats: A comparison with Nifedipine. *J Cardiovasc Pharmac* 1982; 4: 352-362.
- 39-Hof RP, Vuorela HJ, Neumann P. PY 108-068, a New Potent, and Selective Inhibitor of Calcium-Induced Contraction of Rabbit Aortic Rings. *J Cardiovasc Pharmac* 1982; 4: 344-351.
- 40-Molyvdas PA, Sperelakis N. Comparison of the effects of several Calcium Antagonistic Drugs on the electrical Activity of Guinea Pig Purkinje Fibers. *Eur J Pharmac* 1983; 88: 205-214.
- 41-Molyvdas PA, Sperelakis N. Effect of calcium antagonistic drugs on the electrical activity of rabbit sino-atrial node. *Br J Pharmac* 1986; 88: 249-258
- 42-Sperelakis N. Electrophysiology of Calcium Antagonists. *J Mol Cell Cardiol* 1987;19(Suppl II): 19-47.

- 43-Tomargo J, Lopez-Sendon J, Delpon E, Genzalez-Merales M, Miguel E. Cardiovascular Effects of the New Dihydropyridine Derivative Elgodipine. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1991; 41(II): 895-900.
- 44-Knorr A, Stoepel K. Effect of a New Calcium Antagonist, Nitrendipine, on Blood Pressure and Heart Rate of Conscious, Unrestrained Dogs. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1981; 31(II): 2062-2064.
- 45-Stoepel K, Heise A, Kazda S. Pharmacological Studies of the Antihypertensive Effect of Nitrendipine. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1981; 31(II): 2056-2061.
- 46-Hiwatari M, Taira N. Antihypertensive Effect of Niludipine (Bay a 7168) on Conscious Renal-Hypertensive Dogs. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1979; 29(II): 1373-1376.
- 47-Ogawa K, Wakamasu Y, Ito T, Suzuki T, Yamazaki N. Comparative Coronary Vasodilatory Effects of Nifedipine and Niludipine. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1981; 31(I): 770-773.
- 48-Wehingwe E, Gross R. Calcium Modulators. *Ann Rep Med Chem* 1986; 21(9): 85-94.
- 49-Arrwsmith JE, Campbell SF, Cross PE, Stubbs JK, Burges RA, Gardiner DG, Blackburn KJ. Long-Acting Dihydropyridine Calcium Antagonists. 1. 2-Alkoxyethyl Derivatives Incorporation Basic Substituents. *J Med Chem* 1986; 29:1696-1702.
- 50-Ishii A, Nishida K, Oka T, Nakamizo N. Receptor Binding Properties of the New Calcium Antagonist Benidipine Hydrochloride. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1988; 38(II): 1677-1680.
- 51-Ishii A, Nishida K, Oka T, Nakamizo N. Slow Dissociation of the New Slow onset and Long-acting Calcium Antagonist Benidipine Hydrochloride from ³H-Nitrendipine Binding Sites. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1988;38(II): 1681-1683.
- 52-Terada K, Nakao K, Okabe K, Hirose KK. Action of the 1,4-dihydropyridine derivative, KW-3049, on the smooth muscle membrane of the rabbit mesenteric artery. *Br J Pharmac* 1987; 92: 615-625.
- 53-Karasawa A, Ikeda J, Yamada K, Kubo K, Oka T, Nakamizo N. Antihypertensive Effects of the New Calcium Antagonist Benidipine Hydrochloride in conscious, Renal-hypertensive Dogs. *Arzneim-Forsch/drug Res* 1988; 38(II):1695-1697.
- 54-Karasawa A, Kubo K, Oka T, Nakamizo N. Antihypertensive Effects of Intravenous Administration of Benidipine Hydrochloride and some other Calcium Antagonists in conscious, Spontaneously Hypertensive rats. *Arzneim-Forsch/drug Res* 1988; 38(II): 1691-1694.
- 55-Karasawa A, Kubo K, Shuta K, Oka T, Nakamizo N. Antianginal Effects of the New Calcium Antagonist Benidipine Hydrochloride in Anesthetized Rats and Spontaneously Hypertensive Rats. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1988; 38(II): 1702-1706.
- 56-Karasawa A, Kubo K, Shuto K, Oka T, Nakamizo N. Pharmacological Actions of Benidipine Hydrochloride in Several Isolated Smooth Muscles and Myocardium. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1988; 38(II):1722-1730.
- 57-Karasawa A, Kubo K, Oka T, Nakamizo N. Effects of the New Calcium Antagonist Benidipine Hydrochloride on Cardiohemodynamics in Anesthetized Dogs. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1988; 38(II): 1713-1716.
- 58-Karasawa A, Kubo K, Stuyo K, Oka T, Nakamizo N. Vasodilating Effects of the New Calcium Antagonist Benidipine Hydrochloride in Anesthetized Dogs and Cats. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1988; 38(II): 1707-1712.
- 59-Karasawa A, Kubo K, Shuto K, Oka T, Nakamizo N. Beneficial Effects of the New Calcium Antagonist Benidipine Hydrochloride on Myocardial Dysfunction Following coronary Occlusion and Reperfusion in Anesthetized Dogs. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1988; 38(II): 1717-1721.
- 60-Wynsen JC, Shimshak TM, Preuss KC, Hardman HF, Warltier DC. Cardiovascular Action of a New Dihydropyridine Calcium Antagonist, 8363-S; Comparison with Nifedipin and Nicardipine in Awake, Unsedated Dogs. *J Cardiovasc Pharmac* 1987;10: 30-37.

- 61-Micheli D, Collodel A, Semeraro C, Gaviraghi H, Carpi C. Lacidipine: A Calcium Antagonist with Potent and Long-Lasting Antihypertensive Effect in Animal Studies. *J Cardiovasc Pharmac* 1990; 15: 666-675.
- 62-Godfraind T, Salomone S. Functional Interaction Of Lacidipine with Calcium Channels in Vascular Smooth Muscle. *J Cardiovasc Pharmac* 1991; 18(Suppl 11): 1-6.
- 63-Germini M, Passoni A, Casciarri I, Bosetti P, Piazzoni L, Cazzulani P, Gandolfi CA, Tofanetti O, Ceserani R. Cardiovascular Activities of the New Potent and Long-Lasting Antihypertensive Calcium Entry Blocker (\pm)-3-Ethyl, 5-methyl, 2-[[2-(formylamino)-ethyl]-thiomethyl]-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-3,5-dicarboxylate. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1992; 42(I): 1-8.
- 64-Okamiya Y, Kishimoto T, Sunakawa K, Aoki K, Tanabe H, Takeshita T, Naruchi T. Antihypertensive Effect of the New Calcium Antagonist (\pm)-3-(Benzylmethylamino)-2,2-dimethylpropyl-methyl-4-(2-fluoro-5-nitrophenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridinedicarboxylate Hydrochloride in Rats. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1992; 42(I): 9-16.
- 65-Okamiya Y, Kishimoto T, Sunakawa K, Aoki K, Tanabe H, Takeshita T, Naruchi T. Antihypertensive Effect of the New Dihydropyridine Calcium Antagonist (\pm)-3-(Benzylmethyl amino)- 2,2-dimethylpropyl methyl 4-(2-Fluoro-5-nitrophenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridine dicarboxylate Hydrochloride in Dogs. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1992; 42(I): 513-518.
- 66-Kazda S, Towart R. Differences in the effects of the calcium antagonist nimodipine (Bay e 9736) and bencyclan on cerebral and peripheral vascular smooth muscle. *Br J Pharmac* 1981; 72: 582-583.
- 67-Peroutka SJ, Banghart SB, Allen GS. Relative Potency and Selectivity of Calcium Antagonists Used in the Treatment of Migraine. *Headache* 1984; 24: 55-58.
- 68-Mann WS, Wolf PS, Smith RD, Loev B. Antihypertensive Effects of Flordipine (\pm) in Spontaneously Hypertensive Rats (SHR) and in Perinephritic Hypertensive Dogs (PHD). *Pharmacologist* 1982; 24:137.
- 69-Ljung B. Vascular Selectivity of Felodipine. *Drugs* 1985;29(Suppl 2): 46-58.
- 70-Hof RP, Salzmann R, Siegl H. Selective Effects of PN 200-110 (Isradipine) on the Peripheral Circulation and the Heart. *Am J Cardiol* 1987; 59: 30B-36B.
- 71-Slonim A, Cristal N. Cardiovascular Diseases Blood Rheology and Dihydropyridine Calcium Antagonists. *J Cardiovasc Pharmac* 1992;19(Supl 3): S96-S98.
- 72-Adachi I, Yamamoto T, Hiramatsu Y, Sakai K, Mihara S, Kawakami M, Masui M, Uno O, Ueda M. Studies on Dihydropyridines. III. Synthesis of 4,7-Di- hydrothieno[2,3-b]-pyridines with Vasodilator and Antihypertensive Activities. *Chem Pharm Bull* 1988; 36(11): 4389-4402.
- 73-Ninomiya M, Tani T, Nakajima S, Ueda M. Effects of S-312, a New Calcium Antagonist on The Mechanical and Electrophysiological Responses of Isolated Cardiovascular Preparations. *Japan J Pharmacol* 1989;51: 227-238.
- 74-Michel AD, Whiting RL. Cellular Action of Nicardipine. *Am J Cardiol* 1989;64: 3H-7H.
- 75-Lambert CR, Pepine CJ. Effects of Intravenous and Intracoronary Nicardipine. *Am J Cardiol* 1989; 64: 8H-15H.
- 76-Loev B, Goodman MM, Shader KM, Tedesch R, Macko E. Hantzsch Type Dihydropyridine Hypotensive Agents. *J Med Chem* 1974;17(9): 956-965.
- 77-Triggle DJ. Calcium Antagonists: History and Perspective. *Stroke* 1990; 21(Suppl IV): IV49-IV58.
- 78-Mahmoudian M, Richards G. Quasireversible binding of dihydropyridine-type calcium antagonists to their receptor on ileal smooth muscle preparation. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 38: 272-276.
- 79-Coburn RA, Wierztal M, Suto ML, Fajó AJ, Triggle AM, Triggle DJ. 1,4-dihydropyridine Antagonist Activities at the calcium channel: A Quantitative Structure-Activity Relationship Approach. *J Med Chem* 1988; 31: 2103-2107.

- 80-Fosshem R, Svarteng K, Mestad A, Rmming C, Shefter E, Triggie DJ. Crystal Structures and Pharmacological Activity of Calcium Channel Antagonists: 2,6-Di-methyl-3,5-dicarbomethoxy -4-(unsubstituted, 3-methyl-, 4-methyl-, 3-nitro-, 4-nitro-, and 2,6-dinitrophenyl)-1,4-dihydropyridine. *J Med Chem* 1982; 25: 126-131.
- 81-Miyamae A, Koda S, Morimoto Y. Structural Studies of a New Dihydropyridine Calcium Channel Antagonist, Nilvadipin. *Chem Pharm Bull* 1986; 34(8): 3071-3078.
- 82-Baldwin JJ, Clharemon DA, Lumma PK, McClure DE, Rosentha SA, Winquist RJ, Faison EP, Kaczorowski GT, Trumble MJ, Smith GM. Diethyl 3,6-Dihydro-2,4-dimethyl 2,6-methano-1,4-benzothiazocine -5,11-dicarboxylates as calcium Entry Antagonists: New Conformationally Restrained Analogues of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines Related to Nitrendipine as Probes for Reseptor-Site Conformation. *J Med Chem* 1987; 30: 690-695.
- 83-Goldmann S, Born L, Kazda S, Pittel B, Schramm M. Synthesis, Pharmacological Effects, and Conformation of 4,4-Disubstituted 1,4-Dihydropyridines. *J Med Chem* 1990; 33: 1413-1418.
- 84-Kukla MJ, Breslin HJ, Gill A. Antihypertansive Dihydropyridine with 1,4,4-Tri- substitution. *J Med Chem* 1990; 33: 223-228.
- 85-Rovnyak G, Andersen N, Gougoutas J, Hedberg A, Kimball SD, Malley M, Moreland S, Porubcan M, Pudzianowski A. Active Conformation of 1,4-Dihydropyridine Calcium Entry Blockers. Effect of size of 2-Aryl Substituent on Rotameric Equilibria and Receptor Binding. *Med Chem* 1991; 34: 2521-2524.
- 86-Dagnino L, Li-Kwong-Ken MC, Wolowyk MW, Wunn H, Triggie CR, Knaus EE. Synthesis and Calcium Channel Antagonist Activity of Dialkyl 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(pyridinyl)-3,4-pyridinedicarboxylates. *J Med Chem* 1986; 29: 2524-2529.
- 87-Ashimori A, Ono T, Uchida T, Ohtaki Y, Fukaya C, Watanabe M, Yokoyoma K. Novel 1,4-Dihydropyridine Calcium Antagonists. I. Synthesis and Hypotensive Activity of 4-(substituted pyridyl)-1,4-dihydropyridine Derivatives. *Chem Pharm Bull* 1990; 38(9): 2446-2458.
- 88-Cozzi P, Carganigo G, Fusar D, Grossoni M, Menichincheri M, Pinciroli V, Tonani R, Vaghi F, Solvati P. Imidazol-1-yl and Pyridin-3-yl Derivatives of 4-Phenyl-1,4-dihydropyridines Combining Ca²⁺ Antagonism and Thromboxane A₂ Synthase Inhibition. *J Med Chem* 1993; 36: 2964-2972.
- 89-McKenna JI, Schlicksupp L, Natale NR, Willett RD, Maryanoff BE, Flaim SF. Cardioactivity and Solid-State Structures of two 4-Isoxazolyl dihydropyridines Related to the 4-Aryl dihydropyridine Calcium-Channel Blockers. *J Med Chem* 1988; 31: 473-476.
- 90-Natale NR, Triggie DJ, Palmer RB, Lefler BJ, Edwards WD. 4-Isoxazolyl-1,4-dihydropyridines: Biological, Theoretical, and Structural Studies. *J Med Chem* 1990; 33: 2255-2259.
- 91-Hubler TL, Meikrantz SB, Bitterwolf TE, Natale NR, Triggie DJ, Kwon YW. Tricarbonylchromium complexes of Hantzsch Esters Possess Robuts Calcium antagonist Activity. *J Med Chem* 1992; 35: 1165-1168.
- 92-Valenti P, Chiarini A, Gasperi F, Budriesi R. Xanthone 1,4-Dihydro-pyridine Derivatives with a Potent Selective Bradycardic Effect. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1990; 40(I): 122-125.
- 93-Rampa A, Chiarini A, Bisi A, Budriesi R, Valenti P. 4-Heterotricyclic Substituted 1,4-Dihydropyridines with a Potent Selective Bradycardic Effect. *Arzneim-Forsch/ Drug Res* 1991; 41(II): 705-709.
- 94-Chiarini A, Rampa A, Bisi A, Budriesi R, Valenti P. Negative Inotropic and Chronotropic Activity of Calcium Channel Ligands Possessing a Xanthone 1,4-Dihydropyridine Backbone. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1992; 42(I): 797-801.
- 95-Rampa A, Budriesi R, Bisi A, Chiarini A, Valenti P. Fluorenone and Benzophenone 1,4-Dihydropyridine Derivatives with Cardiodepressant Activity. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1992; 42(II): 1284-1287.
- 96-Hof RP, Scholtysik G, Lutzénhiser R, Vuorela HJ, Neumann P. FN 200-110, A New Calcium Antagonist, Electrophysiological, Inotropic and Chronotropic Effects on Guinea Pig Myocardial Tissue and Effects on Contraction and Calcium Uptake of Rabbit Aorta. *J Cardiovasc Pharmac* 1984; 6: 399-406.

- 97-TuŇçbilek M. Yeni Bazı Biyolojik etkili Flavonoid Sentezleri Üzerinde Araştırmalar (B Halkasında Moleküler Modifikasyon). Doktora Tezi Ankara 1994.
- 98-Kendi E, Özbey S, TuŇçbilek M, Ertan R, Fun HK, Yip BC. The Structure of ethyl allyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl -4-[4'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)phenyl]-3,5-pyridine dicarboxy-ate. J Chem Crystallography 1994; 24(11): 747-751.
- 99-Kazda S, Grunt M, Hirth G, Pries W, Stach JP. Calcium antagonism and protection of tissues from calcium damage. J Hyper 1987; 5(Suppl 4): S37-S42.
- 100-Janis RA, Triggle DJ. New developments in Ca²⁺ channel antagonists. J Med Chem 1983; 26(6): 775-785.
- 101-Meyer H, Bossert F, Wehinger E, Stoepel K, Vater W. Synthese und vergleichende pharmakologische untersuchungen von 1,4-dihydro-2,6-dimethyl -4-(3-nitro-phenyl) pyridin-3,5-dicarbonsäureestern mit nicht-identischen esterfunktionen. Arzneimittel- Forsch/Drug Res 1981;3 1(I): 407-409.
- 102-Franckowiak G, Bechem M, Schramm M, Thomas G. The optical isomers of the 1,4-Dihydropyridine Bay K 8644 show opposite effects on Ca Channels. Eur J Pharmacol 1985;114: 223-226.
- 103-Williams JS, Grupp IL, Grupp G, Vaghy PL, Dument L, Schwartz A. Profile of the oppositely acting enantiomers of the Dihydropyridine 202-791 in cardiac preparations: Receptor binding, electrophysiological, and pharmacological studies. Biochem. and Biophysic. Res Communications 1985; 131(L): 13-21.
- 104-Ishii A. Inhibition of ³H-Nitrendipine Binding in Rat Aortic and Cerebral Cortex Membranes by The New Dihydropyridine Calcium Antagonist Benidipine Hydrochloride. Arzneimittel- Forsch/Drug Res 1989; 39(II): 1546-1550.
- 105-Muto K, Kuroda T, Kawato H, Karasawa A, Kubo K, Nakamizo N. Synthesis and Pharmacological Activity of Stereoisomers of 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridine-dicarboxylic Acid Methyl 1-(Phenyl-methyl)-3-piperidinyl Ester. Arzneimittel-Forsch/Drug Res 1988; 38(II):1662-1665.
- 106-Langs DA, Triggle JD. Conformational Features of Calcium Channel Agonist and Antagonist Analogs of Nifedipine. Mol Pharmacol 1985; 27: 544-548.
- 107-Sunkel CE, Casa-Juana MF, Santos L, Garcia AG, Artelejo CR, Villarroya M, Gonzalez-Morales MA, Lopez MG, Cillero J, Alonso S, Priego TG. Synthesis of 3-[(2,3-Dihydro-1,1,3-trioxo-1,2-benzisothiazol-2-yl)]-1,4-Dihydropyridine-3,5-dicarboxylate Derivatives as Calcium Channel Modulators. J Med Chem 1992; 35: 2407-2414.
- 108-Ogawa T, Nakazato A, Tsuchida K, Hatayama K. Synthesis and Antihypertensive Activities of New 1,4- Dihydropyridine Derivatives Containing a Nitrooxy Moiety at the 3-Ester Position. Chem Pharm Bull 1993;41(1): 108 - 116.
- 109-Fossheim R. Crystal Structure of the Dihydropyridine Ca²⁺ Antagonist Felodipine, Dihydropyridine Binding Prerequisites Assessed from Crystallographic Data. J Med Chem 1986; 29: 305-307.
- 110-Inglesi M, Nicola M, Magnetti S. Synthesis of a new class of 1,4-Dihydropyridines having a hydroxamic ester group in position 3 with a potential calcium antagonistic activity. Il Farmaco 1990; 45(12): 1327-1340.
- 111-Ashimori A, Ono T, Inoue Y, Morimoto S, Eda M, Uchida T, Ohtaki Y, Fujino Y, Kido H, Ogura Y, Fukaya C, Watanabe M, Yokoyama K. Novel 1,4-Dihydropyridine Calcium Antagonists. II. Synthesis and Antihypertensive Activity of 3-[4-(Substituted Amino) phenylalkyl]ester Derivatives. Chem Pharm Bull 1991; 39(I): 91-99.
- 112-Meguro K, Aizawa M, Sohda T, Kawamatsu Y, Nagaoka A. New 1,4-Dihydropyridine Derivatives with Potent and Long- Lasting Hypotensive Effect. Chem Pharm Bull 1985; 33(9): 3787-3797.
- 113-Mannhold R, Jablonka B, Voigt W, Schönafinger K, Schraven E. Calcium- and Calmodulin-antagonism of elnadipine derivatives: Comparative SAR. Eur J Med Chem 1992; 27: 229-235.
- 114-Meyer H, Wehinger E, Bossert F, Stoepel K, Vater W. 2-Aminodihydro-pyridine Struktur und antihypertensive Wirksamkeit. Arzneimittel-Forsch/Drug Res 1981; 31(II): 1173 -1177.

- 115-Sircar I, Gregor EK, Anderson KR, Haleen SJ, Shih YH, Weishaar RE, Steffen RP, Pugsley TA, Taylor MD. Calcium Channel Blocking and Positive Inotropic Activities of Ethyl 5-Cyano-1,4-dihydro-6-methyl-2-[(phenylsulfonyl)methyl]-4-aryl-3-pyridinecarboxylate and Analogues. Synthesis and Structure-Activity Relationships. *J Med Chem* 1991; 34: 2248-2260.
- 116-Alker D, Cambell SF, Cross PE. Long-Acting Dihydropyridine Calcium Antagonists. 6. Structure-Activity Relationships around 4-(2,3-Dichlorophenyl)-3-(ethoxycarbonyl)-2-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-5-(methoxycarbonyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine. *J Med Chem* 1991; 34: 19-24.
- 117-Arrowsmith JE, Campbell SF, Cross PE, Burges RA, Gardiner DG. Long Acting Dihydropyridine Calcium Antagonists. 2. 2-[2-Aminoheterocycloethoxy]methyl Derivatives. *J Med Chem* 1989;32: 562-568
- 118-Alker D, Campbell F, Cross PE, Burges RA, Carter AJ, Gardiner DG. Long-Acting Dihydropyridine Calcium Antagonists. 3. Synthesis and Structure-Activity Relationships for a series of 2-[(Heterocycl(methoxy)methyl] Derivatives. *J Med Chem* 1989;32: 2381-2388.
- 119-Alker D, Campbell SF, Cross PE, Burges RA, Carter AJ, Gardiner DG. Long-Acting Dihydropyridine Calcium Antagonists. 4. Synthesis and Structure-Activity Relationships for a 1,4-dihydropyridine Calcium Antagonists. *J Med Chem* 1990; 33: 585-591.
- 120-Fossmeim R, Joslyn A, Solo AJ, Luchowski E, Rutledge A, Triggle DJ. Crystal Structures and Pharmacologic Activities of 1,4-Dihydropyridine Calcium Channel Antagonists of the Isobutyl Methyl 2,6-Dimethyl -4-(Substituted-phenyl)-1,4-dihydropyridine -3,5-dicarboxylate /Nisoldipine) Series. *J Med Chem* 1988; 31, 300-305.
- 121-Medenwald H, Schlossmann K, Wunsche C. Strukturaufklärung der renalen Ausscheidungsprodukte von 4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbon-säuredimethyl ester. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1972; 22(1): 53-56.
- 122-Meyer H, Wehinger E, Bossert F, Scherling D. Nimodipine: Synthesis and Metabolic Pathway. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1983; 33(I): 106-112.
- 123-Meyer H, Scherling D, Karl W. Nitrendipine: Identification and Synthesis of Main Metabolites. *Arzneim-Forsch/drug Res* 1983; 33(II): 1528-1534.
- 124-Kobayashi H, Okumura S, Kosada Y, Kosayasho S, Inoue A, Oka T, Nakamizo N. Identification of Benidipine Hydrochloride Metabolites in Rats and Dogs. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1988; 38(II): 1753-1756.
- 125-Muto K, Koroda T, Kawato H, Nishikawa H, Nakamizo N. Synthesis of Expected Metabolites of Benidipine Hydrochloride. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1988; 38(II): 1666-1670.
- 126-Kobayashi H, Kobayashi S, Inoue A, Oka T, Nakamizo N. Gas Chromatographic method for the Quantification of the new Calcium Antagonist Benidipine Hydrochloride in Plasma Using Electron Capture Detection. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1988; 38(I): 1730-1732.
- 127-Ishii A, Nishida K, Oka T, Nakamizo N. Sensitive Radioreceptor Assay of the Calcium Antagonist Benidipine Hydrochloride in Plasma and urine. *Arzneim Forsch/Drug Res* 1988; 38(II): 1733-1737.
- 128-Akinaga S, Kobayashi H, Kobayashi S, Inoue A, Nakamizo N, Oka T. Determination of the calcium Antagonist Benidipine Hydrochloride in Plasma by Sensitive Radioimmunoassay. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1988; 38(II): 1738-1741.
- 129-Takayama F, Iwasawa Y, Saito K, Shiratori K, Ohtawa M. Metabolism of a New dihydropyridine calcium antagonist in rats and dogs. *Xenobiotica* 1989; 19(12): 1407-1420.
- 130-Soond PA, Rosemalen MCM, Breimer DD. Enantioselective determination of felodipine and other chiral dihydropyridine calcium entry blockers in human plasma. *J Chromatogr (Biomed Appl)* 1990; 528: 343 -356.

131-Böcker RH, Preuss E, Peter R. High-performance liquid Chromatography of the metabolites of nitrendipine and investigation into the metabolic pathways of this dihydropyridine. J Chromatogr (Biomed Appl) 1990; 530: 206-211.

132-Sherling D, Buhner K, Krause HP, Karl W, Wunsche G. Biotransformation of Nimodipine in Rat, Dog, and Monkey. Arzneim-Forsch/Drug Res 1991; 41(I): 392-398.

133-Dunselman PHJM, Edgard B. Pharmacokinetics of Felodipine. Clin Pharmacokinet 1991; 21: 418-430.

134-Guengerich FP, Brian WR, Iwasaki M, Sari MA, Baarnhielm C, Berntsson P. Oxidation of Dihydropyridine Calcium Channel Blockers and Analogues by Human Liver Cytochrome P-450 III A₄. J Med Chem 1991; 34: 1838-1844.

DÜNYA LİTERATÜRÜNDEN ÖZETLER

BAŞLIK : Surface Antigens of the Syphilis Spirochete and Their Potential as Virulence Determinants
YAZARLAR : DR. BLANCO, JN. MILLER, M ATLOVETT
DERGİ ADI : Emerging Infectious Diseases 1997; Jan-March 3(1):11-19

SİFİLİZ SPİROKETİNİN YÜZEY ANTİJENLERİ VE VİRÜLANS DETERMİNANLARI OLARAK POTANSİYELLERİ

İnsanda cinsel yolla geçen sifilizin etkeni *T.pallidum*'un başlıca fiziksel özelliği, sifilitik infeksiyonun kronikleşmesiyle de bağlantılı bulunan, tipik Gram negatif bakterilerin dış membranlarından 100 kat daha az oranda *membran-kökenli (membrane-spanning)* protein içeren bir dış membran yapısının varlığıdır. TROMPs-*T.pallidum* outer membrane proteins-olarak isimlendirilen bu *membran-kökenli* müstesna dış membran proteinleri, potansiyel yüzey virülans determinantları ve konak immünitesi için hedef özelliği göstermektedir. *T.pallidum*'un dış membranının izolasyonu ve membran protein içeriğinin identifikasyonu oldukça yakın zamanlarda mümkün olmuştur. Moleküler ağırlıkları 17-, 28-, 31-, 45- ve 65-kDa olan beş proteinin dış membranla ilişkili oldukları saptanmıştır. Daha önceden lipoproteinler olarak karakterize edilmiş olan ve *T.pallidum* iç membran protoplazmik silindir kompleksinde de büyük miktarlarda bulunan 17- ve 45-kDa'luk proteinler (gerçekte) *membran-kökenli* olmayıp lipid kısımlarıyla membrana çapa tarzında tutunmuştur. Buna karşın 28-, 31- ve 65-kDa'luk proteinler bariz şekilde dış membranla ilişkilidirler. Hem doğal pürüfiye hem de *Esherichia coli* rekombinant dış membran formunda (elde edilmiş olan) 31-kDa'luk protein Tromp1 olarak tanımlanmış olup, porin aktivitesi gösterir ki bu Tromp1'in dış membran yerleşimini doğrular. Tromp2 olarak tanımlanan 28-kDa'luk protein *membran,kökenli* dış membran proteinleriyle ortak dizilim özelliği gösterir ve başta özellikle *E.coli*'nin dış membranında olmak üzere *E. coli*'de rekombinant olarak da eksprese edilmektedir. Tromp3 olarak tanımlanan 65-kDa'luk protein ise Tromp1 ve 2'ye göre daha az oranda bulunmaktadır. Tromp1, 2 ve 3 infekte olgulardan ve sifilitik immün tavşanlardan (alınan) serumlarla test edildiğinde antijenik bulunmuşlardır. Bu yeni identifiye edilmiş TROMP'lar sifiliz patogenezi ve bağışıklığı ile ilgili gelecekteki çalışmalar için bir moleküler temel sağlamaktır.

Çeviri : Selçuk KILIÇ

BAŞLIK : Adhesion of Enteroaggregative *Escherichia coli* Pediatric Intestinal Mucosa In Vitro

YAZARLAR : S Hicks, DCA Candy, AD Phillips

DERGİ ADI : INFECTION and IMMUNITY 1996;Nov 64 (11):4751-60

ENTEROAGREGATİF *ESCHERICHIA COLI*'NİN PEDIATRİK İNTESTİNAL MUKOZAYA IN VITRO ADHEZYONU

Çalışmada enteroagregatif *Escherichia coli* (EAEC) ile insan barsağı arasındaki etkileşimi araştırmak için çocuk ince ve kalın barsak mukozası organ kültürleri kullanıldı. Üç ile 190 aylık hastalardan alınan mukozaları İngiltere'de diyareli infantlardan izole edilmiş beş EAEC ve iyi tanımlanmış prototip olan iki (17-2 ve 221) EAEC suşu ile birlikte kültüre edildi. Prototip suşlar, jejunal, ileal ve kolonik mukozaya adhere oldular. Vahşi tip suşlar da dokuya adhere oldular fakat değişken adhezyon paterni gösterdiler. Bu suşlardan ikisi bütün intestinal seviyelere, biri jejunum ve ileuma, biri yalnız ileuma ve biri ileum ve kolona adhere oldu. Adherans, agregatif ya da HEp-2 hücrelerinde görüldüğü gibi kiremit yığını paternindeydi. Enfekte ince barsak mukozasının elektron mikroskopisi, bir intakt (hücre yıkıntı fragmanları da içeren) enterosit fırçamsı kenarı üzerinde, kalın mukus tabakası ile birlikte bakterilerin varlığını göstermekteydi. Bu mukus katmanı kontrollerde yoktu. EAEC'nin kolonik mukoza adheransı ise; mikrovillus vezikülasyonu, genişlemiş kript ağızların, interkript çatlaklar ve artmış epitelyal hücre yıkımını içeren sitotoksik etki ile ilişkiliydi. Bu sonuçlar, in vitro çocuk enterik organ kültürlerinin çocukluk çağı yaş grubunda EAEC patogenezinin araştırılmasında doğrudan kullanılabilirliğini göstermektedir. EAEC suşları, gastrointestinal traktusun bir çok bölgesinde, ince barsaklarda belirgin değişiklik yapmaksızın fakat kolonik mukozada sitotoksik etki göstererek kolonize olabiliyor gibi gözükmektedir.

Çeviri : Bülent ARINÇ



