

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi  
Başkanlığı

# **Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi**

Cilt:47–No: 2  
(1990)

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

TÜRK HİJ.DEN.BİYOL.DERG.

Cilt:47–No: 2  
(1990)

Aile planlaması ve Ana Çocuk Sağlığı Genel Müdürlüğü  
Matbaası – ANKARA

# **Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi**

*Sorumlu Yayın Yönetmeni:* Prof.Dr.Mevlüt ERTAN – BAŞKAN

*Teknik Yönetmen*

Dr.Mehmet ÖZDEN

Yayın ve Dokümantasyon Müdürü

Yayın Kurulu  
Editorial Board

Dr.Med.Vet.Mehmet BOZKURT

Kim.Yük.Müh.Serpil ŞENELT

Farm.Ecz.Tambay TAŞKIN

Bak.Tülin TUNCER

Bak.Çiğdem ARTUK

ISSUED BY  
PUBLIE PAR  
HERAUSGEGEBEN VOM

REFİK SAYDAM HIFZISSIHHHA MERKEZİ BAŞKANLIĞI  
YAYIN VE DOKÜMANTASYON MÜDÜRLÜĞÜ  
ANKARA

*Mizanpaj* : Nevzat IŞIK  
*IBM Dizgi* : Nesrin AYABAKAN

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

## DÜZELTME

Dergimizin Cilt 47. Sayı 1. Yıl 1990 baskısında "Annenin Gıda Tüketiminin Sütün Bileşimine Etkisi" konulu makalede birinci yazar olarak Dr. Ayten EGEMEN'in adı sehven çıkmamıştır. Bu yanlışlığın ilgili dergide düzeltilmesini rica olunur.

Yayın Kurulu

\* Ayten EGEMEN

\*\* Nilay TÖZÜN

\*\*\* Mehmet BOZKURT

## CORRECTION

In the issue Vol.47 No. 1, 1990, page 15, the first author of the article "The effect of a mother's food consumption on the composition of maternal milk" was omitted in error.

It should be:

\* Ayten EGEMEN

\*\* Nilay TÖZÜN

\*\*\* Mehmet BOZKURT

\* Profesör, Hacettepe University Department of Public Health.

I should be glad if you would make the necessary amendment.



## SAYIN YAZARLARA; YAYIN KURALLARI

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

Klinik araştırma ve gözlemler derginin çerçevesi dışındadır.

2- Yukarıdaki bilim dalları ile ilgili toplantıların gündem ve tutanakları tarih, isim ve yer belirlemek koşulu ile özet olarak yayımlanabilir.

3- Güncel bir konu üzerinde çeşitli görüşleri yansıtan derleme yazılar, kaynak göstermek koşulu ile kabul edilir. Tek makaleden yapılmış çeviri yazılar kabul edilmez. Başka yerlerde yayımlanmış yazılar dergiye alınmaz.

4- Dergiye yazılan makine ile yazılmış aslı ile okunaklı bir sureti gönderilmelidir. Yazılar beyaz kağıda ve sahifenin bir yüzüne iki makine satırı açıklık bırakılarak daktilo edilmeli sol tarafta 3, sağ tarafta 2 cm, altta 3 cm boşluk bırakılmalıdır. Paragraflar arasında üç makine satırı aralık olmalı, satır başları üç harf yeri kadar içerden başlamalıdır. Yazılar temiz bir Türkçe ile yazılmalı, yazı ve gramer hataları bulunmamalı, silintili ve üzerinden düzeltilmiş olmamalıdır. Tüm olarak 15 sahifeyi (bir sahife ortalama 200 kelime) geçen yazılar kabul edilmez.

5- Dergide yayımlanan yazılar için 30 adet ücretsiz ayrı baskı verilir.

6- Fotoğraflar parlak kontrast kağıda basılmış ve arkaları numaralanmış olmalıdır. Şekil ve grafikler, siyah çini mürekkebi ile aydınlatılmış veya beyaz kağıda şablonla çizilmeli ve aynı şekilde numaralanmalıdır. Şekil, grafik ve fotoğraflar "Şekil 1, 2 . . . . ." olarak sıraya konmalı, metin içinde yeri gelince bu sıraya göre belirlenmeli ve her şeklin altında, şekil numarası ve şekli açıklayan bir yazı bulunmalıdır. Metindeki tablolara da sıra numarası verilmeli ve hepsinin üstünde tabloyu açıklayan kısa bir başlık bulunmalıdır.

7- Dergiye verilecek orijinal yazılar şu sıra gözönünde tutularak düzenlenmelidir.

Özet (ortalama 120 kelime), Giriş (Ortalama bir sayfa), Materyal ve Metodlar, Bulgular, Tartışma ve Sonuç, yabancı dilde yazılmış bir özet, Teşekkür, Kaynaklar (ortalama 15 adet).

8- Yabancı dil olarak, İngilizce, Almanca veya Fransızca'dan birini veya birkaçını seçmekte yazar serbesttir. Bütün makale 15 daktilo sahifesinin içinde kalmak şartı ile Türkçe metnin tamamı bir yabancı dilde tekrarlanabilir.

9- Makale başlıkları metne uygun kısa ve açık ifadele olmalıdır. Yazarın titri, ismi ve soyadı (soyadı büyük harflerle yazılacak) başlığın alt ve ortasına konur. Çalışmanın yapıldığı yer ismin altında belirtilir. Yazarlar birden fazla ise, isimleri yan yana yazılır. Çalışma yerleri farklı olduğu hallerde birinci sahifenin altında ayrı ayrı gösterilir.

10- Kaynaklar metnin içinde numaralanmalı ve bu sıra ile yazılmalıdır. Sıralama aşağıda olduğu gibidir.

Flexner, S.Nouguchi, H., Snake venom in relation to haemolysis, bacteriolysis and toxicity, J. Exper. Med., 6: 277 - 302, 1901.

Metinde konusundan söz edilmeyen yazarlar kaynak bölümüne konulmaz.

11- Dergide yayınlanması istenen yazılar bir dilekçe ile Merkez Başkanlığına gönderilir.

Başkanlık yayım kurulu gönderilen yazıların yayımlanıp yayımlanmaması konusundaki kararında serbesttir. Yayınlanmayan yazılar geri verilmaz.

Yayım Kurulu şekle ait gerekli değişiklikler yapmaya yetkilidir.

Yazıların fikir ve kapsam sorumluluğu yazara aittir.

YAYIN KURULU

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA
1- A.Tevfik CENGİZ, Lügen ÇENGİZ, Muzaffer GÜZ Düşük-Ölü Doğum Yapma ve Prematürite Gibi Obstetrikle İlgili Sorunları Bulunan Kadınların Vajinal Akıntı Kültürlerinde Üretilen Mikroorganizmaların Dağılımı . . . . .	137
2- Ersel İLÇİN, Halil DEĞERTEKİN, Mine TURHANOĞLU, Eralp ARIKAN Diyarbakır İli Kırsal Kesiminde 10 ve Yukarı Yaş Gruplarında HBsAg ve Anti-HBs Dağılımı . . . . .	145
3- Sibel ERGÜVEN, Gülşen HASÇELİK Gram Pozitif ve Gram Negatif Mikroorganizmaların Ayırımında Basit Hızlı Bir yöntem . . . . .	153
4- Müberra K.İŞIKSOLUĞU, Yüksel ÖZDEMİR Açlıkla Zayıflamada Bir Olgu İncelemesi . . . . .	159
5- Reha ALPAR, Levent ÖNER Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi . . . . .	171
6- Şahan SAYGI Anne Sütü Ağır Metal İçeriği ve Bebek Açısından Toksikolojik Önemi . . . . .	181
7- Kadriye KAYAKIRILMAZ Okul Öncesi Çocuklarda Diyet ve Serum Demir Düzeyleri . . . . .	187
8- Rıza DÜRMAZ Sağlıklı Kişilerde Tüberkülin Deri Testi Reaksiyonunun Şiddetiyle Antikor Yanıtı Arasındaki İlişkinin Araştırılması . . . . .	195
9- Cemal ÇEVİK, İlker ALPAY İnsülin'in, Fare Konvulsiyonu Yöntemi İle Biyolojik Miktar Tayini ve (HPLC) Enstrümental Yöntemi İle Miktar Tayini Yöntemlerinin Mukayeseli Çalışması . . . . .	199
10- F.KOÇOĞLU, N.ATABEY, M.GÜKOĞLU, B.ÖNİZ Gebelikte Aşılamanın Anneden Bebeğe Geçen Tetanoz Antikor Düzeyleri Üzerine Etkisi . . . . .	203
11- Kenan HASPOLAT, Sadık BÜYÜKBAŞ, Hasan ÇENGEL Balır İn Vitro Antibakteriyel ve Antifungal Etkisi . . . . .	211
12- Günay GÜNGÖR, Leman DEMİR, Övat GÖRAY Sentetik Organik Gıda Boyalarının İstanbul Piyasasında Satılan Çeşitli Şekerlerde Araştırılması . . . . .	217
13- Sait BODUR Ankara'da Hayvan Isırıkları (1989) . . . . .	225
14- Emin TEKELİ, Tevfik ÇENGİZ, Osman YAVAŞOĞLU Salmonella TYPHI'nin Çeşitli Antibiyotige Duyarlılığı ve Ampicillin-Chloramphenicol-TMP-SMZ İle Cephalixin Etkinliğinin Karşılaştırılması . . . . .	235
15- A.Tevfik CENGİZ, Muzaffer GÜZ Listeriosisle İlgili Sorunları Bulunmayan Olguların Serumlarında Listeria Monocytogenes "O" Aglutininlerinin Araştırılması . . . . .	243
16- Pekcan DEMİRÖZ, Aziz HACIBEKTAŞOĞLU, Kenan KESKİN, Hasan IRMAK Rif Ampisin Tedavisi Sırasında Oluşan Toksik Hepatit İnsidansı . . . . .	251

## CONTENTS

- 1- A.Tevfik CENGİZ, Lügen CENGİZ, Muzaffer GÖZ  
The Distribution Of The Microorganisms Isolated From Vaginal Discharge Of The Women Who Has Obstetrical Problems Like Abortion, Intrauterine Death And Prematurity . . . . . 143
- 2- Ersel İLÇİN, Hafif DEĞERTEKİN, Mine TURHANOĞLU, Eralp ARIKAN  
HBsAg Anti-HBs Prevalence In 10 And Over Age Groups In Rural Areas In Diyarbakır (TURKEY) . . . . . 151
- 3- Sibel ERGÜVEN, Gülşen HASÇELİK  
A Simple Rapid Method For Distinction Of Gram-Positive And Gram-Negative, Microorganisms . . . . . 156
- 4- Müberra K.IŞIKSOLUĞU, Yüksel ÖZDEMİR  
A Case Study Of Fasting As A Weight Rednction. . . . . 168
- 5- Reha ALPAR, Levent ÖNER  
Analysis Of Variance With Repeated Measurements . . . . . 179
- 6- Şahan SAYGI  
Human Milk Heavy Metal Contents And Toxicological Importance In Infants . . . . . 185
- 7- Kadriye KAYAKIRILMAZ  
Diet And Serum Iron Levels In Preschool Children . . . . . 192
- 8- Rıza DURMAZ  
Investigation Of Corelation Between The Degree Of Tuberculin Skin-Test Reaction And The Antibody Response In Healthy Persons . . . . . 197
- 9- Cemal ÇEVİK, İlker ALPAY  
The Cmparative Study Of Insulin Determination Between HPLC And Mice-Con-  
vulsion Methods . . . . . 201
- 10- F.KOÇOĞLU, N.ATABEY, M.GÖKOĞLU, B.ÖNİZ  
Serum Antitoxin Levels In Chord-Blood Samples Of Women Who Were Immunized  
Against Tetanus During Their Pregnancy. . . . . 209
- 11- Kenan HASPOLAT, Sadık BÜYÜKBAŞ, Hasan ÇENGEL  
In Vitro Antibacterial And Antifungal Effects Of Honey. . . . . 216
- 12- Günay GÜNGÖR, Leman DEMİR, Üvat GÜRAY  
The Investigation Of Synthetic - Organic Food Dyes In Verious Confectionary  
Whic Are Marketed In İstanbul. . . . . 222
- 13- Sait BODUR  
Animal Bites In Ankara (1989) . . . . . 232
- 14- Emin TEKELİ, A.Tevfik CENGİZ, Osman YAVAŞOĞLU  
Sensitivity Of Salmonella Typhi To Varians Antibiotics And Comparison Of  
Effectiveness Of Ampicillin, Chloramphenicol, TMP-SMZ And Cephalexin  
Therapies. . . . . 240
- 15- A.Tevfik CENGİZ, Muzaffer GÖZ  
Investigation Of Listeria Monocytogenes "O" Antibodies In The Sera Of The Person  
Who Hasn't Listeriosis Problems . . . . . 248
- 16- Pekcan DEMİRÖZ, Aziz HACIBEKTAŞOĞLU, Kenan KESKİN, Hasan IRMAK  
The Toxic Hepatitis Rate During The Rifampicin Treatment . . . . . 255



# DÜŞÜK—ÖLÜ DOĞUM YAPMA VE PREMATÜRİTE GİBİ OBSTETRİKLE İLGİLİ SORUNLARI BULUNAN KADINLARIN VAJİNAL AKINTI KÜLTÜRLERİNDE ÜRETİLEN MİKROORGANİZMALARIN DAĞILIMI

A.Tevfik CENGİZ \*

Lügen CENGİZ \*\*

Muzaffer GÖZ \*\*\*

## ÖZET

Çalışmamızda düşük, ölü doğum, erken doğum, prematürite gibi obstetrikle ilgili çeşitli sorunları bulunan veya vajinal akıntıdan şikayet eden 400 kadının vajinal akıntılarında bakteriyolojik araştırma yapılmıştır. Vajinal akıntı örnekleri A.Ü.Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Ana Bilim Dalı'na muayene ve kontrol için gelen hastalardan alınmıştır.

Bu kadınların servikovajinal sürüntü örneklerinden çeşitli mikroorganizma üretilmiş ve Staphylococcus epidermidis, E.coli, Alpha hemolitik Streptococcus ile Corynebacterium ilk sıraları almıştır. Bu mikroorganizma dağılımı, vajinit tedavisinin düzenlenmesinde, önemli bilgiler verir nitelikte bulunmuştur.

## GİRİŞ

Salgı bezi bulunmayan vajinada, Döderlein süt asiti bakterileri pH'yı 3.8—4.5 ortamında tutarak, mikroorganizmaların çoğalmasını önlemeye çalışmaktadır. Alkalin vajinada ise, bakteriler kolaylıkla üreyebilmektedir (11), vajinanın asit ortamı, çeşitli fizyolojik ve patolojik faktörlerin etkinliği ile bozulabilmekte ve vajina iltihapları (Colpitis—vajinitis) ortaya çıkmaktadır. İltihaplı vajinal akıntıda ise çeşitli bakteriyel ve mikotik etkenler üretilebilmektedir (7, 11, 27). Bu bakteriyel etkenlerden biriside Listeria monocytogenes'dir. Listeriosis etkeni olan bu bakteri plasenta yolu ile fetusa geçtiğinde erken ve ölü doğumlara sebep olabilmektedir (4, 8, 16).

Biz de bu çalışmamızda, özgeçmişinde düşük, ölü doğum yapma ve prematürite gibi obstetrikle ilgili çeşitli sorunları olan kadınların vajinal akıntı kültürlerinde L.monocytogenes varlığını araştırırken, kültür plaklarında çoğalan diğer mikroorganizmaların dağılımını belirlemek istedik. Listeria monocytogenes şüpheli mikroorganizmalar ayrıca değerlendirilmek üzere, bu çalışmamızda, vajinal akıntuların bakteriyolojik kültür sonuçlarını inceledik.

\* Prof.Dr.A.Ü.Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

\*\* Prof.Dr.A.Ü.Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

\*\*\* Araş.Gör.A.Ü.Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmamızda düşük, ölü doğum ve erken doğum yapma, prematürite gibi obstetrikle ilgili sorunları bulunan, 17—49 yaş gurubundaki kadınların servikovajinal kültürleri incelenmiştir. Servikovajinal sürüntü örnekleri, A.Ü.Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Ana Bilim Dalı'na muayene ve kontrol için başvuran hastalardan sağlanmıştır.

Hastalardan kuru ve steril bir eküviyonla alınan servikovajinal sürüntü örneklerinden bakteriyolojik kültür yapılmıştır. İçerisinde % 1 lik triptoz buyyon bulunan eküviyonla alınan vajinal akıntı örnekleri, kanlı agar besiyeri, triptoz kanlı agar besiyeri ve Mc Conkey besiyerine ve Saboraud besiyerine aktarılmış ve 37° C de 24 saat bekletildikten sonra kültürlerin değerlendirimi yapılmıştır. Saboraud ekimleri ise ayrıca değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda kullanılan izolasyon ve identifikasyon besiyerleri şunlardır:

1. İzolasyon besiyerleri: Kanlı agar, triptoz kanlı agar, triptoz buyyon. Eküviyonla alınan sürüntü örnekleri, kurumayı önlemek için, triptoz buyyon içine aktarılmış ve daha sonra kanlı agar, triptoz kanlı agar ve Mc Conkey besiyerine pasaj yapılmıştır. 37° C sinde 24 saat inkübasyondan sonra bu besiyerinde üreyen bakterilerin koloni, hemoliz yapma, boyanma, pigment ve hareket ile diğer özelliklerine bakılmış, biyokimyasal nitelikleri belirlenmiştir. Bu maksatla identifikasyon besiyerleri kullanılmıştır.

2. İdentifikasyon besiyerleri: Mc Conkey besiyeri, Simmons citrate besiyeri, Christensen urease besiyeri, TSİ, Cragie, Clark—Lubs besiyeri (MR—V.P için), triptofanlı buyyon (İndol için) ve tek şekerli besiyerleri kullanılmıştır.

## BULGULAR

Bu çalışmamızda obstetrikle ilgili çeşitli sorunu bulunan 400 kadının yaş gruplarına dağılımı incelenmiş ve Tablo—1'de verilmiştir.

TABLO—1: Çalışma grubumuzun yaş gruplarına dağılımı

Yaş	Olgu Sayısı	%
17 — 19	8	2
20 — 29	160	40
30 — 39	156	39
40 — 49	76	19
Toplam	400	100

Bu hastaların servikovajinal kültürlerinde üretilen bakteriyolojik etkenler Tablo-2 de gösterilmiştir.

TABLO-2: Vajinal akıntılardan üretilen mikroorganizmalar

Mikroorganizma	Olgu Sayısı	%
Staph.epidermidis	106	26.5
E.coli	101	25.25
Alpha-hem.Streptococcus	46	11.5
Corynebacterium	38	9.5
Candida albicans	37	9.25
Klebsiella	9	2.25
Beta hem.Streptococcus	6	1.5
Staphylococcus aureus	3	0.75
Proteus	3	0.75
Lactobacillus	2	0.5
Enterobacter	2	0.5
Gram pozitif Sporlu basil	4	1
Üreme olmayan	156	39

Çalışma grubumuzdaki olgulardan (400 olgu) 156'sında (% 39) bakteri üremesi olmamış ve geriye kalan 244 olguda (% 61) saf veya mikst bakteri üremesi gözlenmiştir.

## TARTIŞMA

Vajinal akıntı kültürlerinden bir kısmında saf, bir kısmında mikst bakteri üremesi gözlenmiş, üreyen bakterilerin dağılımı ve yüzdesi Tablo-2'de verilmiştir. Bu tabloda görüldüğü gibi vajinal akıntılardan üreyen bakteriler arasında ilk sıraları Staph.epidermidis, E.coli, Alpha hemolitik Streptococcus, Corynebacterium'lar almaktadır. Candida albicans oranı ise 37 olgu (% 9.25) bulunmuştur. Gerçekten vajinanın koruma görevi çeşitli fizyolojik ve patolojik faktörlerle bozulmakta ve bakterilerin etkinliği ile vajinitisler ortaya çıkmaktadır (11). Bu faktörler arasında menstrüasyon, ilk sırada bulunan fizyolojik faktör olarak belirlemektedir. Patolojik etkinlikler ise: Vulva ve perine bölgesindeki mikroorganizmaların vajene girmesi, cervicitis ve endometritis etkenlerinin vajinaya dökülmesi, alkalın cervix sekresyonunun artması, vajinal lavajlar, idrar ve dışkı fistülleri, ovarial fonksiyon bozuklukları ve sistemik hastalıklar şeklinde sıralanabilir. Yaş, hormonal durum ile sosyo-ekonomik etkenlerle vajina florası değişmekte ve vajinal akıntular meydana gelmektedir (11, 23). Döderlein basilleri, normal vajina florasında dominant olarak

yer alan, laktik asit yapımını ve vajina pH: sınır 3.8—4.5 arasında bulunmasını sağlıyan gram pozitif mikroorganizmalardır (2, 11, 14). Östrojen vajinal epitel proliferasyonunu ve epitel hücrelerinde glikojen depolanmasını sağlar. Bu, *Lactobacillus*'ların laktik asit yapmasında, en önemli kaynak durumundadır. Bu mekanizma, patojen ve potansiyel patojenlerin ortadan kaldırılmasında, en etkin yollardan birisidir. Vajinal sekresyon, birçok mikroorganizma için, antibakteriyel etkilidir.

Bu çalışmamızda ki olguların 316 sı (% 79) 20—39 yaş grubuna dağılmış ve vajinal akıntılardan değişik mikroorganizmalar üretilmiştir. Bu mikroorganizmalar için *Staphylococcus epidermidis* ve *E.coli* ilk sıraları almış, bu bakterileri alpha—hemolitik *Streptococcus* ve *Corynebacterium*'larla diğerleri izlemiştir. Vajina koruyucu özelliği sağlam overler, vajina epiteli glikojeni ve *Lactobacillus*'ların varlığı ve pH: 3.8 — 4.5 ile sağlanmaktadır. Ancak vajinanın lokalizasyonu ve üriner sistem yakınlığı bu koruyucu özelliği önemli ölçüde bozmaktadır. Ekzojen bir infeksiyonun etkinliği ile vajina florası ve fonksiyonu bozulmakta, akıntı başta olmak üzere değişik bulgularla beliren vajina duvarı iltihabı (Kolpitis—vajinitis) ortaya çıkmaktadır (11, 18). Vajinal infeksiyonların meydana gelmesinde bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitler rol oynamaktadır. Bakteriler içinde *Micrococcus*, difteroid, *Streptococcus faecalis*, *E.coli*, *Proteus*, *H.vaginalis*, *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Pseudomonas* gibi bakterilerin bulunabileceği vurgulanmış, *Candida* grubu mantarların önemine işaret edilmiştir (1, 5, 15, 17, 23). Akşit ve ark (1), akıntı ve kaşıntı şikayeti olan 600 kadında % 55.5 normal vajen florası yanında % 38.7 patojen bakteri üremesi tesbit etmişlerdir. Gebelerin vajen florasında *Enterococcus*, non-Hemolitik, *Streptococcus*, *Lactobacillus* ve *Staphylococcus epidermidis*'in sık bulunduğu belirtilmiştir (17, 23, 24). Vulvovajinitisli kızlarda *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *H.vaginalis*, *E.coli* ve funguslara sık rastlanmaktadır (27). Mendel ve ark. (20), akıntısı bulunan olgularda *Mycoplasma insidansının* yüksek olduğunu bildirmişler; Aktan (3), kadın genital organlarından izole ettiği *Pleuropneumoniae* benzeri mikroorganizmaları açıklamıştır. Fair ve ark. (15), vajinal akıntılardan Difteroid'ler (% 53), *Lactobacillus*'lar (% 47), *Staph. epidermidis* (% 60), *E.coli* (% 17) ürettiklerini bildirmişlerdir. Atun ve Sağver (23) ise, gebelerin vajinal akıntılarında % 49, gebe olmayanların vajinal akıntısından % 17 oranında *Candida* üretmişler ve Difteroid, *Staph. epidermidis*, *E.coli*, *Micrococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Staph. aureus*, *Enterococcus* ve *Proteus* izolmanına işaret etmişlerdir.

Vajen florası yaş ve bireyin bulunduğu dönem, sosyo ekonomik özellikler gibi faktörlere bağımlı olarak değişiklikler göstermektedir. Vajen yeni doğanda steril durumdadır. Vulva, gastrointestinal sistem ve deriden gelen mikroorganizmalarla vajen florası gelişir ve pubertede Döderlein basilleri ve non—patojen diğer mikroorganizmaların etkinliği ile asit vajen pH sı ortaya çıkar. Bu normal vajen florasında Difteroid'ler, *Streptococcus*, Döderlein basilleri, alpha—hemolitik

Streptococcus'lar, E.coli ve Staphylococcus epidermidis bulunabilmektedir. Gebelik sırasında ise vajen florası mikroorganizmalarında artışlar izlenebilmektedir. Normal vajen florasında da bulunabilen Candida'lar Vulvovajinitisli olgularda önemli bir etken niteliğini göstermektedir. Kansu (19), vajen florasını mikolojik yönden incelemiş ve 562 olguda 92 Candida izolmanı yaparak, bunları tiplendirmiştir. C.albicans 64 (% 69.5), C.tropicalis 7 (% 7.6), C.pseudotropicalis 3 (% 3.1), C.crusei 16 (% 17.3) ve C. stellatoidea 2 (% 2.1) bulunmuştur. Bu çalışmada sağlıklı görünen kadınlardaki Candida izolmanı ise % 4.7 dir. Akgün ve Akşit (1) vajinal akıntılardan Candida albicans (24), C.stellatoidea (4), C.tropicalis (1), Candida pseudotropicalis (4), C.guilliermondii (1), C.propsilosis (7), C.cruse (2) şeklinde 43 Candida izolmanını açıklamıştır. Erol (13), 950 olgunun vajinal florasından 150 Candida izolmanını açıklamış ve bunların tiplendirimini şu şekilde bildirmiştir: C.albicans 88 (% 58), C.crusei 21 (% 14), C.Stellatoidea 15 (% 10), C.pseudotropicalis 12 (% 8), C.rugosa 5 (% 3.3), C.tropicalis 4 (% 2.6), C.gullermondii 3 (% 2), C.parapsilosis 2 (% 1.3). Bu olgulardan 150 sinin gebe olduğu ve gebelerde Candida izolmanının 42 (% 28) oranını verdiği belirlenmiştir. Gebelerde Candida izolmanı, 3. trimesterde en fazla olmuştur (13). İnsanlarda ağız, boğaz, deri, vajen mukozası ve dışkıda saprofit olarak bulunabilen Candida'lar, çeşitli şartlarda patojenite göstererek, Candidiasis yaparlar (6, 10). İnsana ait çeşitli faktörler ve konumuzla ilgili olmak üzere uzun süreli antibiyotik kullanımı, oral kontraseptifler, spiral takılması ve gebelik gibi etkenler Candidiasis oluşumunda etkin faktörler olarak açıklanmıştır (21, 22, 23). Bizim araştırmamızda düşük, ölü doğum yapma ve prematürite gibi obstetrikle ilgili çeşitli sorunlarda bulunan 400 olgudan 37 sinde (% 9.25) Candida üretilmiş ve esas çalışmamızın dışında kaldığından, biyokimyasal özelliklere, karbonhidrat fermentasyonuna ve diğer verilere bakılarak, tiplendirim çalışmalarına gidilmemiştir. Bulgumuz vajinal Candidiasis'in önemini ve özelliği değişik vajinal akıntı ve kaşıntısı olanlarda öncelikle hatırlanması gereken vajinitis etkeni olduğunu yansıtır niteliktedir. Bu olgu, tedavinin düzenlenmesinde gerekli bir tesbit görünümündedir.

Çeşitli araştırmacılar (9, 15, 23, 26), vajinal akıntı kültürlerinde, Staphylococcus epidermidis oranının, Staphylococcus aureus'a göre daha yüksek olduğunu açıklamışlardır. Bizim çalışmamızda da 3 Staph.aureus izolmanına karşılık, 106 Staph. epidermidis izolmanı yapılmıştır. Staphylococcus epidermidis'in vulvovajinitislerdeki rolü tam açık değildir. Bakterinin özelliği, yaygın bulunma niteliği ve diğer teknik uygulamalar sebebi ile, hastanın durumuna, klinik bulgularla kültür arasındaki uyumun varlığına göre hareket etmek en doğru yol gibi görülmektedir. Bu bakteriyi E.coli, Alpha hemolitik Streptococcus, Corynebacterium ve diğerleri izlemiştir. Ancak 156 olgunun vajinal kültürlerinde bakteri üremesi tesbit edilememiştir. Bu oran % 39'dur. Sosyo—ekonomik durumu farklı kesimlerde yapılan çalışmalarda, vajinal kültür sonuçları farklı sonuçlar vermektedir. Baykal vajinal akıntı kültürlerinin % 13.6 sında üreme olmadığını bildirmiştir (9).

Gebelik sırasında geçirilen Brucella infeksiyonu, çok sık olmamakla birlikte, bazen düşüğe neden olabilmekte ve bu organizma, uterus ile plasentadan elde edilebilmektedir (26). Kadınlarda düşüğe sebep olan infeksiyonlar arasında Listeria monocytogenes'in önemli bir yeri bulunmaktadır. Vajinal ve cervix akıntı örneklerinden, değişik Listeria izolasyonlarını bildiren çalışmalar yapılmıştır (2, 5, 9, 12). Düşük, ölü veya erken doğum yapma, prematürite gibi obstetrikle ilgili sorunlarda bu bakteriyel etkenler yanında TORCH ajanlar olarak isimlendirilen Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus ve Herpes'i de hatırlamak gerekmektedir. Bu olgularda infeksiyonun erken teşhisi ve tedavisi sağlandığında, sağlıklı bebek doğumlarının da gerçekleşebileceği açıktır (16, 25). Bu çalışmamızda vajinal akıntılardan Listeria monocytogenes izolasyonunu ve monospesifik tip antiserumları ile tiplendirim yapılmasını istedik. Bu olgulara ait servikovajinal kültürlerde Listeria monocytogenes değerlendiriminin ayrıca yapılması uygun bulunmuştur. Ancak vajinitisli olgularda, bakteriyolojik kültür sonuçlarının değerlendirmesine gidilmiş ve konu ile ilgilenenlere açıklamalar yapılmış, etkene göre tedavi düzenlenmesinin yararı ve vajinal akıntı kültürünün önemi vurgulanmıştır.

Bu araştırmamızda Obstetrikle ilgili çeşitli sorunu bulunan 240 kadın ile yakın geçmişinde patolojik gebelik anamnez'i vermeyen ancak değişik özellikte vaginal akıntıdan şikayet eden 160 kadın olmak üzere 400 olgunun vaginal akıntı kültürleri incelenmiştir. Vajinal akıntının bakteriyolojik kültür sonuçları ile 240 bireylik ilk grubun patolojik gebelik sorunları arasında doğrudan bir bağlantı kurulmamış ancak düşük, ölü veya erken doğum yapma gibi durumlarda vaginit etkenlerinin belirlenmesinin gereği vurgulanmıştır. Çalışmalarımız sırasında sadece değişik özellikte vaginal akıntı etkenleri ortaya konmuş ve bunların % (Yüzde) oranları verilmiştir. Bu bulgumuzda vaginitlerde bakteriyolojik kültürün zorunluluğunu destekler niteliktedir.

Sonuç olarak, vaginal enfeksiyonlarda, akıntıdan bakteriyolojik araştırmanın yararlı ve gerekli olduğu, böylece uygun tedavi yolunun bulunabileceği, bireylerin temizlik ve hijyenik konularda eğitimlerinin zorunluluğu anlaşılmaktadır. Bu arada patolojik gebelik anamnezi veren kadınların vaginal akıntılarında düşük, ölü veya erken doğuma sebep olabilen mikroorganizmaların araştırılması ve bu araştırmaların serolojik çalışmalar ile desteklenmesi gereği ortaya çıkmaktadır.

THE DISTRIBUTION OF THE MICROORGANISMS  
ISOLATED FROM VAGINAL DISCHARGE OF THE WOMEN  
WHO HAS OBSTETRICAL PROBLEMS LIKE ABORTION,  
INTRAUTERINE DEATH AND PREMATUREITY

A.Tevfik CENGİZ

Lügen CENGİZ

Muzaffer GÖZ

SUMMARY

In our study, 400 women with vaginal discharge or obstetrical problems who had had abortion, still birth or intra uterine death were examined bacteriologically. Vaginal discharge samples were taken from the patients coming for control and treatment at Ankara University, Medical Faculty, department of Obstetrics and Gynecology.

In the Servicovaginal swab cultures from these women, various types of Microorganism primarily staph epidennidis, E.coli and alpha haemolytic Streptococcus and Corynebacterium has been isolated. This distribution of microorganism gives important information about the vaginitis treatment.

KAYNAKLAR

- 1- Akgün, Y., Akşit, F.: Klinik olgulardan izole edilen Candida'ların anti-mikotiklere duyarlılıkları. Mikrobiyol Bült. 15: 112, 1981.
- 2- Akşit, M.A., Akgün, F.: Yenidoğan infeksiyonlarında Listeria monocytogenes araştırılması. Mikrobiyol Bült. 16: 125, 1982.
- 3- Aktan, M.: Kadınların jenital organlarından izole edilen Pleuropneumoniae benzeri mikroorganizmalar (PPLO) ve serolojik vasıfları., Türk Hij. ve Tec.Bio.Der. 17: 262, 1956.
- 4- Albritton, W.L., Cochi, S.L., ve Feeley, J.C.: Overview of neonatal Listeriosis. Clin Invest Med. 7:311, 1984.
- 5- Ang.Ö., Derman, U., ve Ark.: Vagina salgısından izole edilen listeria monocytogenes sısu. Türk Mikrobiyol.Cem.Berg. 1:214, 1971.
- 6- Balow, D.L., Fauci, A.Ş.: Experimental disseminated candidiasis. 11. Administration of glucosteroids. Susceptibility to infection and immunity. J Infect Dis 132: 393, 1975.
- 7- Bardocova, J.A.: Contribution to the evaluation of bacterial microflora of the vagina. Z B1 Bact 199: 225, 1966.
- 8- Barresi, A.J.: Listeria monocytogenes: A cause of premature labor and neonatal sepsis. Am J Obstet Gynecol 136: 410, 1980.

9. Baykal, M., Belgin, E.: Vajinal ve servikal akıntılarda *Listeria monocytogenes* insidansı. Mikrobiyol Bült. 12:211, 1978.
10. Bilginer, S., Yuluğ, N.: Candidiasis oluşması ve Candidiasis'te antibiyotiklerin etkisi. Mikrobiyol Bült. 15: 207, 1981.
11. Çanga, Ş., Önder, İ.: Vajina Hastalıkları ve fluor genitalis. 5 ed. 1979 Ankara page: 149, 198.
12. Ekmen, H.: Normal kabul edilen şahıslarda ve habitüel abortus vak'alarında *Listeria monocytogenes* ağıntılarınları. AÜTFM 3: 424, 1967.
13. Erol, N.: Vajen florasındaki *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungallere duyarlılığı. Uzmanlık tezi. Ankara—1985.
14. Esendal, A.Ş.: Kadın genital organları. Hormonal fonksiyon bozukluklarının vajinal smear metodu ile inceleme sonuçları. AÜTFM 16:274, 1963.
15. Fair, W.R., ve ark.: Bacteriologic and hormonal observations of the urethra and vaginal vestibule in normal, premenopausal women. Urol 104: 426, 1970.
16. Gray, M.L., Killinger, A.H.: *Listeria monocytogenes* and Listeric infections. Bact Rev 30: 309, 1966.
17. Hawkinson, J.A., Schulman, H.: Prematurity associated with cervicitis and vaginitis during pregnancy. Amer J Obstet Gynec 94: 898, 1966.
18. Hilton, A.L., Warnoc, D.W.: Vajinal candidiasis and the role of the digestive tract as source of infection. Brit J Obst Gynaec 82: 922, 1975.
19. Kansu, A.: Ankara'da 562 vak'ada vajen florasının mikrobiyolojik yönden tetkiki. Türk Hij.Tec.Biol.Derg. 23: 90, 1964.
20. Mendel, E.B., ve ark.: *Mycoplasma* species in the vagina and their relation to vaginitis. Obst Gynec 35: 104, 1970.
21. Onul, B.: Tıbbi Mikrobiyoloji, Patojen mantarlar ve enfeksiyonları. Ankara, 1950, page: 214.
22. Özsan, K.: Kültür vas'atları. Genel Mikrobiyoloji. 1. ed. 1965 A.Ü. Basımevi, page: 58.
23. Sağver, Y., Atun, İ.H.: Sosyo—ekonomik durumu farklı toplumlarda vajen ve serviks mikroflorası. Mikrobiyol Bült. 12: 179, 1978.
24. Slotnick, İ.J., ve ark.: Microbiology of the female genital tract. IV. Cervical and vaginal flora during pregnancy. Obst Gynecol 21: 312, 1963.
25. Vaughan, V.C., Mc Kay, R.J., Behrman, R.E., Nelson, W.E.: Nelson—Textbook of pediatrics. 11.ed. 1979. Philadelphia, W.B.Saunders Comp, page: 799.
26. Wilson, G., Smit, G.: *Brucella* infections. Topley and Wilson's. Principles of Bacteriology, virology and immunity. Sewet ed. 1984. Great Britain.
27. Vorobeva, L.: Microflora in Children with vulvovaginitis. Akush Ginekol 42: 64, 1966.



# DIYARBAKIR İLİ KIRSAL KESİMİNDE 10 VE YUKARI YAŞ GRUPLARINDA HBsAg VE Anti-HBs DAĞILIMI

Ersel İLÇİN \*  
Mine TURHANOĞLU \*\*\*

Halil DEĞERTEKİN \*\*  
Eralp ARIKAN \*\*\*

## ÖZET

Diyarbakır il sınırları içerisinde kırsal kesimde HBsAg ve Anti-HBs dağılımının belirlenmesine çalışılmıştır. Yapılan araştırmada HBsAg dağılım oranı ortalama % 13.09 bulunmuştur. Cinsiyete göre HBsAg dağılımı kadınlarda % 13.7, erkeklerde % 12.44 (önemsiz) bulunmuştur. Anti-HBs dağılım oranı ortalama % 44.24 olup, cinsiyete göre kadınlarda % 46.02, erkeklerde % 42.9 (önemsiz) bulunmuştur. Araştırma sonuçlarına göre Diyarbakır ili kırsal bölgede HBsAg dağılım oranı yüksek, Anti-HBs dağılım oranı orta düzeyde bulunmuştur.

## GİRİŞ

Hepatit B dünyanın bir çok yerinde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bugün dünyada 170-200 milyon kişinin persistan hepatit B taşıyıcısı olduğu varsayılmaktadır. Yetişkin kişilerin akut hepatit B enfeksiyonu sonu kronik taşıyıcı kalma riski % 5 ile % 15 arasında olup, çocuklarda bu oran % 50 nin üzerindedir. Hepatit B enfeksiyonu prevalansı bölgeye, çevresel ve konakçıya bağlı faktörlere göre değişmektedir. Genellikle yaşam düzeyi yüksek olan toplumlarda enfeksiyon dağılımının düşük, sosyo-ekonomik düzeyi düşük olan toplumlarda enfeksiyon dağılımının yüksek olduğu görülmektedir (1, 2).

Bu araştırmada Diyarbakır il sınırları içerisinde kırsal kesimde HBsAg ve Anti-HBs dağılımını belirlemek amaçlanmıştır. Diyarbakır ili Türkiye'nin Güneydoğu Anadolu bölgesinde bulunmaktadır. Güneydoğu Anadolu bölgesinde ise kronik karaciğer hastalıklarının yaygın olduğu gözlenmiştir. Kronik HBsAg taşıyıcılarında kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomanın gelişme olasılığı yüksek görülmektedir. Nitekim Değertekin ve ark. sirozlu hastaların % 87 inde, kronik aktif hepatitli hastaların % 85'inde, Bonini ve ark. kronik hepatitli hasta-

\* Prof.Dr.Dicle Üni.Tıp Fak. Halk Sağlığı Anabilim Dalı

\*\* Prof.Dr. Dicle Üni.Tıp Fak. İç Hast. Anabilim Dalı

\*\*\* Arş.gör. Dicle Üni. Tıp Fak. Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

\*\*\* Prof.Dr. Dicle Üni. Tıp Fak. Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ların % 70'inde HBsAg pozitif bulunmuştur, (3, 4). DSÖ yayını BULLETIN sirozlu hastaların % 34.1'inde, kronik hepatitli hastaların % 28.88'inde, hepatosellüler karsinomlu hastaların % 48.3'ünde HBsAg pozitif olduğu bildirilmiştir (5).

### ARAÇ VE YÖNTEM

Rastgele örnekleme ile Diyarbakır il sınırları içinde kırsal alanda birbirinden uzak 12 yerleşim biriminde 17.091 kişiden % 5 tabkalama örnekleme yöntemi ile 10 ve yukarı yaş gruplarından 974 kişinin kan serumlarında HBsAg ve 730 kişinin kan serumlarında ise Anti-HBs aranmıştır. Serumlarda "indirekt hemaglutinasyon" yöntemi ile HBsAg ve enzim immuno-assay" yöntemi ile Anti-HBs aranmıştır. HBsAg için "HEPTEST reagent, wellcome", Anti HBs için "enzymnost Anti-HBs BEHRİNG Institut" kullanılmıştır.

### BULGULAR

Araştırmada ele alınan 974 kan serumu örneğinin 104 (% 13.09) ünde HBsAg pozitif bulunmuştur. Cinsiyete göre dağılımı ise, 384 kadının 53 (% 13.8) ünde, 410 erkekten 51 (% 12.44) inde HBsAg pozitif bulunmuştur (Tablo 1).

TABLE-1: HBsAg'nin 10 yaş ve yukarisında dağılımı.

Cinsiyet	Toplam	HBsAg (+)	%
Kadın	384	53	13.08
Erkek	410	51	12.44
TOPLAM	794	104	13.09

$t = 0,837$   $P > 0.05$  (Cinsiyet arası dağılım farkı önemsiz)

İncelenen 730 kan serumu örneğinin 323 (% 44.24) ünde Anti-HBs pozitif bulunmuştur. Anti-HBs 162 (% 46.02) kadında ve 161 (% 42.59) erkekte pozitif bulunmuştur (Tablo 2).

TABLE-2: Anti-HBs in cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Toplam	Anti-HBs	%
Kadın 352	352	162	46.02
Erkek	378	161	42.59
TOPLAM	730	323	44.24

$t = 859$   $P > 0.05$  (Cinsiyetarası dağılım farkı önemsiz)

HBsAg'nin yaş gruplarına göre dağılımı ise şöyledir;  
 10-19 yaş grubunda % 13.13, 20-29, 30-39 yaş gruplarında % 12.5, 40-49 yaş grubunda % 11.82, 50 yaş ve yukarisında % 14.51'dir (Tablo 3).

TABLO-3: HBsAg'nin yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş	Toplam	HBsAg ( + )	%
10 - 19	193	27	13.99
20 - 29	224	28	12.50
30 - 39	160	20	12.50
40 - 49	93	11	11.82
<b>TOPLAM</b>	<b>794</b>	<b>104</b>	<b>13.09</b>

TABLO-4: Anti-HBs yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş	Toplam	Anti-HBs ( + )	%
10 - 19	172	65	37.79
20 - 29	215	92	42.79
30 - 39	151	65	43.04
40 - 49	84	44	52.38
50 -	108	57	52.77

Anti-HBs yaş gruplarına göre dağılımı; 10-19 yaş grubunda % 37.79, 20-29, 30-39 yaş gruplarında % 42.79, % 43.04, 40-49 ve 50 ve üzeri yaş gruplarında sıra ile % 52.38 ve % 52.77 pozitif bulunmuştur, (Tablo 4). Cinsiyete bağlı yaş grupları arasında HBsAg dağılımı: 10-19 yaş grubunda kadınların % 13.58, erkeklerin % 14.29, 20-49 yaş grubunda kadınların % 13.92, erkeklerin % 10.83, 50 yaş ve üzerinde kadınların % 13.64, erkeklerin % 15.52'sinde HBsAg pozitif bulunmuştur, (yaş gruplarına göre cinsiyetler arası dağılım önemsiz), (Tablo 5, 6, 7).

TABLO-5: HBsAg'nin 10-19 yaş grubunda cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Toplam	HBsAg ( + )	%
Kadın	81	11	13.58
Erkek	112	16	10.83
<b>TOPLAM</b>	<b>193</b>	<b>27</b>	<b>13.99</b>

t = 0.140      P > 0.05      (dağılım farkı önemsiz).

TABLO-6: HBsAg'nin 20-49 yaş grubunda cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Toplam	HBsAg ( + )	%
Kadın	237	33	13.92
Erkek	240	26	10.83
<b>TOPLAM</b>	<b>477</b>	<b>59</b>	<b>12.69</b>

t = 1.038      P > 0.05      (dağılım farkı önemsiz).

TABLO-7: HBsAg'nin 50 yaş ve üzerindeki yaş grubunda cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Toplam	HBsAg ( + )	%
Kadın	66	9	13.64
Erkek	58	9	15.52
<b>TOPLAM</b>	<b>124</b>	<b>18</b>	<b>14.51</b>

t = 0.293      P > 0.05      (dağılım farkı önemsiz).

Anti-HBs in cinsiyete bağlı yaş gruplarına göre dağılımı;  
 10-19 yaş grubunda kadınların % 45.33 erkeklerin % 31.95,  
 20-49 yaş grubunda kadınların % 42.64, erkeklerin % 43.85,  
 50 yaş ve üzerinde kadınların 49.09, erkeklerin % 56.60'ında Anti-HBs pozitif  
 bulunmuştur (Tablo: 8, 9, 10).

TABLO-8: Anti-HBs in 10-19 yaş grubunda cinsiyete göre dağılımı.

Cinsiyet	Toplam	Anti-HBs +	%
Kadın	75	34	45.33
Erkek	97	31	31.95
<b>TOPLAM</b>	<b>172</b>	<b>65</b>	<b>37.79</b>

t = 1.795      P > 0.05      (dağılım arasındaki fark önemsiz).

TABLO-9: Anti-HBs in 20-49 yaş grubunda cinsiyete göre dağılımı.

Cinsiyet	Toplam	Anti-HBs -	%
Kadın	222	101	47.64
Erkek	228	100	43.85
<b>TOPLAM</b>	<b>450</b>	<b>201</b>	<b>44.66</b>

t = 0.889      P > 0.05      (dağılım farkı önemsiz)

TABLO-10: Anti-HBs in 50 yaş ve üzerinde cinsiyete göre dağılımı.

Cinsiyet	Toplam	Anti-HBs -	%
Kadın	55	27	49.09
Erkek	53	30	56.60
<b>TOPLAM</b>	<b>108</b>	<b>57</b>	<b>52.77</b>

t = 0.558      P > 0.05      (dağılım farkı önemsiz).

## TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada HBsAg dağılım oranı ortalama % 13.8 bulunmuştur. Bu dağılım, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yayını BULLETIN'de HBsAg dağılım oranlarının sınıflandırılmasında, yüksek dağılım oranı olarak belirtilen % 8-% 20 (Tropikal Afrika, Güney Asya, Çinin bazı kesimleri gibi) değerleri arasındadır. Aynı Bulletin'de % 2-% 7 dağılım oranı; orta (Doğu Avrupa, Akdeniz Ülkeleri, Japonya

gibi), % 0.2 – % 0.5 dağılım oranı (Kuzey Amerika, Orta Avrupa ülkeleri, Avustralya gibi) düşük değer olarak verilmiştir (6).

Diyarbakır'da askerler ve değişik bölgelerden gelen kan donörleri arasında HBsAg oranı % 8 bulunmuştur (7). Tip bölgesinde (Senegal) üç etnik grupta % 7– % 17.5, aynı bölgede 6 köyde % 9,7 – % 14.3, Ovamboland'da (Namibya) siyah adütlerde % 17, Etyopya'da % 9 gibi yüksek değerler bulunmuştur (8, 9, 10). Bangkok (Tayland), Dakar (Senegal), Entebbe (Uganda) gibi bazı Afrika ve Asya kentlerinde % 6,2– % 10.8, Dakar ve Bangkok'un kırsal kesiminde % 10,5 ve % 11.3 bulunmuştur (11). Moskova (URSS), Atina (Yunanistan), Lasi (Romanya), İzmir (Türkiye), Varşova (Polonya) gibi Avrupa kentlerde ortalama dağılım % 4.2 – % 10.8 değerleri arasında, aynı kentlerin kırsal kesiminde (İzmir % 8.5, Atina % 8.6, Lasi % 9.2, Varşova % 5.2, Moskova % 3.9). HBsAg yönünden yüksek dağılım oranları bildirilmiştir (11).

HBsAg dağılım oranının kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğu bildirilmektedir; Tip bölgesinde erkeklerde kadınlardan daha yüksek bulunmuştur (8). Ovaboland'da 13–76 yaş sıyah kadınlarda % 11, Etyopyada kadınlarda % 3.5, erkeklerde % 10.5 (9, 10), İzmir'de kadınlarda % 7.4, erkeklerde % 10.5, Dakar, Bangkok, Entebbe'de kadınlarda % 9.4, % 6.7, % 6.6, erkeklerde % 12.3, % 12.5, % 8.1, Atina, Lasi, ve Moskovada kadınlarda % 8.4, % 7.6, % 3.6, Erkeklerde % 10.1, % 13.2, % 5.2 olarak bildirilmiştir (11). Erkekler, kadınlardan yüksek HBsAg değerleri gözlenmektedir. Yaptığımız çalışmada cinsiyetler arasındaki dağılım (% 13.58, % 12.44) farkı önemsiz çıkmaktadır. Yaş gruplarına göre HBsAg dağılım oranı Tip bölgesi (8), İzmir, Atina, Lasi Avrupa kentleri ile, Asya ve Afrika kentlerinde (Bangkok, Dakar, Kahire, Entebbe) olduğu gibi (11) yüksek dağılım göstermektedir. Çalışmamızda AntiHBs ortalama dağılım % 44.24 olup, cinsiyetler arasında dağılım farkı önemsiz gözükmektedir. 10–19 yaş grubunda % 37.79 iken 20 yaş ve üzerinde % 42, % 52.77 arasına çıkmaktadır. Anti–HBs dağılım Tip bölgesinde (Senegal), İzmir, Atina, Moskova gibi Avrupa kentlerinde, Entebbe, Robot (Fas), Bangkok, Poona (Hindistan) gibi Afrika ve Asya kentlerinde orta değerler (% 19.8– % 50.2) arasında bulunmuştur (8, 11). HBsAg dağılım oranları Yunanistan, Romanya, Polonya, Sovyetler Birliği gibi Akdeniz ve Doğu Avrupa ülkelerinde; Singapur, Tayland, Hindistan, Etiyopya, Senegal ve Nabimya gibi Güney Asya ve Afrika ülkelerinde olduğu gibi yüksek bir dağılım oranı bulunmuştur. Elde edilen bulgular, Anti–HBs Prevalansında yaş ilerledikçe artış olduğunu göstermektedir; Anti HBs, 10–19 yaş grubunda (ortalama yaş 15) % 37.5, 40–49 yaş grubunda (ortalama yaş 45) % 52.5 düzeyindedir. Diğer bir deyişle kırsal popülasyonun % 5 i 15 yaşından yukarıda yaşamanın her 10 yılında enfeksiyonu almaktadır. Bulgulardan kırsal popülasyonun aşağı yukarı yarısının HB virusu ile enfekte olduğu, bunun % 37'sinde antikor geliştiği, % 13'ünün HBsAg taşıyıcısı kaldığı anlaşılmaktadır. Türkiye genelinde HBsAg dağılımı ile ilgili genel bir

epidemiyolojik çalışma yok ise de, bölgesel yapılan çalışmalarda bunun % 8–%13 arasında olduğu kabul edilebilir. Güney ve Doğu anadolu bölgelerinde yüksek, batı bölgelerine kaydıkça düştüğü gözlenmektedir.

## HBsAg Anti–HBs PREVALENCE IN 10 AND OVER AGE GROUPS IN RURAL AREAS IN DIYARBAKIR (TURKEY)

Ersel İLÇİN  
Mine TURHANOĞLU

Halil DEĞERTEKİN  
Eralp ARIKAN

### SUMMARY

In this research, the prevalence of HBsAg and Anti–HBs in rural areas of Diyarbakir district has been studied. HBsAg prevalence has been found on an average 13.09 %. The HBsAg prevalence by sex was 13.2% in women and 12.44 % in men. Anti HBs was 44.24 %. This rate was 46.02 % in women and 42.3 % in men. According to the results, HBsAg and Anti–HBs prevalence in rural areas of Diyarbakir was found higher. The difference prevalence by sex for HBsAg and Anti–HBs was insignificant. Key words: HBsAg and Anti–HBs prevalence, rural areas, hepatitis B virus.

### KAYNAKLAR

1. DEINHART, F., ABB, J. and ASSAAD, E.: Viral hepatitis. WHO Chronicle, 37 (6): 203–207, 1983. World Health Organ. Geneva.
2. Hepatitis. World Health Health Forum, 4: 135–141, 1983. World Health Organ. Geneva.
3. DEĞERTEKİN, H., UZUNALİMOĞLU, Ö., GÖRAL, V.: Güneydoğu Anadolu Bölgesinde karaciğer sirrozunun özellikleri İ.U. Tıp Fak. Mec. (Medical Bull. of Istanbul Fac.), 49: 61–69, 1986.
4. BONINO, F. et al.: Chronic Hepatitis in carriers with serum HBV–DNA and Anti–HBe. Gastroenterology, 90 (5): 1268–1273, 1986.
5. NISHIOKA, K., LEVİN, G. A., SIMONS, M.: Hepatitis B antigen, antigen subtypes and hepatitis antibody in normal subjects and patients with liver disease. Bull. of WHO, 52: 293–300, 1986. WHO, Geneva.

- 6- Viral hepatitis. Bull. of WHO, 60 (51): 661–691, 1982. World Health Organ. Geneva.
- 7- DEĞERTEKİN, H., KESTELLİOĞLU, F.: The prevalence of HBsAg in healthy people and several liver diseases in Turkey. Asian Medical J., 29 (2): 125–129, 1986.
- 8- FERET, B. et al: Epidemiology of hepatitis B virus infection in the rural community of Tip (Senegal). Am. J.of Epidem., 125 (1): 140–149, 1987.
- 9- BOTHA, JF. et al: Hepatitis B virus carrier state in black children in Ovamboland; Role of perinatal and horizontal infection. Lancet,
- 10- Prevalence of specific markers of viral hepatitis A and B among an Ethiopian population. Bull. of WHO, 61/6: 991–995, 1983. World Health Organ., Geneva.
- 11- SOBESLAVSKY, O.: Prevalence of markers of hepatitis B virus infection in various countries: a WHO Collaborative Study. Bull.



# GRAM POZİTİF VE GRAM NEGATİF MİKROORGANİZMALARIN AYIRIMINDA BASİT HIZLI BİR YÖNTEM

Sibel ERGÜVEN \*\*

Gülşen HASÇELİK \*\*

## ÖZET

Bu çalışmada gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmaların ayırımında potasyum hidroksit ve sodyum hidroksitin % 2 ve % 4'lik solüsyonları kullanılarak basit ve hızlı bir yöntem denenmiştir. 220 adet gram pozitif ve 126 adet gram negatif suş çalışma kapsamına alınmıştır. Gram pozitif bakteri ve mayalar bu solüsyonlarla ıplık uzantısı oluşturmazken, gram negatif bakterilerde mukoid bir görünüm ve ıplık uzantısı oluşmuştur. Bu yöntemin gram pozitif-gram negatif mikroorganizma ayırımında gram boyasına yardımcı bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır.

## GİRİŞ

Gram boyası, bilinmeyen bakteriyel bir suşun tanımlanmasında izolasyondan sonra yapılan en önemli tanımlama yöntemidir. Bu yöntemle bakteriler gram pozitif ve negatif olarak ayrılırlar. Aynı zamanda bu boyamayla bakterilerin şekil ve büyüklüğü hakkında fikir edinilebilir (1, 2).

Gram boyasının moleküller temeli açık değildir. Hücre duvarının lipid konsantrasyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Gram negatif hücrelerde daha fazla lipid olduğu için dekolarizasyon işlemi için kullanılan alkol duvarda porlar oluşturmakta ve sonuçta primer boya olan kristalviyole-iyot kompleksinin kaybı olmaktadır. Gram boyası her zaman organizmanın hücre duvar yapısını belirtmemektedir. Örneğin bazı gram pozitif bakteriler özellikle *Bacillus* cinsi ve funguslar hücre duvar yapılarını yaş ve bazı etkilere kaybedebilirler ve gram negatif gibi boyanabilirler. Ayrıca *Acinetobacter* ve *Moraxella* gibi gram negatif türlerin gram boyasında alkolle dekolarizasyona direnç gösterdiği ve gram pozitif gibi boyandığı gözlenmiştir. Bu türler "gram değişken (variable)" olarak değerlendirilmektedir (3, 4, 5).

---

\*\* Yrd.Doç.Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

1938 yılında Japonya'da tanımlanan bir yönteme göre gram pozitif hücrelerin potasyum hidroksite (KOH) dirençli oldukları gözlenmiştir. KOH solüsyonlarıyla bakteri kolonileri muamele edildiğinde gram negatif bakterilerde önce bir süspan-siyon daha sonra bu süspan-siyonda bir iplik uzantısı (string formation) oluşmak-tadır. Aynı etkinin sodyum hidroksit (NaOH) ile de olduğu gözlenmiştir (6). Bu nedenle gram boyası yönünden değişken mikroorganizmalarda KOH ya da NaOH uygulaması önerilmektedir.

Bu çalışmada gram pozitif ve negatif mikroorganizmaların, KOH ve NaOH in % 2 lik ve % 4'lük konsantrasyonlarında iplik uzantısı oluşturup oluşturmadığı araştırılmıştır. Ayrıca kolonilerin kanlı agarın yanısıra diğer katı besiyerlerinden alınmasının test sonucuna etkisi olup olmadığı da gözlenmiştir.

### MATERYAL VE METOD

Çalışmada kullanılan suşlar, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyo-loji Laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden (boğaz, kan, gaita, pü, idrar) izole edilmiştir 220 gram pozitif, 126 gram negatif olmak üzere toplam 346 suş çalışma kapsamına alınmıştır. Çalışmada steril distile su içinde hazırlanmış KOH ve NaOH'in % 2'lik ve % 4'lük solüsyonları kullanılmıştır.

Testin Yapılışı : KOH ve NaOH'ın % 2'lik ve % 4'lük solüsyonlarından ayrı ayrı bir veya iki damla lam üzerine konulmuş, katı besiyerinde üreyen koloniler-den dört veya beş koloni alınarak, bu süspan-siyon ile 30-60 sn. karıştırılmıştır. Eğer KOH ya da NaOH visköz (mukoid) bir görünüm alıp 60 saniye içinde öze yukarı çekildiğinde > 5 mm ip gibi uzuyorsa test pozitif olarak değerlendirilmiştir. 60 saniye içinde ip gibi uzamayan organizmalar negatif olarak kabul edilmiştir.

Çalışılan mikroorganizmalar aği, kanlı, EMB, Endo, Uç şekerli demirli (TŞI), Sabouraud gibi çeşitli besiyerlerinden alınmıştır.

### BULGULAR

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen 220 gram negatif 126 gram pozitif bakteri ve Candida'nın % 2'lik ve % 4'lük NaOH ve KOH solüsyonlarıyla iplik uzantısı oluşturup oluşturmadığı araştırılmıştır. Tüm gram negatif mikroorganiz-maların iplik uzantısı oluşturduğu, gram pozitiflerin ise oluşturmadığı gözlen-miştir. Çalışılan gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmaların dağılımı Tab-lo I ve Tablo II de belirtilmiştir.

TABLO-1: Çalışılan Gram Negatif Suşların Dağılımı

Mikroorganizmalar	Suş Sayısı
<i>Escherichia coli</i>	54
<i>Klebsiella</i> türleri	10
<i>Enterobacter</i> türleri	14
<i>Pseudomonas</i> türleri	25
<i>Proteus</i> türleri	10
<i>Salmonella</i> türleri	53
<i>Shigella</i> türleri	28
<i>Alicapigenes faecalis</i>	3
<i>Acinetobacter</i> türleri	1
<i>Campylobacter</i> türleri	20
<i>Brucella</i>	2
<b>TOPLAM</b>	<b>220</b>

TABLO-II : Çalışılan Gram Pozitif Suşların Dağılımı

Mikroorganizmalar	Suş Sayısı
<i>S.aureus</i>	40
<i>S.epidermidis</i>	30
<i>S.pyogenes</i>	28
<i>Candida albicans</i>	18
<i>Bacillus</i> türleri	10
<b>TOPLAM</b>	<b>126</b>

### TARTIŞMA VE SONUÇ

Bakteri kolonilerinin bazı solüsyonlarla muamelesi sonucu iplik uzantısı oluşumu ilk kez *Vibrio cholera*'da sodyum deoksikolat solüsyonu ile muamelede dikkat çekmiştir (7). Daha sonraları gram pozitif bakterileri gram negatiflerden ayırma da KOH ve NaOH solüsyonları kullanılmıştır. Gram negatif bakterilerde bu solüsyonlarla iplik uzantısı oluşmasının mekanizması, gram negatif hücre duvarının solüsyonlarla tahrip olması sonucu visköz DNA'nın dışarı çıkması olarak açıklanmaktadır. Gram boyama yönteminde fazla veya az dekolariizasyon yanlış yorumla-

ra neden olabilmektedir. Ayrıca suşların eskimesi ve diğer etkilerle farklı boyanma olabilmektedir. Bu bakımdan iplik uzantısı oluşumunun gözlenmesinin gram boyama yönteminde yardımcı bir test olabileceği belirtilmektedir.

Çalışmamızda test edilen tüm gram negatif mikroorganizmalarda KOH ve NaOH'in % 2-4'lük solüsyonlarıyla iplik uzantısı gözlenmiştir. Bu gözlemler diğer araştırmacılarla da uyumludur (6, 8). Ayrıca diğer çalışmalardan farklı olarak kanlı agarın yanısıra diğer besiyerlerinden alınan kolonilerle de iplik uzantısı gözlenmiştir. Bu şekilde kolonilerin alındığı besiyerinin test sonucunu etkilemediği anlaşılmıştır.

Sonuç olarak bu testin gram boyası yönünden şüpheli durumlarda yardımcı bir test olabileceği kanısındayız.

## A SIMPLE RAPID METHOD FOR DISTINCTION OF GRAM-POSITIVE AND GRAM-NEGATIVE MICROORGANISMS

Sibel ERGOVEN

Gülşen HAŞÇELİK

### SUMMARY

A simple rapid method for distinction between gram-negative and gram-positive bacteria by means of a 2 % and 4 % solution of potassium hydroxide (KOH) and sodium hydroxide (NaOH) is tested on 220 gram-positive and 126 gram-negative microorganisms. Gram-positive bacteria and yeasts did not produce any mucoid or "string" formation, but gram-negative bacteria produce mucoid and sticky suspension with NaOH and KOH. It was concluded that this method could aid in differentiating gram-positive from gram-negative organisms.

### KAYNAKLAR

- 1- Boyd, R.F., Moeri, B.G., Basic Medical Microbiology. Little, Brown and Company, Boston, Toronto, 1986, 55.
- 2- Jawetz, E., Melnick, J.L., Adelberg, E.A., Review of Medical Microbiology. Norwalk, Connecticut, Los Altos, California, Appleton and Lange 1987, 27-28.

- 3- Finegold, S.M., Baron, E.J., Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology. St Louis, Toronto, Princeton, The C.V. Mosby Company, 1986, 108-110.
- 4- Howard, B.J., Clinical and Pathogenic Microbiology. St.Louis, Washington D.C., Toronto 1987, 96.
- 5- Henriksen, S.D., Moraxella, Neisseria, Branhamella and Acinetobacter, Annu. Rev. Microbiol., 30: 63-83, 1976.
- 6- Gregersen, T., Rapid method for distinction of gram-negative from gram-positive bacteria, Eur. J. Appl. Microbiol., 5: 123-127, 1978.
- 7- Smith, H.L., A presumptive test for vibrios: The "string" test, Bull. WHO., 42: 817, 1970.
- 8- Agbonlahor, D.E., Odugbemi, T.O., Udolia, P.O., Differentiation of gram-positive and gram-negative bacteria and yeasts using a modification of the "String" test, Amer. J.Med. Tech., 49 (3): 177-178, 1983.



# AÇLIKLA ZAYIFLAMADA BİR OLGU İNCELEMESİ

Müberra K.İŞKİSOLUĞU \*

Yüksel ÖZDEMİR \*\*

## ÖZET

Su ve limondan oluşan açlık rejimini (AR) 25 gün uygulayan 52 yaşında şişman bir erkek 19 kg. zayıfladı. AR'ine ara verildiği günlerde düşük enerjili diyet DED tüketildi. DED ile ağırlık kaybı olmadı.

AR başlangıcında, uygulama sırasında her hafta ve uygulamadan sonra kan, idrar ve tükürük analizleri yapıldı. İncelenen parametrelerin bazılarında başlangıç değerlerine göre artma, bazılarında azalma olurken, bir kısmında değişiklik görülmedi. Değişiklikler, incelenen parametrelerin çoğunda normal sayılan değerler içinde kaldı.

Uygulama sırasında ve sonrasında deneğin sağlık yakınması olmadı. Denek normal yaşantısını aynen sürdürdü.

Açlığa uyum sağlanması deneğin AR öncesindeki beslenme durumuna, vücut depolarının dolu olmasına, bu depolarla dokuları ekonomik biçimde kullanmasına ve kalıtsal özelliklerine bağlandı.

## GİRİŞ

Şişmanlık yurdumuzda ve gelişmiş ülkelerde yaygın bir sağlık sorunudur. Ulusal düzeyde yapılan bir araştırmanın sonuçlarına göre (1), yetişkin nüfusta erkeklerin % 26'sı hafif şişman, % 8'i şişmandır. Kadınların ise % 38'i hafif şişman, % 26'sı da şişmandır. Küçük çaplı araştırmalar şişmanlığın daha çok kentlerde ve kasabalarda; gençlerde, kadınlarda ve özellikle orta ve ileri yaşlarda yaygın bir sorun olduğunu göstermektedir (2, 3, 4).

Şişmanlık birçok hastalığa riski artıran, yaşam süresini kısaltan, fiziksel gücü zayıflatan bir durumdur. Koroner kalp hastalığı, solunum-dolaşım bozuklukları ve şeker hastalığı gibi birçok hastalığın şişmanlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir. Bazı kişilerde şişmanlık ruhsal sorunların nedeni ya da sonucu olabilmektedir. Bu nedenlerle şişmanların normal kilolarına zayıflamaları çeşitli hastalıklara karşı korunmada ve tedavide önem taşımaktadır.

Şişmanlığın temel nedeni gereksinilenden çok enerji tüketmek olmakla birlikte, bu durum birçok faktörün karşılıklı etkileşimi sonucu oluşur. Hazırlayıcı

\* Prof.Dr. Fırat Üniv. Tunceli Meslek Yüksekokulu

\*\* Doç. Dr. Fırat Üniv. Tıp Fak. Biyokimya Bölümü

etmenler çok yönlü ve karmaşık olduğundan şişmanların normal kilolarına zayıflamasından başarılı ve kalıcı sonuç almak zorlaşmaktadır. Zayıflamak için çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Ancak sonucun başarılı ve kalıcı olması için kişinin yanlış tutum ve davranışlarını değiştirmesi, yeterli ve dengeli beslenme alışkanlığı kazanması gerektiğinden ve bu yapılamadığından verilen kilolar kolayca alınmaktadır. Ayrıca zayıflamada kestirme ve tehlikeli olabilecek yollara da başvurulmaktadır. Bunlardan biri aç kalarak ya da açlığa yakın düşük enerjili diyet uygulanmaktadır. Zorunlu durumlarda açlığa yakın diyetlerin ancak hastanede ve sıkı gözetim altında uygulanabileceği bildirilmektedir. Açlık ya da açlığa yakın diyetler hastanede uygulanırsa ve kişinin durumu çok dikkatli gözlense bile elektrolit dengesizliğinin ve başka bozuklukların her olguda önlenemediği, bu uygulamaların ölüm riski de taşıdığı bilinmektedir (5). Bu nedenle de açlıkla ve açlığa yakın diyetle hızlı zayıflama hekim kontrolünde bile tehlikeli görülmektedir.

Bu çalışmada zayıflamak için hekim gözetimine gerek duymaksızın açlık rejimi (AR) uygulayan şişman bir erkeğin durumu incelenmiştir.

## AMAÇLAR

Çalışma aşağıdaki amaçlar doğrultusunda yürütülmüştür :

- 1- Deneğin açlık rejimi (AR) öncesindeki besin tüketimini inceleyerek enerji ve besin öğelerini yeterli miktarda alıp almadığını ortaya koymak.
- 2- AR sırasında ağırlık kaybını belirlemek.
- 3- AR başlangıcındaki kan, idrar ve tükürük parametrelerinin düzeylerini AR sırasındaki ve sonundaki değerlerle karşılaştırmak.
- 4- AR'nin özelliklerini incelemek ve bu rejimin uygulanması sırasında deneğin genel durumunu izlemek.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Deneğin Özellikleri : Aç kalarak zayıflamaya çalışan denek 160 cm. boyunda, AR başlangıcında 87 kg. ağırlığında ve 52 yaşında bir erkektir Kendi ifadesiyle hekim kontrolü sonuçlarına göre gut dışında bir sağlık sorunu yoktur. Gut hastalığına bağlı ağrı olduğunda ara sıra ağrı kesici ilaç almaktadır ve başka ilaç kullanmamaktadır. Zararlı alışkanlıkları yoktur. Olağandışı bir özelliği üşümemesidir. Denek oturgan (sedenter) bir yaşam biçimi sürdürmektedir. Eğitim-öğretim ve yönetim hizmetinde çalışmaktadır. Üniversitede öğretim üyesidir. İştahlı olduğunu, düzenli beslendiğini, kolay kilo aldığını, zayıflamak için yılda bir kez kendine özgü yöntemler uyguladığını bildirmektedir. Bu çalışmada incelenen AR'ini daha önce iki kez uygulamıştır.

Açlıkla zayıflama olgusunu incelemek için denekle işbirliği yapılmıştır. Vazgeçirmek ve/veya süreyi kısaltması için telkinde bulunma dışında uygulamanın



niteliğine ve süresine hiç karışılmamıştır. İnceleme olanakların elverdiği, deneğin izni ve işbirliği ölçüsünde yürütülmüştür.

Açlık rejimi (AR) ve uygulama süresi : AR yalnız limon ve sudan oluşmuştur. AR sırasında 6 limon suyu ve su tüketilmiştir. Su miktarında sınırlama yapılmamıştır. Limon suyu, suya eklenerek şeker katılmadan 3—4 öğünde içilmiştir. Ara sıra şekersiz çay ve neskafe de içildiği bildirilmiştir. Günlük tüketilen limon suyu miktarını belirlemek için kullanılan limon örneklerinden sıkılıp ölçülmüş ve ortalamaları alınmıştır.

AR önce kesintisiz 15 gün, sonra da 5 ve 2 gün aralarla 10 gün olmak üzere toplam 25 gün uygulanmıştır. AR'ine ara verildiği günlerde düşük enerjili diyet (DED) tüketilmiştir. Böylece uygulama, sırasıyla 15 gün AR, 5 gün DED, 5 gün AR, 2 gün DED ve 5 gün AR yapılarak son bulmuştur. AR'ine son verilmesinden son kan—idrar analizlerinin yapıldığı güne dek geçen 9 günlük sürede de DED uygulanmıştır. DED uygulamasında günde 6 limon tüketimi sürdürülmüştür.

Enerji ve besin öğeleri tüketim miktarlarının hesaplanması: Deneğin normal zamanda (AR öncesinde), AR sırasında ve sonrasındaki günlük ortalama enerji ve besin öğeleri tüketim miktarları bireysel besin tüketimi yöntemiyle hesaplanmıştır. Deneğin AR öncesindeki beslenme durumunu incelemek için birbirini izleyen 7 gün süresince tükettiği her türlü yiyeceğin ve yemeğin çeşidi, miktarı ve özellikleri belirlenmiştir. Aynı işlem AR sırasında ve DED tüketildiği günlerde de yapılmıştır. Besin kayıtları denek tarafından tutulmuştur. Miktar ve ölçüler konusunda denekle işbirliği yapılmıştır. Miktarı tam belirtilmeyen ve tarifli yapılan besinlerin tarife göre ölçüsü—tartısı alınmıştır.

AR öncesinde ve DED uygulandığı dönemlerde tüketilen besinlerin enerji ve besin öğeleri değerleri ayrı hesaplanmış, her dönemde tüketilen ortalama miktarlar bulunmuştur. Hesaplamalarda besinlerin bileşimini gösteren tablolar kullanılmıştır (6). C vitamini tüketim miktarları hesaplanırken pişirme sırasındaki kayıplar dikkate alınmış ve o yönde düzeltme yapılmıştır. Deneğin besin öğeleri tüketim düzeyine göre beslenme durumu, Türkiye için önerilen tüketim standardına göre değerlendirilmiştir (7).

Vücut ağırlığı : Vücudun ağırlık ölçümünü deneğin kendisi üstlenmiştir. Tartının usulüne uygun olarak AR başında, uygulama sırasında her hafta ve uygulama sonunda alınması planlanmıştır. Ancak, denek üç haftalık AR uygulama planında değişiklik yaptığından, ağırlık ölçümü her hafta değil, AR başında, AR'nin uygulandığı her dönemin başında ve sonunda yapılmıştır. Deneğin boyuna göre normal sayılan ağırlığı Sencer'in (5) ABD Hayat Sigorta Şirketleri tarafından geliştirilen standartlardan uyarladığı tablodan alınmıştır. Orta yapılı kişiler için verilen sayıların orta noktası deneğin arzu edilen ağırlığı sayılmıştır.

Enerji harcamasının hesaplanması: Deneğin genel durumu, fiziksel etkinlikleri ve günlük yaşantısı kayıt yoluyla ve kendisiyle görüşülerek öğrenilmiştir. AR öncesinde günlük ortalama enerji harcaması bazal metabolizma ve fiziksel et-

kinlikler için harcanan miktarlar hesaplanarak ve gerekli düzeltmeler yapılarak bulunmuştur. Hesaplamalarda standartlaştırılmış tablolardan ve fiziksel etkinliklerde harcanan enerji miktarlarını gösteren listelerden yararlanılmıştır (8, 9). Bazal metabolizma (BM) için harcanan enerji deneğin yaşına ve ağırlığına göre hesaplanmıştır. Uykuda geçen süre için, BM'da % 10 düşme olduğu göz önünde tutulmuş ve o yönde düzeltme yapılmıştır (8). Günlük iş ve uğraşlar için harcanan enerji miktarı, etkinliklerin türlerine ve sürelerine göre hesaplanmıştır (8,9). BM ve fiziksel etkinlikler için hesaplanan enerji miktarına, besinlerin termik etkisi için toplamın % 6'sı eklenmiştir (8).

Kan, idrar ve tükürük analizleri: Deneğin kan, idrar ve tükürük örnekleri 7 gün ara ile 3 hafta ve 6.haftada aynı saatlerde alınmıştır. Kan alınımında bir gün önce başlatılan 24 saatlik idrar toplama işlemi usulüne uygun olarak tamamlanmıştır.

Damardan alınan 10 ml kan kuru tüplere aktarılmıştır. Bir saat içinde santrifüjle eritositlerinden ayrılarak serum elde edilmiştir. Analizler bu serumda yapılmıştır.

Tükürük örneği ise kan alımını takiben ağız suyu çalkalandıktan sonra 10–15 dakika süreyle toplanmıştır. 20 saniye vortekle karıştırıldıktan sonra 4–5 ml tükürük 15 dakika santrifüj edilmiş, elde edilen süpernatantda üre düzeyi saptanmıştır (10).

Kanda açlık kan şekeri 0–Toluidin (11), total lipid Sülfosfosovanilin (12), kolesterol Libermann–Burhard (13), HDL–kolesterol Mağnezyum–Dekstran Sülfat (14), trigliserid Saponifikasyon (15), amilaz Richterich (16), total protein Büret (17), albumin BCG Boya bağlama (18); kan, tükürük ve idrar üresi Berthelot Üreaz (11), kan ve idrar kreatinini Jaffe (19), ürik asit Fosfotungustat (20), kalsiyum 0–Cresolftalein (21), fosfor Fosfomolibdat (22) yöntemleriyle saptanmıştır.

Analizler F.Ü. Araştırma ve Uygulama Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Bazı haftalarda analizlerin bir kısmı yapılamadığından, her hafta yapılamayan ve süreklilik göstermeyen test sonuçları değerlendirmeye alınmamıştır.

## BULGULAR

Denek 160 cm. boyunda ve açlık rejimi (AR) başlangıcında 87 kg. ağırlığındaydı. Boyuna göre ortalama 59 kg. olması gerekirken bu ağırlığı % 47 aşmıştı ve ağır şişman olarak nitelenecek durumdaydı.

Enerji ve besin öğeleri tüketimi: AR öncesinde 7 günlük besin tüketimi sonuçlarına göre deneğin günlük ortalama enerji ve besin öğeleri tüketim düzeyleri Tablo 1'de verilmiştir. AR öncesinde günlük ortalama enerji ve besin öğeleri tüketim miktarları günlük alınması önerilen değerlere genellikle uygunluk göstermektedir.

TABLO-1: AR öncesinde, AR ve DED sırasında günlük ortalama enerji ve besin öğeleri tüketim miktarları

Enerji ve besin öğeleri	Rejim öncesi	AR	DED	DED	DED	DED
			1.Ara	11. Ara	DED Rejim sonu	DED ortalama
			5 gün	2 gün	9 gün	16 gün
Enerji (kal.)	2530		38	1112	702	
Enerji (kal.)	2530	38	1112	702	1137	1031
Protein (g).	81.1	0.8	56.4	23.4	47.1	47.4
Yağ (g.)	87.3	0.3	43.1	24.8	52.4	46.1
Karbonhidrat (g).	355	12	126	96	120	119
Kalsiyum (mg.)	635	11	320	311	300	308
Demir (mg.)	11.4	0.3	10.3	7.8	8.0	8.7
A vitamini(1.U.)	5000	31	9108	18051	5454	8171
Tiamin (mg.)	1.29	0.05	0.82	0.76	0.75	0.78
Riboflavin (mg.)	1.55	0.02	0.68	0.61	0.57	0.61
Niasin (mg.)	12.49	0.15	11.44	3.55	10.91	10.16
C vitamini (mg.)	71	69	139	148	151	146

Protein, kalsiyum ve C vitamini önerilen miktarların üzerinde alınmaktadır. Deneğin beslenmesinde yetersizlik ya da önemli sayılabilecek bir aşırılık görülmemektedir.

Günlük ortalama enerji tüketimi 2530 kaloridir. Enerji, kaynaklarından dengeli olarak karşılanmaktadır. Enerjinin % 56'sı karbonhidratlardan, % 31'i yağlardan, % 13'ü de proteinlerden gelmektedir. Hayvansal ve bitkisel proteinler dengeli alınmaktadır. Günlük tüketilen 81.1 g. proteinin 37.3 gramı (% 46'sı) hayvansal kaynaktır.

AR sırasında günde yalnız 6 limon suyu ve su tüketilmiştir. Günlük tüketilen ortalama limon suyu miktarı 150 ml. olarak belirlenmiştir. Ortalama 150 ml. limon suyundan oluşan AR'nin enerji ve besin öğeleri değerleri Tablo 1'de verilmiştir. AR'ine ara verildiği günlerde düşük enerjili diyet (DED) uygulanmıştır. AR'nin bitiminden son kan ve idrar analizlerinin yapıldığı güne kadar geçen 9 günlük sürede de DED uygulanmıştır. Zayıflama rejimi şu sırayla yapılmıştır : 15 gün AR, 5 gün DED, 5 gün AR, 2 gün DED, 5 gün AR, 9 gün DED. DED uygulanan dönemlerin her birinde tüketilen günlük ortalama enerji ve besin öğeleri miktarları ayrı ayrı Tablo 1'de gösterilmiştir. DED'in günlük ortalama enerji değerinin en az 702 kal., en fazla 1137 kal., ortalama 1031 kal. olduğu hesaplanmıştır. DED uygulandığı günlerde 6 limon tüketimi de sürdürüldüğünden C vitamini miktarları

artmıştır. Ayrıca, DED'in A vitamini değerleri de gereksinmenin üzerinde bulunmuştur.

Enerji harcaması: Denek oturgan (sedenter) bir yaşam biçimi sürdürmektedir. Günün ortalama 7.5 saatini uykuda—yatakta, 16.5 saatini de genellikle oturarak eğitim—öğretim—yönetim hizmetleriyle, kişisel iş ve uğraşlarla geçirmektedir.

Deneğin 24 saatlik bazal metabolizma (BM) için enerji harcaması 1564 kal. olarak hesaplanmıştır. Uyku sırasında BM'daki % 10 düşme hesaplamada dikkate alınmıştır.

(Vücut yüzeyi: 1.88 m<sup>2</sup>, BM hızı: 35.8 kal./m<sup>2</sup> / saat

1.88 x 35.8 x 24: 1615 kal., Uykuda BM'da % 10 düşme: 51 kal. 24 saatlik BM: 1615—51: 1564 kal.)

Fiziksel etkinliklerin tür ve süresine göre 16.5 saatlik enerji harcaması 968 kal. olarak belirlenmiştir. BM ve fiziksel etkinlikler için harcanan miktarların toplamına (2532 kal.), besinlerin termik etkisi için % 6'lık (152 kal.) ek yapılmıştır. Buna göre günlük ortalama enerji harcaması 2684 kal. olarak hesaplanmıştır. Vücut ağırlığının kilosu başına 30.9 kal. (2684/87) düşmektedir. Günlük harcanan ortalama enerji miktarı (2684 kal.) besinlerle alınan günlük ortalama enerji miktarından (2530 kal.) 154 kal. fazladır.

Ağırlık kaybı : Ağırlık kaybı AR'nin uygulandığı ilk 15 günlük sürede 13 kg., 5 günlük aradan sonraki 5 günde 4 kg., 2 günlük arayı izleyen son 5 günlük dönemde ise 2 kg. olmuştur. AR'nin uygulandığı toplam 25 günde 19 kg. kaybedilmiştir. Buna göre AR ile günlük ortalama kayıp ilk 15 günde 866 g., sonraki 5'er günlük dönemlerde sırasıyla 800 g. ve 400 g., toplam 25 gün içinde ise 760 g.'dir. DED tüketildiği dönemlerde ise ağırlık kaybı olmamıştır.

Deneğin Genel Durumu : AR ve DED uygulandığı süre içinde deneğin günlük yaşantısında ve çalışmasında bir değişiklik olmamıştır. Hiçbir sağlık şikayeti olmadığını, kendisini daha dinç, çevik ve rahat hissettiğini bildirmiştir. AR'ine başladığı ilk günlerde açlık duymuş, sonraki günlerde açlığa alışmıştır.

Sindirim sisteminde de bir rahatsızlık duymamıştır. AR'nin uygulandığı ilk 14 günde dışkı çıkarmamış, sonraki iki günde ise alışıldan kötü kokulu ve suluca dışkı çıkarmıştır.

Kan, İdrar ve Tükürük Analizleri : AR başlangıcında, AR ve DED süresince elde edilen kan, idrar ve tükürük analiz sonuçları Tablo 2'de verilmiştir. Tablo dan da görüldüğü gibi açlık kan şekeri (AKŞ) değerlerinde çalışma süresince bir değişme olmamıştır. Total lipid ve kolesterol değerleri ise ilk haftada ani bir yükselme, onu takip eden haftalarda ise düşme göstermiştir. HDL—kolesterol değerleri ise zayıflama rejiminden etkilenmemiştir. Trigliserid değerleri total lipid ve kolesterol değerleriyle birlikte değişmiştir. Total protein ve albumin değerleri ise AR ve DED sürecine bağlı olarak düzenli düşme göstermiştir. Üre ve kreatinin değerleri de lipid fraksiyonları gibi ilk haftada artmış, sonraki haftalarda ise düzenli olarak düşmüştür.

TABLO-2: AR ve DED ile beslenen deneğin biyokimyasal parametrelerindeki değişimler

	Başlangıç	AR		AR ve DED	
		1. Haf.	2.Haf.	3.Haf.	6.Haf.
<b>KAN</b>					
AKŞ (mg/dl)	91	105	88	96	98
T.Lipid (mg/dl)	900	1110	820	890	840
Kolesterol (mg/dl)	340	450	290	300	220
HDL-Kol. (mg/dl)	63	62	62	61	—
Trigliserid (mg/dl)	63	228	—	118	—
Tot.Prot. (g/dl)	8.0	7.9	7.0	7.5	6.9
Aibumin (g/dl)	5.6	5.5	5.0	5.0	4.5
Globilin (g/dl)	2.4	2.4	2.0	2.5	2.4
Üre (mg/dl)	26	36	19	17	30
Kreatinin (mg/dl)	1.1	2.4	1.7	1.3	1.2
Ürik Asit (mg/dl)	12.6	22.0	20.4	12.6	14.2
Kalsiyum (mg/dl)	10.0	10.0	9.2	7.7	10.0
Fosfor (mg/dl)	4.7	4.5	3.9	3.0	3.3
Amilaz (Ü/L)	860	—	970	2870	968
<b>İDRAR</b>					
Hacim(24 saat)	1500	1240	1600	1050	1100
Üre (mg/dl)	1200	1450	650	1250	1000
Kreatinin (mg/dl)	85	140	80	155	109
Protein (mg/dl)	15	15	13	15	13
<b>TÜKÜRÜK</b>					
Üre (mg/dl)	45	68	58	55	—

Gut tanıli olan deneğin ürik asit değerleri AR başında ve her hafta normal sınırların üzerinde bulunmuştur.

Kalsiyum ve fosfat değerlerinde uygulama sırasında anlamlı değişiklik görülmemiştir.

24 saatlik idrar hacmi uygulama süresince AR başlangıcındaki değer in altında bulunmuştur. İdrar üre ve kreatinin değerleri de değişmiş, ancak bu değişiklikler normal sınırlar içinde kalmıştır. İdrar protein düzeyi AR ve DED boyunca değişmemiştir.

Keton cisimleri sadece 2.haftada kanda ( — ) olarak elde edilmiştir. Diğer kan ve idrar örneklerinde keton cisimleri saptanamamıştır.

## TARTIŞMA

Açlıkla zayıflama yönteminin ölüme dek varan birçok risk taşıdığı bilinmektedir. Buna karşın incelenen olguda, yalnız limon ve sudan oluşan açlık rejimi (AR) uygulayan 52 yaşında şişman bir erkekte incelenen yönlerden ağırlık kaybı dışında önemli bir değişiklik görülmemiştir. Bu çalışmanın bulguları, açlık durumunda yaşamın sürdürülmesi ve dengelerin korunması için vücudun açlığa uyum sağlama yeteneğinin bir örneğini vermektedir.

AR sırasında ağırlık kaybı giderek düşmüştür. Kilo kaybı hızının giderek düşmesi zayıflama diyetlerinin uygulanmasında da gözlenen bir durumdur. Bu durum, vücudun açlığa karşı savunmaya geçmesine, daha az doku yıkımı ile az enerji harcayarak yaşamını sürdürmeye çalışmasına ve yeni duruma uymaya alışmasına bağlanmaktadır. Uyum sürecinde dengelerin korunması için az doku yıkımı ile yetinilmeye çalışıldığı anlaşılmaktadır.

Açlığa uyum sağlanması ve denekte incelenen yönlerden önemli bir değişiklik olmaması, denegın AR öncesindeki beslenme durumuyla açıklanabilir. AR öncesi besin tüketim sonuçları denegın beslenmesinde yetersizlik olmadığını; besin öğelerinin türlerine göre değişmek üzere önerilen düzeylerde ya da bu düzeylerin üzerinde alındığını göstermektedir. Bu durum, denegın besin öğeleri depolarının dolu olduğu şeklinde yorumlanmaktadır. Depoların dolu olmaması durumunda denegın AR'ine bu ölçüde uyum sağlayamayacağı sanılmaktadır. Bu nedenle denegın AR'ine uyumu, metabolik dengelerin korunabilmesi büyük ölçüde besin öğeleri depolarının dolu olmasına, bu depoların ekonomik biçimde kullanılmasına bağlanabilir. Ancak açlığa uyum gücünün ve süresinin depo düzeyi ile doğru orantılı olduğu söylenemez. Depoları dolu olan her insanın açlığa yakınması—belirtisiz dayanması beklenemez. Uyum ve dengeleme mekanizmasında bireyin sağlam ve dayanıklı olması, ayrıca kalıtsal temeli büyük önem taşımaktadır (9). Denegın açlığa uyumu yalnız AR öncesi beslenmesi ve dokuları—depoları ekonomik biçimde kullanmasıyla değil, denegın kalıtsal özellikleriyle de açıklanabilir.

Çalışmada dikkati çeken bir nokta da DED'in enerji değerleri BM düzeylerinin bile altında olmasına ve denegın fiziksel etkinliklerini aynen sürdürmesine karşın ağırlık kaybı olmamasıdır. Denegın günlük BM harcaması AR başlangıç ağırlığına göre 1564 kal., AR ile ağırlık kayıpları göz önünde tutularak yapılan hesaplamalara göre sırasıyla 1480 ve 1440 kaloridir. Bu miktarlar DED'in enerji değerlerinden de yüksektir. Yağ dokusunun az enerji harcadığı ve uzun süreli açlıkta BM'da düşme olduğu bilinmektedir. 31 gün süren açlıkta BM hızında başlangıç değerine göre % 28 düşme olduğu bildirilmiştir (9). Denegın BM'sında aynı oranda düşme olduğu varsayılrsa bile BM harcaması 1066 ve 1037 kal. olacaktır. Bu miktarlar DED'in enerji ortalaması kadardır (Tablo 1). Enerji açığının nasıl kapatıldığı sorusu yanıtız kalmaktadır. Bu durum bir ölçüde BM hızının dış kaynaklı tablo değerlerinden düşük olması ve/veya BM'nın açlıkta daha fazla düş-

mesi şeklinde açıklanabilir. Aynı ayırım ve azalma fiziksel etkinliklerde enerji harcamasında da geçerli olabilir. Bu görüşü, AR öncesinde alınan ve harcanan enerji miktarları birbirine yakın olduğu halde deneğin sürekli kilo alması da desteklemektedir. Enerji harcamasının yabancı kaynaklarda verilen değerlerden düşük olduğu anlaşılmaktadır. BM ve fiziksel etkinliklerde enerji harcamasının, ağırlık kaybı ve kazanmanın birçok faktöre göre değiştiği bilinmektedir.

AR ve DED uygulaması sırasında yapılan biyokimyasal analiz sonuçları, deneğin hayati fonksiyonlarını tehlikeye sokacak düzeyde bir değişiklik göstermemiştir. AKŞ değerlerinin AR ve DED süresince birbirine yakın ve normal sınırlar içinde oluşu, diğer kaynaklardan glukozun sağlanması ile (glukoneogenez gibi) açıklanabilir. Total lipid, kolesterol ve trigliserid değerlerinde AR'nin başlamasından bir hafta sonraki belirgin artışlar, yağ depolarından enerji sağlamak için yağların hızlı salınmasına bağlanabilir. (Glikojen depoları boşaldığından). Sonraki örneklerde bu fraksiyonlardaki düşme ise vücudun bu koşullara uyum sağlamasından ileri gelmektedir. Yağların hızlı yıkımına bağlı keton cismi (aseton) oluşumunun kan örneklerinden yalnız birinde görülmesi de, keton cisimlerinin muhtemelen ekstrahepatik dokularda yakıt olarak kullanılması ile açıklanabilir. Enerji ve diğer fonksiyonlar için yağların yanı sıra proteinler de kullanıldığından, bu kullanıma bağlı olarak en fazla kilo kaybı ilk iki haftada olmuştur. Gerçekte de AR kesintisiz olarak bu sürede uygulanmıştır. Total protein ve albumin düzeylerinde zamana bağlı düzenli düşme de bunu doğrulamaktadır. Proteinlerin hızlı yıkımına bağlı olarak üre de kanda ilk iki haftada artmış, daha sonra ise uyuma bağlı olarak durağan bir düzeye inmiştir. İdrar üre düzeyine bakıldığında, artan katabolik hızdan dolayı oluşan fazla üreyi böbreklerin vücuttan uzaklaştırdığı görülmektedir. Aynı durum kreatinin için de geçerlidir. İdrar proteinin de tüm örneklerde normal düzeylerde olması böbrek fonksiyonlarında bir bozukluk bulunmadığını göstermektedir. Deneğin kan ürik asit değerinin AR başlangıcında normal düzeyin üzerinde olması gut hastalığına bağlıdır. Sonraki haftalarda bu değer daha da yükselmesi, kreatininde de olduğu gibi, kasların aşırı yıkımı ile açıklanabilir.

Tükürük üre düzeyinin de beslenmeyle ilişkili olarak değiştiği bildirilmiştir (10). AR'nin uygulandığı ilk haftanın sonunda tükürük üre düzeyinin en yüksek olması da bunu doğrulamaktadır. Sonraki örneklerdeki değerlerin de başlangıçtakine göre yüksek olması da tükürük üresi—beslenme ilişkisini göstermektedir.

Kalsiyum ve fosfat değerlerinin de normal sınırlar içinde oluşu, (kalsiyumda 4. hafta dışında) bu iyonların çeşitli mekanizmalarca yerine konabileceğini işaretlemektedir.

## A CASE STUDY OF FASTING AS A WEIGHT REDUCTION

Müberra K.İŞİKSÖLÜĞÜ

Yüksel ÖZDEMİR

### SUMMARY

An obese man aged 52 lost 19 kg. on a fasting regimen for total of 25 days by two intervals of 5 and 2 days. The fasting regime was composed of only lemon and water. The subject consumed 6 lemons juice and water. Water intake was not restricted. The initial high rate of weight loss was decreased gradually. During the intervals of fasting, the subject consumed restricted calorie diet, but he failed to lose weight. The subject well tolerated to almost complete starvation.

Various components were measured in the blood, urine, and saliva samples at the beginning of the regimen, and it was repeated each week. Depending on samples and time, some of the components were increased, decreased or almost remained unchanged as compared to initial levels. Most of the parameters were within the normal ranges. No fatal changes were observed in the components tested.

During the fasting regimen, the subject had no suffering, and made no change in his routine daily life.

The finding of this study indicate a striking example of adaptation to fasting. Adaptation to fasting seems to depend on largely on the combinations of nutritional status before regimen, nutrient stores, economical usage of the body supply, and hereditdry background of the subiect.

### KAYNAKLAR

1. Köksal, O.: Türkiye'de Beslenme. Türkiye 1974 Beslenme—Sağlık ve Gıda Tüketim Araştırması Raporu, Ankara, 1977.
2. Güneyli, U.: Ankara—Çubuk ilçe merkezi ve köylerinde ailelerin beslenme durumlarını saptamada kullanılan değişik araştırma yöntemlerinin değerlendirilmesi. H.Ü.Sağlık Tek. Y.O. Doçentlik tezi. Ankara, 1977.
3. Baykal, S.: Ankara'nın Çubuk ilçesi ve köylerinde kırk yaş üstü nüfus grubundaki bireylerin beslenme alışkanlıkları ve sağlık durumları üzerine bir araştırma. H.Ü. Beslenme ve Diyetetik Bölümü Doçentlik tezi. Ankara, 1976.



- 4- Işıksoluğu, M.: Yükseköğrenim yapan kız öğrencilerinin beslenme durumu ve buna beslenme eğitiminin etkisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 15: 55-70, 1986.
- 5- Sencer, E.: *Beslenme ve Diyet*. İ.Ü. Tıp Fak. Yayın: 4, İstanbul, 1983.
- 6- *Besinlerin Bileşimleri*. Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını: 1, Ankara, 1985.
- 7- Baysal, A.: *Beslenme*. H.Ü. Yayınları: A/13, Ankara, 1983
- 8- Swift, R.W. and Fisher, K.H.: *Energy metabolism. Nutrition*. (Edit: Beaten, G.H and McHenry, E.W.) Vol. 1, p. 181-260. AP. New York, 1964.
- 9- Mitchell, H.: *Nutritional adaptation*. Ibid. Vol. 11, p. 351-384.
- 10- Agarwal, P.K., Agarwal, K.N., Agarwal, D.K.: *Biochemical changes in saliva of malnourished children*. *Amer. J. Clin. Nutr.*, 39:181-184, 1984.
- 11- Bauer, C.D., Ackermann, P.G., Toro, G.: *Clinical Laboratory Methods*. p.384-393, C.V.Mosby Comp, St.Louis, 1974.
- 12- Zollner, N.K. Kirsch.: *2 Ges.Exp.Med.*, 135:545, 1962.
- 13- Watson, D.: *Clin.Chim.Acta*, 5:637, 1960.
- 14- Finley, P.R. et al.: *Clin.Chem.*, 24,3: 931, 1978.
- 15- Fletcher, J.A.: *Colorimetric method for estimating serum triglycerides*. *Clin.Chim.Acta.*, 22:393, 1968.
- 16- Richterich, R.: *Clinique Theorique et pratique*. E.D. Doin, 359, 1967.
- 17- Weichselbaum, T.E.: *Amer.J.Clin.Path.*, 16:40, 1946.
- 18- Doumas, B.T. and Biggs, H.G.: *Standart Methods of Clinical Chemistry*. p.175-188, AP. New York, 1963.
- 19- Yüregir, G.: *Klinik Kimya Teknik ve Metodları*. s.68, Adana, 1968.
- 20- Yensoy, M.: *Uygulamalı Klinik Biyokimya Çalışmaları*. İ.Ü.Tıp Fak. Yayını. s.335-336, 1975.
- 21- Sarkar, B., Chauham, U.: *A new method for determining microquantities of calcium in biological materials*. *Anal. Biochem.* 20:155, 1967.
- 22- Fiske, C.H., Subbarow, Y.: *J.Biol.Chem.*, 66: 375-400, 1925.



# TEKRARLI ÖLÇÜMLERDE VARYANS ANALİZİ

Reha ALPAR \*

Levent ÖNER \*\*

## ÖZET

Bilindiği gibi, iki eş arasındaki farkın önemlilik testi, ölçümle belirtilen bir değişken yönünden bağımlı iki grubu karşılaştırmak için kullanılan bir yöntemdir.

Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ise ölçümle belirtilen bir değişken yönünden bağımlı ikiden çok grubu karşılaştırmakta kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, tekrarlı ölçümlerde varyans analizi konusu klasik varyans analizi ve Hotelling  $T^2$  yaklaşımları ile ele alınarak incelenmiş ve konu bir örnekle somutlaştırılmıştır.

## GİRİŞ

Sağlık alanında yapılan birçok çalışma, herhangi bir değişken yönünden aynı bireylerin (deneklerin) değişik zaman ya da durumdaki ölçümleri arasında fark olup olmadığının araştırılması şeklinde planlanır (1, 2). Örneğin, yüksek tansiyonu düşürmede etkili olacağı düşünülen bir ilacın etkisini görmek istediğimizde, yüksek tansiyonlu kişiler seçilerek bu kişilerin ilaç verilmeden önceki ve ilaç verildikten belli bir süre sonraki (örneğin 10, 20,... dk.) tansiyonlarının ölçülmesi ve bu ölçümler arasında fark olup olmadığının araştırılması gerekir. Diğer bir deyişle, bu tür çalışmalarda aynı denek üzerinde çalışma boyunca birden fazla ölçüm yapılır.

Benzer şekilde; örneğin, 20 kişilik bir gruptaki bireyler üzerinde, bir  $x$  bağımlı değişkeni açısından çeşitli aralıklarla A, B, C, D, ... ilaçlarının etkisinin incelenmesi de aynı bireyler üzerinde birden çok ölçümün yapıldığı durumun bir başka uygulama biçimidir.

Bu tür deney düzenlerinde her birey kendisinin kontrolüdür (3).

Deney düzenleme açısından bu tür denemelerin mantığında, bireysel farklılıklardan meydana gelecek hataların en aza indirilmesi yatmaktadır (3).

Bilindiği gibi, iki eş arasındaki farkın önemlilik testi ( $t$  test for paired groups) ölçümle belirtilen bir değişken yönünden aynı bireylerin değişik zaman ya da durumdaki iki ölçümü (ameliyattan önce—sonra, ilaç verilmeden önce—sonra,... vb.) yapıldığı durumlarda ölçüm grupları arasında fark olup olmadığını test etmekte kullanılan bir önemlilik testidir (1, 2, 4, 5).

\* Doç.Dr.H.Ü.Tıp Fakültesi Blyoistatistik Bilim Dalı

\*\* Doç.Dr.Ecz. Fakültesi

Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (analysis of variance with repeated measurements) ise bir gruptaki bireyler üzerinde ikiden çok ölçümün (ilaç verilmeden önce, 5 dk sonra, 30 dk sonra, ...) yapıldığı durumlarda ölçüm grupları arasında fark olup olmadığını test etmekte kullanılmaktadır (3, 5, 6, 7).

Bu çalışmada, tekrarlı ölçümlerde varyans analizi konusu tek ve çok değişkenli istatistiksel yöntemlerle ele alınarak incelenecek ve konu bir örnekle somutlaştırılacaktır.

### YÖNTEM

Bu tür deney ya da çalışmalarla ilgili genel gösterim Tablo 1'de verilmiştir (3, 4, 6).

TABLO-1: Genel Gösterim

Denekler	GRUPLAR (Denemeler)					Toplam	Ortalama
	1	2	.... j	....	P		
1	$x_{11}$	$x_{12}$	..	$x_{1j}$ ..	$x_{1p}$	$S_1$	$\bar{S}_1$
2	$x_{21}$	$x_{22}$	..	$x_{2j}$ ..	$x_{2p}$	$S_2$	$\bar{S}_2$
.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.
i	$x_{i1}$	$x_{i2}$	..	$x_{ij}$ ..	$x_{ip}$	$S_i$	$\bar{S}_i$
.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.
n	$x_{n1}$	$x_{n2}$	..	$x_{nj}$ ..	$x_{np}$	$S_n$	$\bar{S}_n$
Toplam	$X_1$	$X_2$	...	$X_j$ ..	$X_p$	$X$	
Ortalama	$\bar{X}_1$	$\bar{X}_2$	...	$\bar{X}_j$ ..	$\bar{X}_p$		$\bar{X}$

## A. VARYANS ANALİZİ YAKLAŞIMI

Bu tip denemelerde, toplam değişim iki kısımdan oluşur. Birinci kısım grup ortalamalarının bir fonksiyonu iken diğeri denek ortalamaları arasındaki farkın bir fonksiyonudur (8).

Kareler Toplamları :

1. Genel Kareler Toplamı (GnKT) :

$$\begin{aligned} \text{GnKT} &= \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^p (x_{ij} - \bar{X})^2 \\ &= \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^p x_{ij}^2 - \frac{\left( \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^p x_{ij} \right)^2}{n \cdot p} \end{aligned} \quad \text{..... (1)}$$

1 nolu eşitlikteki  $\left( \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^p x_{ij} \right)^2 / n \cdot p$  ifadesine düzeltme terimi (DT) de denir.

2. Gruplar (Denemeler) Arası Kareler Toplamı (GAKT) :

$$\begin{aligned} \text{GAKT} &= \sum_{j=1}^p n_j (\bar{X}_j - \bar{X})^2 \\ &= \frac{1}{n} \cdot \sum_{j=1}^p n_j^2 - \text{DT} \end{aligned} \quad \text{..... (2)}$$

3. Denekler Arası Kareler Toplamı (DAKT) :

$$\begin{aligned} \text{DAKT} &= \sum_{i=1}^n p_i (\bar{S}_i - \bar{X})^2 \\ &= \frac{1}{p} \cdot \sum_{i=1}^n p_i^2 - \text{DT} \end{aligned} \quad \text{..... (3)}$$

4. Hata Kareler Toplamı (HKT) :

$$\text{HKT} = \text{GnKT} - (\text{GAKT} + \text{DAKT}) \quad \text{..... (4)}$$

Serbestlik Dereceleri

P ; Grup (deneme) sayısı

n ; Denek sayısı

olmak üzere,

1. Genel Serbestlik derecesi (GnSD) – n.p-1 .....(5)
2. Gruplar Arası Serbestlik Derecesi (GASD) – p-1 .....(6)
3. Denekler Arası Serbestlik Derecesi (DASD) – n-1 .....(7)
4. Nata Serbestlik Derecesi (HSD) – (n-1) (p-1) .....(8)

F Değerleri

$$1. \text{ Gruplar Arası için } F = \frac{\text{GAKT/GASD}}{\text{HKT/HSD}} = \frac{\text{GAKO}}{\text{HKO}} \dots\dots\dots(9)$$

$$2. \text{ Denekler Arası için } F = \frac{\text{DAKT/DASD}}{\text{HKT/HSD}} = \frac{\text{DAKO}}{\text{HKO}} \dots\dots\dots(10)$$

ile bulunur.

Sonuçta, grupların birbirinden farklı olup olmadığı eşitlik 9 ile bulunan F hesap değeri ile (p-1) ve (n-1) (p-1) serbestlik dereceli F tablo değerinin karşılaştırılması ile yapılır.

Grupların farklı bulunması durumunda ikişerli karşılaştırmalar : Tukey, Scheffe vb. testlerle yapılabilir.

Bu amaçla 1, 8 ve 9 nolu kaynaklardan yararlanılabilir.

### B. HOTELLİNG T<sup>2</sup> YAKLAŞIMI

H<sub>0</sub> ve H<sub>1</sub> Hipotezleri

H<sub>0</sub> ve H<sub>1</sub> hipotezlerini vektör boyutunda çeşitli şekillerde kurmak mümkündür. Örneğin, "ardarda gelen grupların arasındaki farkın önemsiz olduğu" hipotezi test edilecekse,

$$H_0 : \begin{bmatrix} \mu_1 - \mu_2 \\ \mu_2 - \mu_3 \\ \vdots \\ \mu_{n-1} - \mu_p \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{bmatrix} \quad H_1 : \begin{bmatrix} \mu_1 - \mu_2 \\ \mu_2 - \mu_3 \\ \vdots \\ \mu_{n-1} - \mu_p \end{bmatrix} \neq \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{bmatrix} \dots\dots(11)$$

Şeklinde olacaktır. Gruplar arası farklılıklar başlangıç değerlerine göre test edilecekse  $H_0$  hipotezi, eşitlik 12'de verildiği gibi kurulacaktır.

$$H_0 : \begin{bmatrix} \mu_1 - \mu_2 \\ \mu_2 - \mu_3 \\ \vdots \\ \mu_1 - \mu_p \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{bmatrix}$$

$T^2$  İstatistiği

$T^2$  istatistiği iki farklı yaklaşımla hesaplanabilmektedir.

1. Yaklaşım :

$$T^2 = n \bar{y}' S_y y \dots\dots\dots(13)$$

Burada,

$y'$ : Kurulan  $H_0$  hipotezine göre,  $p-1$  boyutlu grup ortalamaları arasındaki fark vektörüdür. Örneği eşitlik 11'deki  $H_0$  hipotezine göre  $\bar{y}'$  vektörü;

$$\bar{y}' = [\bar{y}_1, \bar{y}_2, \dots, \bar{y}_{p-1}] = [\bar{x}_1 - \bar{x}_2, \bar{x}_2 - \bar{x}_3, \dots, \bar{x}_{p-1} - \bar{x}_p] \quad (14)$$

olarak yazılacaktır.

$S_y$  : Kurulan  $H_0$  hipotezine göre, grupların farklarından elde edilen fark Varyans – Kovaryans matrisidir.

2. Yaklaşım :

$$T^2 = n \bar{x}' C' (C S C')^{-1} C \bar{x} \dots\dots\dots(15)$$

Burada,

$\bar{x}'$  ; Grup ortalamaları vektörüdür.

$$\bar{x}' = [\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_p] \dots\dots\dots(16)$$

C ; Kurulan hipoteze uyan  $(p-1) \times p$  boyutlu kontrast katsayıları matrisi. Örneğin, ardarda gelen grup değerleri arasında fark olup olmadığını test etmek için kurulan  $H_0$  hipotez vektörü (eşitlik11) için C matrisi aşağıdaki gibi olacaktır.

$$C = \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & \dots & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 1 & -1 \end{bmatrix} \dots \dots \dots (17)$$

Eşitlik 12 için ise,

$$C = \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 & \dots & 0 \\ 1 & 0 & -1 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 1 & 0 & 0 & \dots & -1 \end{bmatrix} \dots \dots \dots (18)$$

şeklinde oluşturulacaktır.

S : Gözlemlere ilişkin  $p$  boyutlu varyans – kovaryans matrisidir.

F İstatistiği

$$F = \frac{n - p - 1}{(n - 1)(p - 1)} \dots \dots \dots (19)$$

ile verilir. Bulunan F hesap değeri, seçilen yanılma düzeyinde soldan sağa  $p-1$ , yukarıdan aşağıya  $n - p - 1$  serbestlik dereceli F tablo değeri ile karşılaştırılır.

Gruplar arası farkın önemli bulunması durumunda farklılık yaratan grupların bulunması, oluşturulacak güven aralıkları yardımıyla yapılır. Bulunacak güven aralıklarının sıfır'ı kapsamaması durumunda ; karşılaştırılan iki grup arasında fark olmadığı söylenir.



b : Toplamı sıfır olacak şekilde oluşturulan kontrast katsayıları vektörü olmak üzere bu aralık

$$b' x = \sqrt{\frac{1}{n} b' S b} \cdot T (\alpha; p-1, n-p+1) \ll b' \mu \ll$$

$$b' \bar{x} + \sqrt{\frac{1}{n} b' S b} \cdot T (\alpha; p-1, n-p+1)$$

ile verilir.

Örnek Uygulama : Aynı etken maddeyi içeren üç farklı farmasötik dozaj şekli sekiz gönüllüye uygulanmış ve eğri altı alanlar Tablo 2'de görüldüğü gibi hesaplanmıştır. Biyoyararlanım yönünden dozaj şekilleri arasında fark var mıdır ?

Tablo-2: Üç Ayrı Dozaj Şekline İlişkin Eğri Altı Alanları

Denek No:	Dozaj Şekli			TOPLAM
	I	II	III	
1	261	162	232	655
2	237	194	216	647
3	239	182	193	614
4	233	184	208	625
5	214	164	197	575
6	212	170	235	617
7	221	152	224	597
8	224	150	230	604
X	230.125	169.750	216.875	
S. Sapma	16.020	15.765	16.146	

Varyans Analizi Yaklaşımıyla Çözüm

Yapılacak hesaplamalar sonrasında varyans analizi tablosu aşağıdaki gibi oluşturulur (Tablo 3).

Tablo-3: Varyans Analizi Tablosu

Varyasyon Kaynağı	Kareler Toplamı	Serbestlik Derecesi	Kareler Ortalaması	F Değeri
Genel	21471.9	23	—	
Gruplar A.	16110.6	2	8055.30	29.85
Denekler A.	1583.2	7	266.17	
Hata	3778.1	14	269.86	

Gruplar arasında ilişkin F değeri (29.85),  $p = 0.05$  yanılma düzeyindeki 2;14 serbestlik dereceli F tablo değerinden (3.74) büyük olduğu için biyoyararlanım açısından üç farklı dozaj şekli arasında fark olduğu söylenir. Gruplar arasında fark bulunduğu için ikili karşılaştırmalar yapıldığında I ile III. grubun farksız diğer grupların farklı olduğu bulunur.

#### Hotelling $T^2$ Yaklaşımıyla Çözüm

$H_0$  hipotezi eşitlik 11'deki gibi kurulursa, eşitlik 15'de ;

$$\bar{X} = \begin{bmatrix} 230.125 & 169.750 & 216.875 \end{bmatrix}$$

$$C = \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 \\ 0 & 1 & -1 \end{bmatrix} \quad S = \begin{bmatrix} 256.6650 & 64.0358 & 10.0179 \\ 64.0358 & 248.5360 & 117.7500 \\ 10.0179 & 10.0179 & 260.6830 \end{bmatrix}$$

$$CSC' = \begin{bmatrix} 377.129 & -312.268 \\ 312.268 & 744.719 \end{bmatrix} \quad (CSC')^{-1} = \begin{bmatrix} 0.0041 & 0.0017 \\ 0.0017 & 0.0021 \end{bmatrix}$$

olarak bulunur. Sonuçta  $T^2 = 79.4808$  ve eşitlik 19'dan  $F = 34.0632$  elde edilir. Hesapla bulunan F değeri (34.0632),  $p = 0.05$  için 2;6 serbestlik derecesindeki Tablo F değerinden (5.14) büyük olduğu için gruplar arasındaki farkın önemli olduğu sonucuna varılır.

$T^2$  'yi elde etmek için eşitlik 13'den yararlanılıyorsa,  $H_0$  hipotezi eşitlikteki gibi kurulduğu için ardışık gruplara ilişkin fark dizisi ;

I - II : 99 43 57 49 50 42 69 74  
II - III : -70 -22 -11 -24 -33 -65 -72 -80 olur. Sonuçta yukarıdaki fark

dizisine ilişkin  $p-1$  boyutlu varyans – kovaryans matrisinin inversi  $(S_{\bar{y}1})^{-1}$  ile (CSC)  $^{-1}$  'in aynı olduğu görülecek ve sonuçlar değişmeyecektir.

Grupların İkişer İkişer Karşılaştırılması ;

Gruplar arası fark önemli bulunduğu için ardışık grupların hangisinin önemlilik yarattığını araştırmak gerekecektir. Bu amaçla, örneğin, dozaj şekli I ile II'yi karşılaştıracak olursak, eşitlik 20'de  $b' = \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 \end{bmatrix}$  olarak yazılırken, dozaj şekli II ile dozaj şekli III için  $b' = \begin{bmatrix} 0 & 1 & -1 \end{bmatrix}$  olacaktır.

$T(\alpha; p-1, n-p+1)$  ise,  $p = 0.05$  için eşitlik 19 yardımıyla

$$5.14 = \frac{6}{14} \cdot T^2 \text{ yazılır ve } T(0.05; 2, 6) = 3.463 \text{ bulunur.}$$

Sonuçta güven aralıkları eşitlik 20 yardımıyla ;

$$\begin{array}{l} 36.5983 \quad \ll \mu_I - \mu_{II} \quad \ll 84.1517 \\ -80.5371 \quad \ll \mu_{II} - \mu_{III} \quad \ll -13.7129 \end{array}$$

olarak elde edilir. Güven aralıkları aynı işarete sahip olduğu, diğer bir deyişle de sıfır'ı kapsamadığı için her iki ardışık grup arasında da fark olduğu yorumu yapılır.

## ANALYSIS OF VARIANCE WITH REPEATED MEASUREMENTS

Reha ALPAR

Levent ÖNER

### SUMMARY

As it's known  $t$ -test for paired groups is used for comparing two dependent groups. However, analysis of variance with repeated measurements is used for comparing more than two dependent groups.

In this article, analysis of variance with repeated measurements is examined with classical analysis of variance and Hotelling's  $T^2$  methods. At the same time, it is given an example on this subject.

KAYNAKLAR

1. Kutsal, A., Muluk, Z. Uygulamalı Temel İstatistik, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 1975.
2. Sümbüloğlu, K., Sümbüloğlu, V., Biyoistatistik, Ankara, Çağ Matbaası, 1987.
3. Winer, B.J., Statistical Principles in experimental Design, New York, McGraw-Hill Book Company, 1971.
4. Huntsberger, D.V., Billingsley, P., Elements of Statistical Inference, Boston, Allyn and Bacon, Inc., 1974.
5. Garrett, H.E., Statistics in psycholog and Education, New York, David McKay Company Inc, 1962.
6. Morrison, F.D., Multivariate Statistical Methods, Tokyo, McGraw-Hill Kogakusha, Ltd., 1976.
7. Wilkinson, L., SYSTAT: The System for Statistics. Evanston, IL: SYSTAT, Inc., 1987.
8. Cohen, L., Holliday, M., Statistics for Social Scientists, London, Harper-Row Ltd., 1982.
9. Hicks, Charles R. Deney Düzenlemede İstatistiksel Yöntemler. Çev.: Zehra Muluk ve Diğerleri, Ankara, Akademi Matbaası.

# ANNE SÜTÜ AĞIR METAL İÇERİĞİ VE BEBEK AÇISINDAN TOKSİKOLOJİK ÖNEMİ

Şahan SAYGI \*

## ÖZET

Vücut gelişiminin en hızlı olduğu bir dönemde bebeğin tek besin kaynağı anne sütü veya terkibi anne sütüne benzetilmiş bebek mamalarıdır. Bebek gelişimi için esansiyel olan eser elementlerin yeterli miktarlarda alınmasının yanında, arsenik (As), kadmiyum (Cd), kurşun (Pb) ve cıva (Hg) gibi toksik metallerin anne sütü veya müstahzarlar ile bebeğe geçmemesi gerekir. Bu nedenle toksik metallere maruz kalma riski yüksek olan yerlerde yaşayan hamileler ile emzikli kadınların kan ve süt numunelerinde periyodik olarak toksik metal seviyelerinin izlenmesi gerekir.

## GİRİŞ

Yeni doğan bir bebeğin vücut ağırlığı 4-6 ay içerisinde iki katına, bir yıl sonunda ise üç katına ulaşır. Böyle hızlı gelişim içerisinde olan bebeğin gerekli besinleri dengeli bir şekilde alması son derece önem taşır. Genelde bebeğin bu evrede tek besin kaynağı anne sütü veya anne sütüne benzetilmeye çalışılmış olan müstahzarlardır. Bu her iki besin kaynağının içerisinde bulunan demir, çinko, iyot, bakır, mangan, flor, molibden, krom ve selenyum gibi eser elementler bebek gelişiminde son derece önemli rol oynarlar (1-4).

Sanayi ve endüstrinin gelişmesi, metropolitan yerleşim merkezlerinin çoğalması sonucu, hava, toprak ve suyun pestisit ve herbisitler (5), toksik metaller, gazlar ve organik sanayi artıkları (6) ile kirlenmesine neden olmuştur. Besin zinciri, su ve hava yolu ile bu zararlı maddeler hamile veya emzikli kadınlara, buradan da plasenta veya anne sütü ile bebeğe geçmektedir. Günümüzde metallerin meme sekresyonu ile atılımının mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, süt proteinlerine bağlanarak anne sütü ile çocuğa geçtiği kabul edilmektedir (7). Vücut gelişimi için gerekli olmayan bu maddelerin anneye olduğu kadar bebek üzerine de toksik etkileri vardır. Anne adayları hamileliği boyunca toksik maddelere, özellikle esansiyel olmayan ağır metallere maruz kalmış ise, bu metallerin plasenta yolu ile fötüs'e geçmesi ve orada akümüle olması sözkonusudur. Buna ilave olarak bebeğin anne sütü ile bu metallere maruz kalması, metal konsantrasyonunu daha da artıracağından, toksik etkilerin daha belirgin şekilde ortaya çıkmasına neden olur.

\* Yard.Doç.Dr. GATA Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Bu makalede, anne sütüne geçtiği saptanan ve bebek sağlığı açısından son derece zararlı toksik arsenik, kadmiyum, kurşun ve civa'dan bahsedilecektir.

### ARSENİK :

Arsenik bileşik bileşikleri arseniğin üç veya beş değerli olmasına bağlı olarak değişen derecelerde toksik etki gösterirler. Genelde trivalent (3 değerli) arsenik bileşiklerinin oldukça toksik, pentavalent (5 değerli) arsenik bileşiklerinin ise enzim aktiviteleri üzerine daha az toksik etkili olduğu bilinmektedir. Arsenik mitokondrial enzimler üzerine etkili oluşu nedeniyle doku hücre solunumunu engeller. Bunu iki şekilde yapar; 1.Oksidatif fosforilasyon esnasında fosfat ile yarışarak, 2.NAD'nın redüksiyonunu inhibe ederek. Arsenik, kardiyovasküler, gastrointestinal, hematopoietik sistem üzerine toksik etkir. Kronik maruziyet özellikle karaciğer ve periferel vasküler doku harabiyeti yapar. Arseniğin karsinojenik etkileri de vardır (8).

Normal insan sütünde bulunabilecek ortalama arsenik seviyesi henüz tesbit edilmiş değildir. Ancak Finlandiya'da yapılan bir çalışmada arsenik seviyesi 10 ppb (milyarda bir kısım)'nın altında, İskoçya'daki ölçümlerde ise sütün kuru ağırlığı üzerinden 4 ppb bulunmuştur (9). Anne sütü yerine geçmek üzere hazırlanmış preparatlarda bu değerlerin daha yüksek olduğu görülmektedir. Şili'nin tabii olarak arsenik yönünden kontamine olan yörelerindeki anne sütlerinde ise  $216 \pm 23$  ppb As bulunduğu belirtilmektedir (10).

### KADMIYUM :

Sanayide çeşitli amaçlarla yaygın kullanılan bir metal olması nedeniyle, hava, su ve toprak kirlenmesine neden olur. Buna bağlı olarak et, balık, meyve ve hububatın kadmiyum içeriği çevre kirlenmesinin derecesine göre artışlar gösterir. Özellikle hayvan karaciğeri ve böbrekleri ile kabuklu deniz ürünlerinde kadmiyum konsantrasyonu yüksektir. Kronik kadmiyum maruziyeti sonucu kronik obstrüktif pulmoner hastalıklar, amfizem ve kronik renal tübüler hastalıklar ortaya çıkar. Ayrıca kardiyovasküler ve iskelet sistemi üzerine de toksik etkileri görülür (8).

Kadmiyumun anne sütündeki seviyesi ile ilgili çok az yayın vardır. Amerika B.D. Cincinnati kentinde yapılan bir çalışmada 22 süt numunesi incelenmiş ve ortalama Cd konsantrasyonu 19 ppb bulunmuştur. Federal Almanya'da yapılan bir çalışmada da ortalama Cd seviyesi 10 ppb'den düşük ölçülmüştür. Ancak kadmiyum seviyesinin laktasyonun ilk üç gününde yüksek olduğu, zamanla ilk bulunan değerlerin yarısına doğru düştüğü belirtilmektedir (11). Kadmiyumun kolayca böbrekler üzerinde akümüle olabilir olması nedeniyle süt, idrar, kan gibi vücut sıvılarında düşük seviyelerde ölçülmesi doğaldır.

## KURŞUN

Çevrede ve tüm biyolojik sistemler içerisinde yaygın olarak bulunan bir metaldir. İnsanlar açısından kurşuna maruziyet genelde hava, içme suları, besin zinciri ve çalışma koşulları kanalı ile olur. Yetişkinlerin yüksek dozda kurşuna maruz kalmaları sonucu periferik nöropati ve/veya kronik nöropatlere neden olur. Merkezi sinir sistemi, kan, gastrointestinal ve üreme sistemleri de kurşunun toksik etki gösterdiği hedef organ ve dokulardır (8).

Metaller içerisinde en fazla süt konsantrasyonu araştırılan kurşundur. Kurşunun anne sütü içindeki konsantrasyonu süt müstahzarlarından dalma düşüktür (12). 1976 yılında Lamm ve Rosen tarafından yapılan bir çalışmada müstahzarlarla beslenen bebeklerin kan kurşun seviyesi, anne sütü ile beslenenlerinkinden yüksek bulunmuştur (13). Japonya'da anne sütü ile beslenen çocuklarda, yüksek kurşun seviyesine bağlı olarak kurşunun toksik etkileri saptanmıştır. ABD'nin çeşitli şehirlerinden alınan anne sütü örneklerinde bulunan kurşun değerleri 26-58 ppb arasında saptanmıştır (14). İsveç'te yapılan benzer çalışmada bulunan değerler ise yaklaşık 2 ppb'dir (12).

Endüstrinin ve trafiğin yoğunluk derecesine göre kan ve anne sütü kurşun değerlerinde yükselme görülmektedir. Anne sütü ile geçen kurşun miktarının yüksek olması bebek ölümlerine neden olabilmektedir. Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada, doğuma 7 hafta kalana kadar kurşun akülü imalinde çalışan bir kadının kan kurşun seviyesi doğum yaptığı zaman 33 ug/100 ml'ye kadar yükselmiş, 2 aylık laktasyon periyodunda süt kurşun seviyesi 19-63 ppb'ye kadar çıkmıştır. Ancak 4 ila 7 aylık dönemde 4-14 ppb'ye kadar düşebilmiştir. Normal bireylerdeki kan kurşun seviyesi (9,9 ug/100 ml) ile karşılaştırılacak olursa, çalışma koşuluna bağlı olarak bu annedeki kan kurşun seviyesinin ne derece yüksek olduğu ortadadır (11).

## CİVA :

Civanın toksikoloji yönünden önemli üç kimyasal şekli mevcuttur. Bunlar; elementel, inorganik ve organik civa bileşikleridir. Çevre ve biyolojik sistem içerisinde bulunan civanın kaynakları, doğa veya endüstriyel kökenli olabilir. Civa, mikrozom ve mitokondrilerdeki çeşitli enzimlere bağlanarak non-spesifik hücre yaralanma ve ölümlerine neden olur. Civa sülfidril grubu içeren enzimler üzerine özellikle afinite gösterir. Kronik civa buharlarına maruz kalmanın sonucunda MSS'yi büyük zarar görür. Ayrıca böbrek harabiyeti de civanın en belirgin toksik etkileri arasındadır (8).

Genelde anne sütü civa seviyesi kurşun ve kadmiyum değerlerinden düşüktür. İsveç'te yapılan bir çalışmada anne sütü civa seviyesi 0.8 ppb olarak saptanmış, inek sütü ile mukayese edildiğinde ise, inek sütü civa seviyesi insanınkinden

daha yüksek bulunmuştur (11). Civa seviyesi en yüksek bulunan bireyin diyet yönünden balık ağırlıklı besinler tükettiği saptanmış, total civa konsantrasyonunun % 20 sini de oldukça toksik metil civa bileşiğinin oluşturduğu görülmüştür. ABD' de 0.9 ppb, Japonya'da 3.6 ppb anne sütü civa seviyeleri saptanmıştır. Genelde besin maddesi olarak balık tüketenlerin süt civa seviyesinin balık yemeyenlere kıyasla iki katı fazla bulunduğu saptanmıştır (15). 1972 yılında metil civa içeren fungusit ile muamele edilmiş buğday unundan ekme yapılarak yenmesi sonucu zehirlenen Irak'lı annelerin sütünde 200 ppb civa ölçülmüştür (16).

Anne sütü ile yeni doğan bebek kan civa seviyeleri arasında önemli korelasyon vardır. Bu ilişkiye bağlı olarak pek çok bebek zehirlenme vakaları belirtilmiştir (17).

## SONUÇ

Sanayileşmiş ve saniyeleşme sürecindeki ülkelerin yarattığı çevre kirliliği problemleri bütün dünya ülkelerini yakından ilgilendirmektedir. Özellikle sanayileşme sürecindeki ülkelerde çevre kirlenmelerine karşı etkin önlemlerin alınmaması doğal dengenin bozulmasına, insan sağlığının olumsuz yönde etkilenmesine neden olmaktadır. Bu nedenle çevre kirlenmesine karşı kamuoyunun bilinçlendirilmesi, hızlı kentleşme ve sanayileşmenin insan ve doğa açısından ortaya çıkardığı olumsuz etkilerin zamanında saptanması gerekir. Bu şekilde kirlenme kaynaklarına karşı sağlığı tehdit edici boyutlara ulaşmadan etkin önlemler almak mümkün olur. Türkiye'nin coğrafi bölgelerinin farklılığı, sanayileşme ve kentleşmenin belirli kesimlerde yoğunlaşmış olması nedeniyle, seçilecek pilot bölgelerde hava, toprak ve su kirlenmesinin seviyeleri rutin olarak izlenmelidir. Bunun yanısıra biyolojik kirlenmenin göstergesi olan kan, idrar ve anne sütü örneklerinin toksikolojik önemi olan metal ve organik bileşikler yönünden analizinin yapılması ve yıllara göre izlenmesi gerekir. Yarının kuşağını oluşturacak bebek ve çocukların ister anne sütü ve ister diğer besin kaynakları ile sağlıklı, dengeli, bilinçli büyütülmeleri çevre kirliliğine karşı duyarlı olmakla mümkündür.



## HUMAN MILK HEAVY METAL CONTENTS AND TOXICOLOGICAL IMPORTANCE IN INFANTS

Şahan SAYGI

### SUMMARY

Human milk or formulas are the main food sources for the newborn babies and infants. During the rapid body development of an infant, so many essential elements have to be provided to him/her via breast milk or formulas. In the meantime infant should be prevented from the toxic metal exposures such as arsenic, cadmium, lead, mercury which may present in breast milk or formulas. For this reason, heavy metal contents have to be measured periodically in human blood and milk samples taken from the pregnant or nursing mothers who are probably exposed to the heavy metals.

### KAYNAKLAR

1. Picciano, M.F.: Trace elements in human milk and infant formulas. Nestle Nutr. Workshop Ser. 8, (Trace Elem. Nutr. Child), 157-74, 1985.
2. Casey, C.E., Howell, R.R., Lönnerdal, B., Moser, P.B., Picciano, M.F., Rumball, S.V.: Principles of trace element analysis and notes on some important elements. Hum. Lactation (Proc. Symp. Methods Hum. Lactation) 1984, (Pub. 1985), 223-36.
3. Kayakırlmaz, K., Köksal, O.: Emzikli kadınların beslenme durumları-II: Anne sütünün miktarı ve bileşimi ve bebeğin büyüme durumu. Doğa Tıp ve Ecz. D. 10 (3), 299-317, 1986.
4. Kayakırlmaz, K., Özgüneş, H., Köksal, O., Bağcı, T., Duru, S.: Nutritional status of lactating mothers-IV: Manganese content of breast milk and maternal diet. Acta Reprod. Turc. 9 (1-2), 11-21, 1987.
5. Karakaya, A.E.: The relationship between DDT and BHC levels in human adipose tissue and milk in an environmental biomonitoring study. Gazi Ecz. Fak. D. 4 (2), 69-73, 1987.
6. Clemente, G.F., Ingrao, G.: The concentration of some trace elements in human milk from Italy. The Science of the Total Environment, 24, 255-65, 1982.
7. Jugo, S.: Metabolism of toxic heavy metals in growing organisms: A review. Environ. Res. 13, 36, 1977.

8. Goyer, R.A.: Toxic effects of metals (In Casarett and Doull's Toxicology. Ed. Klaassen, C.D., Amdur, M.O., Doull, J.). pp 582-636 Macmillan Pub. Co., New York, 1986.
9. Raie, R.M., Smith, H.: Trace element deficiency and cot deaths. *Med. Sci. Law.* 21, 41, 1981.
10. Zaldivar, R., Ghai, G.: Clinical epidemiological studies on endemic chronic arsenic poisoning in children and adults, including observations on children with high- and low- intake of dietary arsenic. *Zbl. Bakt. Hyg. I.Abt. Orig.* 170, 409, 1980.
11. Jensen, A.A.: Chemical contaminants in human milk. *Residue Reviews.* 89, 1-128, 1983.
12. Larsson, B., Storch, S.A., Hagman, U., Hofvander, Y.: WHO collaborative breast feeding study, II. Levels of lead and cadmium in Swedish human milk. *Acta Paediatr. Scand.* 70, 281, 1981.
13. Lamm, S.H., Rosen, J.F.: Blood lead concentrations among formula-fed and breast-fed infants. *Amer. J. Epidemiol.* 104, 312, 1976.
14. Dillon, H.K., Wilson, D.J., Schaffner, W.: Lead concentrations in human milk. *Amer. J. Dis. Child.* 128, 491, 1974.
15. Pitkin, R.M., Bahns, J.A., Filer, L.J., Reynolds, W.A.: Mercury in human maternal cord blood, placenta, and milk. *Exp. Biol. Med.* 151, 565, 1976.
16. Bakir, F., Damluji, S.F., Amin-Zaki, L., Murtadha, M., Khalidi, A., Ak-Rawi, N.Y., Tikriti, S., Dhamir, H.I., Clarkson, T.W., Smith, J.C., Doherty, R.A.: Methylmercury poisoning in Iraq. *Science*, 181, 230, 1973.
17. Amin-Zaki, L., El Hassani, S., Majeed, M.A., Clarkson, T.W., Doherty, R.A., Greenwood, M.R., Giovanoli-Jakubczak, T.: Perinatal methylmercury poisoning in Iraq. *Amer. J. Dis. Child.* 130, 1070, 1976.

# OKUL ÖNCESİ ÇOCUKLARDA DİYET ve SERUM DEMİR DÜZEYLERİ

Kadriye KAYAKIRILMAZ \*\*\*

## ÖZET

Okul öncesi çocuklarda diyet ile tüketilen demir miktarı ile serum Fe konsantrasyonlarını tayin etmek ve diyetin, serum Fe konsantrasyonlarına etkilerini incelemek amacıyla bu araştırma gerçekleştirilmiştir. Yaş sindirim wet-digestion) metodu uygulanarak 2-6 yaşları arasındaki 35 çocuğun diyet ve serum Fe konsantrasyonları, atomik absorpsiyon spektrofotometrik yöntemi ile tayin edilmiştir. Diyet ile tüketilen ortalama ( $\pm$  Standart sapma) Fe miktarı  $8,8 \pm 2,2$  mg/gün (5,1 - 14,6 mg/gün) olmuştur. Ortalama serum Fe konsantrasyonu  $98 \pm 25$  ug / 100 ml (60-150 ug/100 ml) olarak bulunmuştur. Serum Fe konsantrasyonu 100 ml'de 50 mikrogramın altında olan çocuğa rastlanmamıştır. Diyetin Fe, Zn, Mg ve Mn düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyonlar bulunmuştur:  $r_{Fe - Mg} = 0,523$ ,  $r_{Fe - Mn} = 0,347$ ,  $r_{Fe - Zn} = 0,567$   $n = 35$ ,  $p < 0,05$ ). Diyet ve serum ortalama Fe konsantrasyonları literatür bulgularına uygunluk göstermiştir. Diyet ve serum Fe düzeylerine cinsiyetin etkisi olmamıştır. Diyet ile serum Fe konsantrasyonları arasında anlamlı ilişkiler saptanamamıştır.

## GİRİŞ

Yetersiz ve dengesiz beslenme sağlık sorunlarının artmasının nedenleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. Sürekli büyüme ve gelişme süreci içinde olan okul öncesi çağıdaki çocuklar, beslenme yetersizliğinden en çok zarar gören kesimi oluşturmaktadır. Türkiye'de bu çocuklar arasında en sık görülen beslenme sorunları, fizik, fizyolojik ve mental gelişimi etkileyen protein enerji malnutrisyonu, raşitizm ve anemidir. Daha az sıklıkla görülen beslenme sorunları; avitaminozlar, basit guvatr ve diş çürükleridir.

Beslenme yetersizliğine bağlı kansızlık (anemi) durumu Türkiye'de en yaygın görülen bir halk sağlığı sorunudur. Türkiye'de bebek ve okul öncesi çocuklar arasında yaklaşık % 33 oranında hafif ve orta derecede ve % 17 oranında ciddi düzeyde kansızlık belirtisi bulunduğu saptanmıştır (1, 2). Türkiye'de görülen kansızlık sorununun çok büyük bir bölümü demir yetersizliği ile ilişkilidir. Gereksinmeleri karşılamayan demir tüketimi durumunda kansızlık yanında daha başka sağlık sorunları da oluşmaktadır. Serum demirinin normal değerleri 80-180  $\mu$ g/dl iken demir yetersizliği anemisinde 50  $\mu$ g'ın altına inmektedir. Bazı kaynaklara göre serum demirinin normal konsantrasyonu 100 ml de 50 ile 150  $\mu$ g arasında değişmektedir (3).

\*\*\* Doç.Dr.H.Ü.Sağlık Teknolojisi Yüksek Okulu Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Demir, vücudun önemli minerallerinden biridir. İnsan vücudundaki demirin yaklaşık % 70' i hemoglobinde % 25 i hemosiderin, ferritin, transferrin bileşiminde, % 4 ü miyoglobinde ve % 1 i çeşitli enzimlerin (mitokondriyal ve mikrozomal sitokromlar, katalaz, akonitoz, sitokrom oksidaz, peroksidaz gibi) içinde yer alır (2, 4). Oksijenin hücrelere ve hücre içi organellere taşınmasında görev alır. Demir yetersizliğinde; kansızlık, zihinsel çalışmalarda konsantrasyon olamama, iştahsızlık, gastrointestinal sistemde fonksiyon bozuklukları, nükleik asit sentezinde bozukluklar, kas çalışma gücünde azalma, ruhsal sıkıntılar ve enfeksiyonlara yakalanma riskinde artış olmaktadır (2).

Diyet demirinin yaklaşık % 10'u emilmektedir. Demir emiliminin ayarlanmasında vücut demir depolarının durumu ile kemik iliğinin faaliyet derecesi etkili olmaktadır. Ayrıca diyetin de iyonik Fe emilimini artırıcı ( C vitamini, cistein, protein) ve azaltıcı ( fosfatlar, fitatlar) etkileri bulunmaktadır. Demir emilimi üzerinde diyetlerdeki hayvansal kaynaklı gıdalardan sağlanan kalori oranının büyük etkisi olduğu öne sürülmektedir (5, 6).

#### AMAÇ

Bu araştırmanın amacı, okul öncesi çağıdaki çocukların diyet ile tükettikleri demir miktarını saptamak ve diyetin demir düzeyleri ile serum Fe konsantrasyonları arasındaki ilişkileri incelemek olmuştur.

#### GEREÇ ve YÖNTEM

a. Çocuklar : Mayıs 1987 – Ağustos 1987 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesi sağlam çocuk bölümüne gelen ve anne sütünden kesilmiş olan 2–6 yaşları arasındaki 35 gönüllü çocuk araştırma kapsamına alınmıştır.

b. Besin örnekleri : Araştırma süresince çocukların tükettiği besin maddelerinin miktarları, birbirini izleyen üç gün süreyle, tartı yöntemi ile saptanmıştır (3,7). Besinlerden kompozit hazırlanarak analizi daha önce açıkladığımız şekilde yapılmıştır (7).

c. Kan örnekleri : Sabahları saat 8.00 – 10.00 arasında aç karnına alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serumu ayrıldıktan sonra % 20'lik TCA ile çöktürülmüş ve supernatantta Fe analizi yapılmıştır (3). Bütün örneklerdeki Fe analizi, atomik absorpsiyon spektrofotometrik yöntem ile yapılmıştır (Perkin Elmer Model 103). Standart olarak; NBS bovin liver standart material 1577 (National Bureau of Standards washington DC kullanılmıştır. Dört analiz sonucu 277 ug Fe/gr (kuru ağırlık) bulunmuştur (Garanti edilen değer 270 ± 10 ug /gr).

İstatistiksel değerlendirme:

Diyet ve serum Fe konsantrasyonları arasındaki ilişkiler regresyon analizi yapılarak bulunmuştur. Cinsiyetin diyet ve serum Fe düzeylerine etkisi t–testi ile vücut ağırlığının, diyet ve serum Fe konsantrasyonlarına etkisi Mannwhithey U–testi ile test edilmiştir (9).

## BULGULAR VE TARTIŞMA

Çocuklar, günde ( $\pm$  standart sapma)  $8,8 \pm 2,2$  mg Fe tüketmişlerdir (Tablo 1). Aynı tabloda görüldüğü gibi çocukların Fe tüketimine, cinsiyetin, istatistiksel düzeyde bir etkisi görülmemiştir ( $p > 0.05$ ).

TABLO:1— 2–6 Yaş Grubu Çocukların Günlük Fe Tüketim Düzeyleri (mg/gün)

Cinsiyet	Fe Miktarı (mg / gün)					
	n	X	SS	Dağılım Aralığı		
Kız	18	8,6*	2,4	5,1	—	14,6
Erkek	17	9,0*	2,0	6,0	—	14,6
TOPLAM	35	8,8	2,2	5,1	—	14,6

n: Analiz edilen örnek sayısı,

X: Aritmetik Ortalama,

SS: Standart Sapma,

(\*):  $p > 0,05$

Araştırma grubumuzun tüketmiş olduğu Fe miktarı, Hambidge ve arkadaşlarının (10), 33–90 aylık, Amerikalı çocuklar için saptadıkları 8,2–9,4 mg ile Krebs ve arkadaşlarının (11), aynı ülkede, sosyo–ekonomik düzeyi düşük ailelerin 2–6 yaş grubu çocukları için bildirdikleri 8,8 mg'a çok yakın, Laokar ve arkadaşları (12), yine Amerikalı 3–4 yaş grubu çocuklar için buldukları 9,8–10,2 mg'dan düşük, Karzağaoğlu'nun (13), Ankara'da 2,6 yaş grubundaki Türk çocukları için saptadığı 5,9–6,8 mg'dan oldukça yüksek değerlerdir. Son araştırmacının bulguları ile bu araştırmamızın bulguları arasındaki farkın, diyet Fe miktarının saptanmasında uygulanan yöntemden kaynaklandığı varsayılabilir. Araştırmacı, besin analizi yapmadan, besin bileşim cetvellerinden günlük Fe miktarını hesaplamıştır.

2–6 yaş grubundaki çocukların, almaları gerekli günlük Fe miktarı, 1970 yılında, FAO / OMS uzmanlar grubu tarafından 1 mg olarak belirlenmiştir (5). Aynı kaynakta, diyetle, hayvansal kaynaklı gıdalardan sağlanan enerjinin total enerjiye oranı % 10'dan az ise demirin % 10'unun emildiği, günlük alınması gerekli Fe miktarının ise 10 mg olması gerektiği belirtilmektedir. Bu oran % 10 ile % 25 arasında ise Fe emilimi % 15 ve gereksinim 7 mg, % 25'den fazla ise Fe emilimi % 20 ve gereksinim 5 mg'a kadar düşmektedir (5). Bu araştırmamızda, sadece kompozit analizi yapıldığı için tüketilen yemeklerin bileşimine giren besin maddelerinin çeşit ve miktarları saptanmadığından hayvansal kaynaklı gıdaların sağladığı enerji ile total enerji miktarları bulunamamıştır. Ancak Ankara'da yapılan iki araştırma-

nın verilerinden yararlanarak yapılan hesaplamada hayvansal kaynaklı gıdaların sağladığı enerjinin günlük toplam enerjiye oranı % 15 ile % 20 arasında değişmektedir (13, 14). Buna göre diyet demirinin % 15'inin emildiği kabul edilirse araştırma grubunun günde 7 mg  $\pm$  % 10 mg (6,3 – 7,7 mg Fe / gün) Fe almaları gerekmektedir. Araştırmaya katılan çocukların sadece dördü (% 11), 6,3 mg'dan daha az Fe tüketmiştir. Bu dört çocuğun serum Fe konsantrasyonu 31 çocuğunkinden istatistiksel düzeyde farklı bulunmamıştır. ( $P > 0,05$ ). İleride tartışılacağı gibi araştırmaya katılan tüm çocukların serum Fe konsantrasyonları literatürde bildirilen normal sınırlar içine girmektedir. Ülkemizde yapılan bir araştırmada, enerjinin % 14 – 15'inin hayvansal kaynaklardan sağlandığında genç kadınlarda Fe emiliminin tüketilen ekmek çeşidine bağlı olarak (mayalı – mayasız) % 20,2 ile % 41,3 arasında değiştiği rapor edilmiş emilimde bireysel ayrıcalıkların önemi vurgulanarak diyet ile oldukça fazla tüketilen askorbik asidin (141 mg/gün) emilimi artırıcı etkisi olabileceği görüşü savunulmuştur (15). Okul öncesi çocukların, önerilen miktarın (30 mg/gün) yaklaşık iki katı kadar C vitamini tükettikleri bulunmuştur (13,16). Bu araştırma, Mayıs–Ağustos ayları arasında yapıldığı için fazla miktarda meyve ve sebze tüketileceğinden C vitamini de gereksinimin üzerinde tüketilmiş olabilir. Türkiye'de, ulusal düzeyde günde tüketici ünite başına, yazın 148 mg, kışın 138 mg C vitamini tüketildiği bulunmuştur (kişi başına 104–97 mg/gün) (17).

Ülkemiz çocukları için önerilen günlük Fe miktarı; 0–3 yaş için 8 mg ( $\pm$  % 10), 4–6 yaş için 9 mg ( $\pm$  % 10) dır (18). Buna göre değerlendirme yapıldığında çocukların % 20'si (7 çocuk) yetersiz oranda Fe tüketmişlerdir. Bu yedi çocuğun serum Fe düzeyleri de normal sınırlar içine girmektedir. Bu durumda, büyümenin hızlı, besin öğelerine gereksinimin fazla olduğu çocukluk döneminde, organizmanın, vücuda alınan, sınırlı miktardaki demiri % 15'den de fazla oranda absorbe ederek eksikliği telafi ettiği görüşünü ileri sürebiliriz. Ayrıca, mayalandırılmamış ekmekte bolca bulunan ve Fe gibi bazı önemli eser elementlerin emilimini önemli oranlarda azaltıcı etkenlerden biri kabul edilen fitik asidin bu olumsuz etkisi, çocukların, mayalı somun ekmek tüketmeleri nedeniyle çok azaltılmıştır (15, 16).

Çocukların tümünün ağırlıkları, yaşa göre olması gereken ağırlığın (1), % 75'inin üzerinde olmuştur. Dokuz çocukta ağırlık yönünden hafif malnütrisyon (standardın % 75–80'i arasında) iki çocukta boy kısalığı (standardın % 90'unun altında) görülmüştür. İki grup çocuğun ağırlıklarının birbirine çok yakın olması nedeniyle Fe tüketiminin ağırlığa etkisini tartışmak yanıltıcı olacaktır.

Diyetin Fe miktarı ile Mn, Zn ve Mg miktarları arasında pozitif ilişkiler saptanmıştır ( $P < 0,05$ ). Saptanan korelasyon katsayıları sırasıyla  $r_{Fe-Mn} = 0,347$ ;  $r_{Fe-Zn} = 0,567$  ve  $r_{Fe-Mg} = 0,523$  tir. Diyetin Mn, Zn ve Mg miktarlarının, diyetin Fe miktarlarına bağlı olarak gösterdiği değişiklikler aşağıdaki regresyon

denklemleri ile ifade edilebilmektedir:

$$\begin{aligned} \text{Mn için } y &= 1,650 + 0,143 x & (y = \text{mg Mn / gün, } x = \text{mg Fe / gün}), \\ \text{Zn için } y &= 1,437 + 0,492 x & (y = \text{mg Zn / gün) ve} \\ \text{Mg için } y &= 255,690 - 9,180 x & (y = \text{mg Mg / gün}). \end{aligned}$$

Diyetin Fe miktarları ile Cu ve Ca miktarları arasında istatistiksel düzeyde önemli ilişkiler saptanmamıştır.

$$(r_{\text{Fe}-\text{Cu}} = 0,290; r_{\text{Fe}-\text{Ca}} = 0,191; p > 0,05).$$

Serumda ortalama % 98 ± 25 ug Fe bulunmuştur. Serum Fe konsantrasyonuna cinsiyetin etkisi görülmemiştir (Tablo 2). Serum Fe konsantrasyonu normal değerleri % 50 ug ile % 150 ug arasında değişmektedir (3). Bu araştırmada saptanan değerler normal sınırlar arasına girmekte aynı zamanda bazı araştırma bulgularını da desteklemektedir (8, 19). Bazı hastalıklarda serum Fe konsantrasyonunun düştüğü Fe tedavisinden sonra yükseldiği bulunmuştur (19, 20).

TABLO 2- 2-6 Yaş Grubu Çocukların Serum Fe Konsantrasyonu (% ug).

Cinsiyet	Fe Konsantrasyonu (% ug).			
	n	X	SS	Dağılım Aralığı
Kız	15	103*	28	67 - 150
Erkek	17	93*	22	60 - 140
TOPLAM	32	98	25	60 - 150

(\*): P 0,05

Serum Fe konsantrasyonuna, diyet ile tüketilen Fe, Ca, Mg, Cu, Zn ve Mn düzeylerinin istatistiksel düzeyde etkileri olmamıştır ( $p > 0,05$ ). Bir araştırmamızda da emzikli kadınlarda diyet Fe düzeyi ile serum Fe konsantrasyonları arasında ilişki bulunamamıştır (7).

Serum Fe konsantrasyonu ile Zn konsantrasyonu arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur ( $r = 0,382, n = 32, t = 2,392, p < 0,05$ ). Serum Fe konsantrasyonu ile serum Cu, Ca ve Mg konsantrasyonları arasında istatistiksel düzeyde önemli ilişkiler saptanamamıştır ( $r_{\text{Fe}-\text{Cu}} = -0,338; n = 31, t = 1,94; r_{\text{Fe}-\text{Ca}} = -0,227, n = 27, r_{\text{Fe}-\text{Mg}} = -0,03, n = 27, p > 0,05$ ).

Bu araştırmanın bulgularına göre diyetin Fe miktarları ile Zn miktarları, serumun Fe konsantrasyonu ile Zn konsantrasyonu arasında istatistiksel düzeyde önemli korelasyonlar bulunmaktadır. Bu sonuçlara göre önerimiz, eğer çocuklara Fe veya Zn tedavisi uygulanacak ise her iki metal tuzunun birlikte ve belli bir oran dahilinde verilmesi olacaktır.

# DIET AND SERUM IRON LEVELS IN PRESCHOOL CHILDREN

Kadriye KAYAKIRILMAZ

## SUMMARY

Preschool children were surveyed for dietary intake and nutritional status with regard to iron. Iron concentrations in diet and serum were measured in 35 children, aged 2 to 6 years, by flame atomic absorption spectrophotometry, using the wet-digestion method (Perkin Elmer 103). Mean ( $\pm$  SD) daily dietary intake of iron was  $8,8 \pm 2,2$  mg/day (5,1 – 14,6 mg/d). The serum iron concentration was  $98 \pm 25$  ug/100 ml (60 – 150 ug/100 ml). None of the children had a concentration of iron less than 50 ug/100 ml in their serum samples. Dietary concentrations of iron, zinc, magnesium and manganese were significantly correlated ( $r_{Fe-Mn} = 0,347$ ,  $r_{Fe-Zn} = 0,567$ ,  $r_{Fe-Mg} = 0,523$ ,  $n = 35$ ,  $p < 0,05$ ). The diet and serum iron levels obtained generally agreed with those reported in the literature iron concentrations of serum and diet were not strongly correlated with one another. No statistically significant differences of iron concentration in serum and diet between male and female were observed.

## KAYNAKLAR

- 1- Köksal, O., Türkiye'de Beslenme Türkiye 1974 Beslenme-Sağlık ve Gıda Tüketimi Araştırması, Ankara, Aydın Matbaası, 1977.
- 2- Köksal, O., Toplum Beslenmesi Ders Notları, Mimograf Hacettepe Üniversitesi, 1978.
- 3- Perkin Elmer Nor Wolk, Technique and Application of Atomic Absorption, Connecticut, USA September 1976.
- 4- Çavdar, A., Arcasoy, A., Gözdaşoğlu, S. ve diğerleri, Türk Çocuk ve Gençlerinde Aneml Oranı, Demir Eksikliği İz Elementler, TÜBİTAK Projesi TAG-235, Ankara, 1976.
- 5- Groupe Mixte FAO/OMS D'experts Des Besoins en Acide Ascorbique, Vitamine D, Vitamine B<sub>12</sub> Acide Folique et Fer, Reunions de la FAO Sur le Nutrition, Rapport No. 52, Org. Mondial. Sante Ser. Rapp. Techn. No. 452, Geneve, 1970.
- 6- Pike, R.L., and Brown, L.M., "Nutrition: An Integrated Approach. 2<sup>nd</sup> Ed. Jhn Wiley and Sons, Inc. New York, 893 – 932, 1975.
- 7- Kayakırılmaz, K., Köksal, O., Emzikli Kadınların Beslenme Durumları -I: Besin Tüketimi ve Serum Total Protein, Lipid, Cu, Fe ve Zn Düzeyleri, Doğa TU Tıp ve Ecz. D. 10 (2): 289-298, 1986.



- 8- Bilir, Ş., Kayakırılmaz, K., Güven, N., ve diğerleri Down Sendromlu Çocuklarda Serumda ve Saçta Çinko, Bakır ve Demir Düzeylerinin Tayini ve Fiziksel Gelişim Durumlarının Normal Çocuklarla Karşılaştırılması, Çocuk Gelişimi ve Eğitimi Dergisi, 2, 9-23, 1987.
- 9- Daniel, W.W., Biostatistics: A Foundation For Analysis In The Health Sciences, Sec. Ed. John Wiley and Sons, New York, 1978.
- 10- Hambidge, K.M., Chavez, M.N., Brown, R.M., et al. "Zinc Nutritional Status of Young Middle Income Children and Effects of Consuming Zinc-Fortified Breakfast Cereals", Amer, J.Clin.Nutr., 32: 2532-2539, 1979.
- 11- Krebs, N.F., Hambidge, K.M., Walravens, P.A., Increased Food Intake of Young Children Receiving a Zinc Supplement, Am.J.Clin.Nutr., 38: 270-273, 1984.
- 12- La okar, A.C., Sempos, C.T., Johnson, C.L., et al. Comparison of Dietary Intakes and Iron Status of Vitamin Mineral Supplement Users and Non Users, Aged 1-19 Years. Am. J.Clin. Nutr. 46: 665 - 672, 1987.
- 13- Karağaoğlu, N., Okul Öncesi Çocuklarda Diyetle Alınan Çinkonun Saç, Serum, İdrar Çinko Düzeyleri ile Büyüme ve Gelişmeye Etkisi, H.Ü., Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Programı, Doktora Tezi, Ankara, 1987.
- 14- Bozkurt, N., Güneylli, U., Ankara Etimesgut - Çubuk Köylerinde Yaşayan 0-36 ay Arasındaki Çocukların Beslenme ve Gelişim Etkileşmeleri -I., Beslenme ve Diyet Dergisi; 8-9: 74-83, 1979-1980.
- 15- Aykut - Şenyüz, M., Baysal, A., Ekmeklerdeki Demirin İnsanlarda Kullanılması ve Bunun Etkileyen Etmenler, Beslenme ve Diyet Dergisi, 7: 40-48, 1978.
- 16- Baysal, A., Beslenme, H.Ü. Yayınları, A/13 İleri Matbaası, Ankara 1984.
- 17- Tönük, B., Gültürk, H., Güneylli, U., ve diğerleri, 1984 Gıda Tüketimi ve Beslenme Araştırması, Tarım Orman ve Köy İşleri Bakanlığı /Unicef Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğü, Ankara, 1987.
- 18- Güneylli, U., Bireyin ve Toplumun Beslenme Durumunun Değerlendirilmesinde Kullanılan veya Kullanılması Gerekli Yöntem ve Standart Değerler, Panel Der. Perihan Arslan, Beslenme Diyet Dergisi, 11, 69-75, 1982.
- 19- Çavdar, A., Arcasoy, A., Cın. Ş., et al. Geophagia in Turkey: Iron and Zinc Deficiency, Iron and Zinc Absorption Studies and Response to Treatment With Zinc in Geophagia Cases, In A.S. Prasad, Çavdar, A.O., Brewner, G.J., Aggette P.J., Eds. Zinc Deficiency In Human Subject, New York Alan R. Liss, 71-97, 1983.
- 20- Yip, R., Reeves, J.D., Lönnerdal, B., Does Iron Supplementation Compromise Zinc Nutrition in Healthy Infants? Am. J.Clin. Nutr., 42: 683-687, 1985.



# SAĞLIKLI KİŞİLERDE TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ REAKSİYONUNUN ŞİDDETİYLE ANTİKOR YANITI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Rıza DURMAZ \*\*

## ÖZET

Bu çalışmada; sağlıklı 71 kişide tüberkülin deri testi reaksiyonunun şiddetiyle, indirekt hemaglutinasyon testinde kullanılan Mycobacterium tuberculosis'in çözünen antijenine karşı elde edilen serolojik sonuçlar arasındaki ilişki araştırıldı. Reaksiyon şiddeti 10 mm'nin altında ve üzerinde olanlarda benzer serolojik sonuçlar alındı.

## GİRİŞ

Tüberkülozlu bir organizmada, hücrel ve humoral bağışıklık geliştiği bilinmektedir. Akciğer tüberkülozunun ilk ve sonradan bulaşlardaki gidişi, primer infeksiyon sonucu bağışıklık geliştiğinin kanıtıdır (1). BCG ile aşılmalarda da organizmada hem hücrel hem de humoral yanıtın oluştuğu deneysel olarak gösterilmiştir (2). Tüberküloz basiline karşı organizmada oluşmuş hücrel yanıtın gösterilmesinde yaygın olarak tüberkülin deri testi kullanılmaktadır. Humoral yanıt ise çeşitli mikobakteriyel antijenlerin kullanıldığı ELISA, RIA, indirekt hemaglutinasyon testi ve kompleman birleşmesi gibi birçok serolojik yöntemle araştırılmaktadır (3-6).

Bu çalışmada; mikobakteriyel antijenlere karşı oluşmuş humoral yanıt ile hücrel gectip aşırı duyarlılık reaksiyonunun şiddeti arasındaki ilişkiyi belirlemek amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOD

Çalışma grubu : Sağlıklı 71 kişiden kan alındıktan sonra tüberkülin deri testi yapıldı. Sivas Verem Savaş Dispanseri'nden sağlanan 5 TU lik PPD antijeni ile cilt testi yapıldıktan 72 saat sonra antijen verilen yerdeki sertlik ölçülerek kaydedildi. Alınan kanların serumları ayrılarak -20 C de saklandı. Deney günü oda ısısında çözülerek gruplar halinde çalışıldı.

\* Bu çalışma C.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında yapılmış Doktora Tezinin bir bölümünü oluşturmaktadır.

\*\* Uz.Dr.C.Ü.Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Antijen : Tüberkülozlu bir hastadan izole edilerek tür tayini yapılan izoniazid, rifampisin, streptomisin, etambutol ve thioasetazon'a % 100 duyarlı bulunan Mycobacterium tuberculosis suşu kullanılarak hazırlanan M.tuberculosis'in çözünen antijeni kullanıldı. Antijenin hazırlanmasıyla ilgili geniş bilgi 7 nolu kaynaktan sağlanabilir.

Serolojik test: Mikroplakta yapılan indirekt hemaglutinasyon testi kullanıldı. Testin uygulanmasında ve gerekli çözeltilerin hazırlanmasında mevcut kaynaklardan (8,9) yararlanıldı.

### BULGULAR

Tüberkülin deri testi yapılan 71 kişinin 5'inde hiçbir reaksiyon yok, 22'sinde reaksiyon çapı 4-9 mm arasında, 44 ünde ise 10 mm veya üzerinde bulundu. Reaksiyon çapı 10 mm veya üzerinde olanların 4'ünde, 4-9 mm arasında olanların 2'sinde, reaksiyon görülmeyenlerin ise birinde serolojik test sonucu pozitif olarak saptandı (Tablo 1). Pozitif sonuç alınan serumların 4'ünde antikor titresi 1:10, üçünde ise 1:20 olarak kaydedildi.

TABLO-1: Tüberkülin deri testi reaksiyonunun şiddetiyle serolojik sonuçların karşılaştırılması

PPD sonucu	İncelenen Serum sayısı	Pozitif serum	
		Sayı	%
Negatif	5	1	20
4-9 mm	22	2	9
≥ 10 mm	44	4	9
Toplam	71	7	10

### TARTIŞMA

Çalışma grubumuzu oluşturan sağlıklı 71 kişinin ortalama % 10'undan alınan seropozitiflik oranı, PPD sonucu 4-9 mm arasında olanlarla, 10 mm veya üzerinde olanlardan alınan orana yakın bulundu. Tüberkülin deri testi sonucu negatif olan 5 kişinin birinde serolojik test sonucu pozitif olup, yüzde olarak değerlendirildiğinde bu oranının diğerlerinden fazla olduğu görülmektedir. Ancak serum sayısı az olduğundan bu oranın gerçek durumu yansıtmadığı kanısındayız.

Yapılan bir çalışmada endürasyon çapı 5 mm'nin üzerinde ve altında olan gruptaki pozitiflik oranının benzer olduğu kaydedilmiştir (10). Tüberkülin deri testinin şiddetiyle antikor titresi arasında da ilişki olmadığı gösterilmiştir (6, 11, 12).

Çalışmamızın bulguları literatürle uygunluk göstermekte olup, tüberkülin deri testinin şiddetiyle hümorale yanıt arasında ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır.

## INVESTIGATION OF CORELATION BETWEEN THE DEGREE OF TUBERCULIN SKIN-TEST REACTION AND THE ANTIBODY RESPONSE IN HEALTHY PERSONS

Rıza DURMAZ

### SUMMARY

In this study; the corelation between the degree of tuberculin skin-test reaction and the serological results obtained in 71 healthy persons using a soluble antigen of Mycobacterium tuberculosis in an indirect haemagglutination test was investigated. A similar serological result was found in these below and above 10 mm severe of reactions.

### KAYNAKLAR

- 1- Unat, E.K.: Tıp Bakteriyolojisi ve Virolojisi I.2.Baskı. Dergah Tıp Yayınları, İstanbul, 1986.
- 2- Toida, I.: Mechanism of immunity and allergy in tuberculosis. Mimograph, JATA, Tokyo, 1982.
- 3- Jagannath, C., Sengupta, D.N.: Serology of tuberculosis: II Measurement of antibodies to Mycobacterium tuberculosis by a passive haemagglutination test in human tuberculosis. Tubercle, 64: 201-210, 1983.
- 4- Ross, C.A.C., Gilmore, R.F.: Serodiagnosis of tuberculosis: Complement fixation, P.31-35. In Williams, J.D., Path, M.R.C. (Eds). Modern Topics in Infection, William Heinemann Medical Books Limited, London, 1976.
- 5- Daniel, T.M., Ma, Y.: Evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay using Mycobacterium tuberculosis antigen 5 for serodiagnosis in China, Am.Rev. Respir. Dis., 131: A223, 1985.
- 6- Winters, W.D., Cox, R.A.: Serodiagnosis of tuberculosis by radioimmunoassay, Am.Rev. Respir. Dis., 124: 582-585, 1981.

7. Durmaz, R.: Tüberkülozun serolojik tanısında kullanılacak antijenler üzerine araştırma, Doktora tezi, Sivas, 1988.
8. Neter, E.: Bacterial haemagglutination tests. P. 2333-2338. In Sonnenwirt, A.C., Vorett, L.(Eds), Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis, C.V. Mosby, Toronto, 1980.
9. Stavitsky, A.B.: Micromethods for the study of proteins and antibodies. I.Procedure and general applications of haemagglutination and haemagglutination-inhibition reactions with tannic acid and protein-treated red blood cells, J.Immunol., 72: 360-367, 1954.
- 10- Regiardo, Z., Aber, V.R., Mitchison, D.A., Devi,S.: Haemagglutination test for tuberculosis with Mycobacterial glycolipid antigens, Am.Rev. Respir. Dis., 124: 21-25, 1981.
- 11- Daniel, T.M., Debanne, S.M., van der Kuyp, F.: Enzyme-linked immunosorbent assay using Mycobacterium tuberculosis antigen 5 and PPD for the serodiagnosis of tuberculosis, CHEST, 88: 388-397, 1985.
- 12- Balestrino, E.A., Daniel, T.M., De Latini, M.D.S., Latini, O.A., Ma, Y., Scocozza, J.B.: Serodiagnosis of pulmonary tuberculosis in Argentina by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) of IgG antibody to Mycobacterium tuberculosis antigen 5 and tuberculin purified protein derivative, BullWorld Healthy Org., 62 (5): 755-761, 1984.

# İNSÜLİN'İN, FARE KONVOLSIYONU YÖNTEMİ İLE BİYOLOJİK MİKTAR TAYİNİ VE (HPLC) ENSTRÜMENTAL YÖNTEMİ İLE MİKTAR TAYİNİ YÖNTEMLERİNİN MUKAYESELİ ÇALIŞMASI

Cemal ÇEVİK\*

İlker ALPAY\*\*

## ÖZET

Yapılan bu çalışmada, insülin'in biyolojik olarak yapılan miktar tayini, enstrümental bir yöntemle mukayese edildi. Biyolojik aktivite çalışması dört bölümden oluşan hava inkübatöründe yapıldı. Konvulsiyona uğrayan veya ölen fare sayısı tesbit edildi. Enstrümental yöntem olarak, HPLC yöntemi kullanıldı. İstatistiksel yöntemler olarak, varyans analizi ve Student'in t testi yapıldı.

## GİRİŞ

İnsülin, yurdumuzda % 1 gibi oldukça yüksek oranda rastlanan şeker hastalığı tedavisinde başarıyla kullanılan doğal kaynaklı bir ilaçtır (1). Son zamanlarda domuz insülininin temel yapısına, insan insülinde bulunan aminoasit gruplarının transferi ile sentetik insan insülini de üretilmektedir.

İnsülin'in preparatlarındaki miktarının tayini, hastaların uygun biçimde doze edilebilmelerinde büyük önem arzeder. Bu çalışmada, İlaç ve Kozmetik Araştırma Müdürlüğüne çeşitli nedenlerle kalite kontrol için gelen 3 firmaya ait 5 ayrı İnsülin numunesi üzerinde Farmakoloji Laboratuvar Şefliği Biyolojik Aktivite Laboratuvarı ve Farmasötik Analiz Laboratuvar Şefliği Enzim-Hormon Laboratuvarınca yürütülen biyolojik ve kimyasal test sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

1— Biyodenyey: BP 1980'e göre yapıldı (2) Çalışmada 96 adet beyaz deney faresi kullanıldı. Dört eşit kısma ayrılarak inkübatörün bölmelerine yerleştirildi. Fareler bir gün önce, saat 14.00'de gıdadan kesildiler. Ortam ısı 29 — 35 ° C arasına ayarlandı. Farelere standart ve numune olmak üzere iki değişik solusyon, yine iki değişik konsantrasyonda (yaklaşık 30 miliU/ml. ve 60 miliU/ml.) dorsal

\* Uzm.Dr.Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkan Yrd.

\*\* Uzm.Ecz. Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi İlaç Koz.Arşt.

kısımdan, scapulalar arasına subkutan olarak verildi. 90 dakika süreyle gözlemlendi. Hipoglisemi nedeniyle konvülsiyona uğrayanlar tesbit edildi.

II—Enstümental Yöntem (HPLC): Kullanılan yöntem USP XXI,4'te belirtilen yöntemdir (3). 34 – 45 lu/ml'lik üç ayrı standart çözelti ve 40 IU/ml'lik numune çözeltisi hazırlandı. (Çözelti PH'ları 8,5–9'a ayarlandı).

Mobil Solvan : 0.1 M monobazik sodyum fosfat hazırlandı. Ortofosforik asitle pH: 2'ye ayarlandı. Bundan 74 kısım alınıp, 26 kısım asetonitril ile karıştırılıp milipor filtreden süzüldü.

Kolon: 25 cm. x 4.6 mm.—T.M.S kolon (Dupont veya Zorbaks)

Dalga boyu : 214 nm.

Kolon ısısı: 40 C

Akış Hızı : 1 ml/dk.

İnj.Hacmi : 10 ult.

Retention zamanı: 10 dk.

İŞLEM : Standart çözeltilerden ve numune çözeltilerinden en az üç enjeksiyon yapıldı. İnsülin pikleri tesbit edildi.

HESAPLAMA : Üç ayrı konsantrasyonda verilen standartların pik alanlarından en küçük kareler yöntemiyle hesaplanarak doğru denklemi bulundu. Bundan da numunedeki üniteye geçildi.

BULGULAR:

TABLO:1

HPLC ( x )	FARE KONVÜLSİYON (y)
100.99	98.25
102.50	100.51
105.50	103.30
107.00	102.83
100.50	104.00
<b>ARİTMETİK ORTALAMA:</b>	
103.298	101.778
<b>STANDART SAPMA:</b>	
2,8437	2.3672
<b>SAYI:</b>	
5	5
<b>VARYASYON KAT SAYISI:</b>	
2.75	2.33

t = 0.9186 P > 0.05 bulunmuş olup gruplar arası fark önemsizdir.



## TARTIŞMA ve SONUÇ

Biyodenyeler gözlem ağırlıklı yapıdadırlar. Böyle olmakla beraber bir seri istatistik uygulamalarla yanılma payları ortadan kaldırılır. Konuülsiyon testinde elde edilen verilere probit transformasyonu yapılarak ağırlık kat sayıları hesaplanır. Bu verilere varyans analizleri uygulanarak deneyin geçerliliği test edilir. Bu testten sonra potens tayinine geçirilerek güvenilirlik limitleri tesbit edilir. Bu limitler içersindeki sonuçlar % de olarak ifade edilir (2). Bu kural dolayısı ile % de olarak biyodenyeye verdiğimiz sonuçların varyasyon kat sayısı % 2.33 dür. Laboratuvarda % 10 dan daha küçük değerler muteberdir. Aynı serilerde HPLC ile elde edilen serinin varyasyon katsayısı % 2.75'tir. İki sağlıklı metotla bulunan sonuçların aritmetik ortalamaları arasında  $P > 0.05$  olduğundan fark bulunamamıştır (Tablo 1). Sonuçta iki grub aynı topluluktan gelmektedir. İki metotla bulunan sonuçlar aynıdır.

## THE CMPERATIVE STUDY OF INSULIN DETERMINATION BETWEEN HPLC AND MICE-CONVULSION METHODS

Cemal ÇEVİK

İlker ALPAY

### SUMMARY

In this study, the bioassay of insulin was encountered with an instrumental analysis. The bioassay was performed in an air-incubator that was made of four compartments. The number of convulsed or death mice were determined. As instumental method, HPLC was used. The statistical methods were ANOVA and Student's t test.

### KAYNAKLAR

- 1- Aksan., İ., Okan, H., Yalçın, S., Bizim Diabetlilerimiz, Şeker Hastalığı ve Tedavisi, Üçüncü Baskı, 6, 1961.
- 2- Biological Assay of Insulin, British Pharmacopeia, A 141 — A 142, 1980.
- 3- USP XXI, 4



# GEBELİKTE AŞILAMANIN ANNEDEN BEBEĞE GEÇEN TETANOZ ANTİKOR DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

F.KOÇOĞLU\*  
M.GÖKOĞLU\*\*

N.ATABEY\*\*  
B.ÖNİZ\*\*\*

## ÖZET

Sivas Doğumevinde doğum yapan 90 kadının kord kanundan alınan örnekler üzerinde, Pitzurra ve arkadaşlarının 1983-85 yıllarında geliştirdiği pasif (indirekt) hemaglutinasyon yöntemiyle yapılan incelemede; (a) kadınların % 24.4'ünde tetanoz antikor düzeyleri yeterli ( $\geq 0.5$  HU/ml), (b) % 43.3'ünde kısmen koruyucu düzeylerde (0.125-0.49 HU/ml) ve (c) % 32.2'sinde yetersiz ( $< 0.125$  HU/ml) bulunmuştur. Gebeliği sırasında hiç aşılanmayanlarla, bir ya da iki kez tetanoz aşısı yaptıranlar arasında antikor düzeyleri açısından fark bulunamamıştır.

Gebelikte yapılan 2 doz aşı uygulamasına rağmen, yeterli düzeylerde antikor sağlanamamasının, halen ülkemizde kullanılmakta olan plain toxoidin potansinin düşük oluşuyla ilgili olduğu ve bir an önce, diğer ülkelerde olduğu gibi, ALPO 4 ile adsorbe edilmiş toxoid kullanımına geçirilmesinin uygun olacağı düşünülmektedir.

## GİRİŞ

UNICEF'in bir yayınında, dünyada her yıl 800 binden fazla bebeğin neonatal tetanozdan öldüğü bildirilmektedir, (1). Bazı ülkelerde n.tetanoza bağlı ölümlerin bin canlı doğumda 20-80'e kadar çıkabildiği gözlenmiştir (2). Ülkemizde de, her yıl vukubulan 100 binden fazla bebek ölümünün yaklaşık 45 bininin yenidoğan döneminde olması, (3), bunda n.tetanozun önemli bir rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Çünkü, bebek ölümlerinin özellikle yüksek olduğu kırsal bölgelerde, doğumların önemli bir kısmı sağlıksız koşullarda, ehliyetli ebe yardımı olmaksızın gerçekleşmekte ve buralarda bebekleri toprağa sarma geleneği hala yaygın olarak (% 20-25) sürdürülmektedir (3).

Dünyada gebelere aşı uygulaması başlayalı 30 yıldan fazla bir zaman geçmesi-ne karşın, ülkemizde bu konuda anlamlı bir gelişme sağlandığı pek söylenemez.

\* Doç.Dr.C.Ü.Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

\*\* Yrd.Doç, Uzm. C.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

\*\*\* Uzm.Dr. Sivas Doğumevi Başhekimi

Çocukların bağışıklanmasında sağladığımız başarıyı diğer ülkelere örnek gösteren UNICEF'in rakamlarına göre, ülkemizde 1986-87 yıllarında gebelerin yalnızca % 7'si tetanoza karşı bağışıklanmışlardır (1).

Aşılama oranındaki düşüklüğün yanısıra, bir sorun da kullanageldiğimiz toxoidin potensidir.

Gebeleri aşılama ile n.tetanozun önlenebileceğinin anlaşıldığı yıllardan beri, DSÖ'nün de katkılarıyla, bir çok ülkede daha potent aşılar geliştirilmesi için çalışmalar yapılmış ve yapılmaktadır. Bu çalışmalar sonunda, birçok ülke, bugün bizim kullandığımız plain toxoidi terketmiş ve daha dayanıklı ve potent olan, ALPO 4 ile adjuvanlı adsorbe aşı kullanmaya başlamıştır. Söz konusu çalışmalardan elde edilen verilere göre, halen kullandığımız plain toxoidin 3 dozu ile sağlanan antikor düzeyi, adsorbe aşının 2 dozu ile sağlanmaktadır. Plain toxoidle sağlanan antikor titreri bir yıldan daha kısa sürede koruyucu düzeylerin altına düşerken, adsorbe aşının koruyuculuğu en az 3 yıl kadar sürmektedir (4). Rapel öncesi antikor düzeyi, rapel sonrasındaki durumu da etkilemektedir (4). Bu nedenle, primer aşı kursunu plain toxoid ile tamamlamış olanlara aynı aşı ile rapel yapıldığında, uzun süreli bir koruyuculuk sağlanamamaktadır. Buna karşılık, primer aşı kursunu adsorbe aşı ile tamamlayanlarda aynı aşı ile rapel yapıldığında koruyuculuğun 20-25 yıl kadar sürdüğü bildirilmektedir (2,5).

Kullandığımız aşının potensinin düşüklüğünün yanı sıra, gebelerdeki uygulama şemamızda da bir eksiklik olsa gerektir. Sağlık Bakanlığının "Aşı Uygulama Yönergesi"nde (6), gebelere, daha önce aşılanmamışlarsa 2 doz, aşılanmışlar ise bir doz tetanoz aşısı yapılması önerilmektedir. Şu anda doğurganlık çağında olan kadınlarımızın pek azının, çocukluklarında 3 doz aşı kursunu tamamladıkları ve yine pek azının, sonraki yıllarda rapellerini yaptırdıkları gözönüne alındığında, bu kadınlara gebeliklerinde yapılacak 1-2 dozluk aşı uygulamasının koruyucu düzeylerde antikor yapımını uyarlaması beklenir.

Biz de bu noktadan hareketle, gebeliklerinde aşılanan kadınlarda tetanoza karşı ne ölçüde antikor geliştiğini ve yukarıda belirtilen literatür bilgilerinin doğruluk derecesini araştırmayı amaçladık.

## MATERYAL VE METOT

Bu çalışma 1989 Mayıs ayında Sivas Doğumevinde doğum yapan 90 kadın üzerinde gerçekleştirilmiştir. Kadınlara son gebeliklerinde ve önceki tarihlerde kaç doz tetanoz aşısı yaptırdıklarını soruşturan bir anket uygulandıktan sonra, doğumları sırasında alınan kord kanı örneklerinde tetanoz antikor miktarları ölçülmüştür.

Antikor titraıları Pitzurra ve arkadaşlarının 1983-85 yıllarında modifiye ederek geliştirdikleri indirekt hemaglutinasyon tekniğı ile ölçülmüştür. Oldukça düşük düzeydeki antikorları bile ölçmeye imkan veren bu yöntemle göre 0.5 HU/ml'

lik antikor değerleri koruyucu ve 0.125 – 0.5 HU/ml'lik değerleri kısmen koruyucu düzey olarak kabul edilmektedir. 0.125 HU/ml'den düşük antikor düzeylerinin ise hiçbir koruyuculuğunun olmadığı kabul edilmektedir. Bu sınırlar saha uygulamaları için elverişli olmayan, fakat standart ölçüt olarak kabul edilen (NT) nötralizasyon testinin koruyuculuk kriterlerine uyum göstermektedir (7, 8).

Antikor düzeyleriyle ilgili ölçümler, anket uygulamasından elde edilen aşı öyküleri ile karşılaştırılmış ve bilgisayarda Epi Info (Version 3) Epidemiyoloji programı ile istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

## BULGULAR

1. Kadınların % 24.4'ünün kord kanında koruyucu düzeylerde (  $\geq 0.5$  HU/ml), % 43.3'ünün ise kısmen koruyucu miktarlarda (0.125 – 0.5 HU/ml) tetanoz antikorunu tespit edilmiştir. Kadınların % 32.2'sinde tetanoz antikor düzeyi düşük bulunmuştur (Tablo 1).

TABLO-1:Gebeliğinde Aşılama Durumuna Göre, Doğuran Kadınların Kord Kanında Tetanoz Antikor Düzeyleri

Gebelikte aşılama durumu	Tetanoz Antikor Düzeyi						Toplam	
	Yeterli $\geq 0.5$ HU		Kısmen Yet. 0.125–0.49 HU		Yetersiz $< 0.125$ HU		Sayı	%
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		
Hiç aşılanmamış	12	24.5	21	42.9	16	32.6	49	100.0
1 kez aşılanmış	4	28.6	5	35.7	5	35.7	14	100.0
2 kez aşılanmış	6	22.2	13	48.2	8	29.6	27	100.0
<b>Toplam</b>	<b>22</b>	<b>24.4</b>	<b>39</b>	<b>43.3</b>	<b>29</b>	<b>32.2</b>	<b>90</b>	<b>100.0</b>

Yeterli	Kısmen Yeterli + Yetersiz	Kıs.Yeterli + Yeterli	Yetersiz
$\chi^2 - 0.20$		$\chi^2 - 0.17$	
$P > 0.05$		$P > 0.05$	

Not: Bulgular 2 X n düzenine göre tabule edilerek analiz edilmiştir.

Son gebeliği sırasında tetanoz aşısı olmayan kadınlarla, 1 veya 2 kez aşılanmış olan kadınların kord kanlarındaki tetanoz antikor düzeyleri arasında fark bulunmamıştır.

2. 12 yaşından bu yana 3-4 kez aşılanmış olan kadınlarla, hiç aşı olmamış kadınların tetanoz antikor düzeyleri farksız bulunmuştur (Tablo 2).

TABLO-2: 12 Yaşından Buyana Hiç Aşılanmamış Olanlarla 3-4 Kez Aşılanmış Olan Kadınların Kord Kanlarında Tetanoz Antikor Düzeyleri

Yapılan tetanoz aşısı sayısı	Tetanoz Antikor Düzeyi						Toplam	
	Yeterli		Kısmen Yet.		Yetersiz			
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
0	7	24.2	11	37.9	11	37.9	29	100
3-4	4	25.0	8	50.0	4	25.0	16	100
Toplam	11	24.4	19	42.3	15	33.3	45	100

Yeterli	Kısmen yeterli + Yetersiz	Kısmen Yeterli + Yeterli	Yetersiz
X - 0.30			P - 0.60
P 0.05			

Not: Bulgular 2 x n düzenine göre tabule edilerek analiz edilmiştir. 1-2 kez aşı olan kadınlar bu tabloda hesaplamaya dahil edilmemiştir.

3. Gebeliğinde ve/veya geçmişinde aşı öyküsü olan kadınların tetanoz antikor düzeyleri arasında, yaşla ilgili olarak bir fark bulunmamıştır (Tablo 3).

4. Doğuran kadınların kord kanlarında tetanoz antikor düzeyleri, kadınların oturdukları yerleşim yerlerine göre farklılık göstermemektedir (Tablo 4).

5. Kadın-doğum uzmanlarının, muayenelerinde izledikleri gebelere tetanoz aşısı yapılmasıyla pek ilgilenmedikleri gözlenmiştir. Sağlık Ocağı ebe-lerince izlenen kadınların % 85'ine tetanoz aşısı yapılmış olmasına karşın, uzmanlarca izlenen kadınların yalnız % 8'i aşılanmışlardır (Tablo 5).

TABLO-4: Oturdukları Yerleşim Yerlerine Göre, Doğuran Kadınların Kord Kanında Tetanoz Antikor Düzeyleri

Oturduğu yer	Tetanoz Antikor Düzeyi						Toplam	
	Yeterli		Kısmen yet.		Yetersiz			
	≥0.5 HU		0.125-0.49 HU		< 0.125 HU		Sayı	%
İl	16	27.6	25	43.1	17	29.3	58	100.0
İlçe	2	22.2	5	55.6	2	22.2	9	100.0
Köy	4	17.4	9	39.1	10	43.5	23	100.0
Toplam	22	24.4	39	43.3	29	32.2	90	100.0

Yeterli	Kısmen yeterli + Yetersiz	Kıs.Yet. + Yeterli	Yetersiz
$\chi^2 - 0.95$		$\chi - 1.97$	
$P > 0.05$		$P = 0.05$	

Not: Bulgular 2 X n düzeyine göre tabule edilerek analiz edilmiştir.

TABLO-3: Gebeliğinde ve/veya Geçmişinde Aşılama Öyküsü Olan Kadınlarda, Yaş Gruplarına Göre, Tetanoz Antikor Düzeyleri

Yaş Grupları	Tetanoz Antikor Düzeyleri			Toplam
	Yeterli ≥0.5 HU	Kısmen Yet. 0.125-0.49 HU	Yetersiz < 0.125 HU	
15-24	10	14	7	31
25-*	2	3	3	8
Toplam	12	17	10	39

Yeterli	Kısmen Yeterli + Yetersiz	Kıs.Yeterli + Yeterli	Yetersiz
$P = 0.329$		$P = 0.527$	

Not: Bulgular 2 X n düzenine göre tabule edilerek analiz edilmiştir.

TABLO-5: Kadınların Gebeliklerinde İzlenme ve Aşılama Durumları

İzleyen kimse			Aşılama	
	Sayı	% (sütun)	Sayı	% (satır)
İzlenmemiş	30	33.3	6	20.0
Ebe tarafından izlenmiş	27	30.0	23	85.2
Hastanede izlenmiş	21	23.3	11	52.4
Özel Dr.tarafından izlenmiş	12	13.3	1	8.3
<b>Toplam</b>	<b>90</b>	<b>99.9</b>	<b>41</b>	<b>45.6</b>

## TARTIŞMA

Gebeliğinde hiç aşılanmamış kadınlarla, 1 veya 2 kere aşılanmış kadınların kord kanlarındaki tetanoz antikor düzeyleri arasında fark bulunmaması, plain toxoidin potansi konusundaki kuşkularımızı haklı çıkarmaktadır. Fakat bunun nedeni, bir ihtimal, hiç aşılanmamış kadınlarda da aynı düzeylerde olduğu gözlenen bağışıklığı sağlayan, asemptomatik, kronik barsak tetanozu olabilir. Bazı ülkelerde yapılan çalışmalar, bu tür olguların oldukça yaygın olduğunu göstermektedir. Hindistan'da tetanoz lg'i sağlamak üzere 5 Lf'lik toxoid ile aşılanan askerlerde, beklenen düzeylerde antikor oluşmaması üzerine yapılan incelemede, bu askerlerin % 80'inde kronik-aseptomatik ince barsak tetanozu saptanmıştır (2,9). Asemptomatik barsak tetanozu bir yandan belirli düzeylerde bağışıklık sağlarken, diğer yandan yapılan aşıları etkisiz hale getirmiş olabilir.

Öte yandan, plain toxoid halen gebeler dışında, ülkemizdeki rutin aşılama programının bir parçası olarak ilkökul 5. sınıf ve Lise 3. sınıf öğrencilerine de rapel mahiyetinde bir doz olarak uygulanmaktadır. Bu çocukların da çoğunun çocukluklarında aşı kursunu tamamlamadıkları gözönüne alınırsa, bu aşıların da boşa gittiği varsayılabilir. Nitekim, ilkökul 5. sınıftan itibaren 3-4 doz aşı yapılan kadınlardaki antikor düzeylerinin de, hiç aşılanmamışlardakinden farksız oluşu bu düşüncemizi doğrulamaktadır (Tablo 2).

1985 yılında başlatılan aşı kampanyası münasebetiyle ithal edilen DBT aşıları adsorbe olduğundan, primer aşı kursu ve rapelleri bu aşı ile yapılan çocukların, bağışıklık düzeylerinin yüksek olması beklenir. Bölgemizde yapılmış olan benzer bir çalışmada, 4-5 yaşlarındaki çocukların % 100'ünde antikor miktarlarının koruyucu düzeylerde bulunmuş olması bu düşüncemizi desteklemektedir (10).

Tartışmak istediğimiz bir husus da, özel muayenehanelerde izlenen gebelerde tetanoz aşı uygulamasının yetersizliğidir. Araştırmamızda yer alan 12 kadın, ge-



beliklerinde kadın doğum uzmanları tarafından özel muayenehanelerinde 6-8'er kez izlendiklerini belirtmişlerdir. Tablo 4'de de görüleceği üzere, bu kadınların yalnızca % 8'ine tetanoz aşısı yapılmıştır. Bu kadınların çoğu, "Neden aşı yaptırmadınız ? " sorusuna, "doktorum gerek görmedi" yanıtını vermişlerdir. Bu, oldukça düşündürücü bir durumdur. Yayınlanan sağlık istatistiklerinde, neonatal tetanoza bağlı ölümlerin azlığına bakıp, konunun ihmal edilmemesi gerekir. Çünkü neonatal tetanoza bağlı ölümler, sağlık hizmetlerinden yoksunluğun bütün boyutlarıyla yaşandığı kırsal kesimlerde vukubulmakta ve bunlar hiç bir şekilde istatistiklere yansımamaktadır. Bu nedenle, sağlık istatistiklerinin n.tetanoz açısından pek güvenilir olmadığını düşünmekteyiz. Her ne kadar, bazı uzmanlar, hastanelere gelen n.tetanoz olgularının eski yıllara kıyasla azaldığını belirtmekte iseler de, bu durum, gebe aşılamalarından ziyade, sağlıklı koşullarda yapılan doğum oranının giderek artmakta oluşuyla ilişkili olsa gerekir.

### SONUÇ VE ÖNERİLER

Bulgularımız, ülkemizde halen kullanılmakta olan plain tetanoz toxoidinin potensinin düşük olduğunu göstermektedir. Bu toxoid ile yapılan gebe aşılamalarının hiç bir faydasının olmadığı açıkça görülmektedir. Bu nedenle, diğer ülkelerde olduğu gibi, ülkemizde de bir an önce plain toxoidin terkedilip, adsorbe aşı kullanımına geçilmesini; adsorbe toxoid üretilinceye veya ithal edilinceye kadar, gerek gebelere ve gerekse İlkokul 5. -Lise 3. öğrencilerine plain toxoidin üç doz olarak uygulanması gerektiği şeklinde Bakanlıkça bir genelge yayınlanmasının uygun olacağını düşünmekteyiz.

### SERUM ANTITOXIN LEVELS IN CHORD-BLOOD SAMPLES OF WOMEN WHO WERE IMMUNIZED AGAINST TETANUS DURING THEIR PREGNANCY

Doç.Dr.F.KOÇOĞLU  
Yrd.Doç.M.GÖKOĞLU

Uzm.N.ATABEY  
Uzm.Dr.B.ÖNİZ

### SUMMARY

Antitoxin levels in chord-blood samples of 90 women, who gave birth in Sivas Maternity Hospital in May 1989, were studied by indirect (passive) haemagglutination method of Pitzurra et al.

Antitoxin titres were found at preventive levels ( $\geq 0.5$  HU/ml) in 24.4 %, and partially preventive levels (0.125–0.49 HU/ml), in 43.3 % of the women. Antitoxin levels were quite low in 32.2 % of the women ( $< 0.125$  HU/ml).

No statistically significant difference were observed, between the antitoxin levels of women who never been vaccinated and of the women who were given either one or two doses of tetanus toxoid during their last pregnancies. This finding shows the ineffectiveness of the toxoid given and may probably be due to, both, the use of non-potent plain toxoid, which is abandoned in many countries (but still being used in Turkey), and that, these women had never completed 3-dose primary vaccination scheme in their previous lives.

#### KAYNAKLAR

1. Dünya Çocuklarının Durumu 1989, UNICEF Türkiye Temsilciliği, Ankara, 1989.
2. Shofield, F. Selective Primary Health Care: Strategies for Control of Disease in the Developing World. XXII. Tetanus: A Preventable Problem. Rev. Inf. Dis. 8 (1), Jan–Feb. 1986.
3. Türkiye’de Bebek Ölümleri, H.Ü. Nüfus Etüdleri Enstitüsü, ed. E. Tunçbilek, Ankara, 1988.
4. Handegree, M.C, et al. Immunization Against Neonatal Tetanus in New Guinea. Bull. Wld. Hlth. Org. 43, 439–451, 1970.
5. Simonsen, O., et al. Immunity Against Tetanus and Effect of Revaccination 25–30 Years After Primary Vaccination, The Lancet, 2:1240–1242, 1984.
6. Aşı Uygulama Rehberi, SSBYB Temel Sağlık Hizmetleri Gn. Md. Ankara, 1987.
7. Pitzurra, M. et al. Use of Turkey red blood cells in the passive haemagglutination test for studying tetanus immunity, Bull. Wld. Hlth. Org. 61 (2): 331–338 (1983).
8. Handegree, M.C. et al. Comparison of Tetanus Antitoxin Titres Obtained by Haemagglutination and Toxin Neutralization in Mice, Bull. Wld. Hlth. Org. 43: 461–468, 1970.
9. Dastur, F.D. et al. Response to single dose of tetanus vaccine in subjects with naturally acquired tetanus antitoxin. The Lancet, August, 1: 219–221, 1981.
10. Atabey, N. Tetanoza Karşı Bağışıklığın Belirlenmesi, Uzmanlık Tezi, G.Ü. Tıp Fak. Mik. ABD Sivas, 1988.

# BALIN IN VITRO ANTİBAKTERİYEL VE ANTİFUNGAL ETKİSİ

Kenan HASPOLAT \*

Hasan ÇENGEL \*\*\*

Sadık BÜYÜKBAŞ \*\*

## ÖZET

Bal dilüsyonları çeşitli mikroorganizmalar üzerine inoküle edildi ve bu mikroorganizmalar üzerindeki etkisi araştırıldı; bakteri ve candida albicans üzerinde etkili olduğu bulundu.

## GİRİŞ

Bal folklorik tıpta özellikle yara iyileşmesinde kullanılan bir drogdur. Modern tıpta da kullanım alanı bulunduğunu yayınlardan öğreniyoruz. Cavanagh ve Beazley'in vulva karsinomasıyla ilgili radikal operasyonlarda yara iyileşmesini hızlandırıcı olarak balı kullandığını görüyoruz. Bu araştırmacılar in vitro olarak da balın antifungal ve bakterisid etkisini de göstermişlerdir (3). Bergman ve arkadaşları da fareler üzerinde yara iyileşmesinde balın müspet etkisini araştırmalarında ispatlıyorlar (2). Haffejee ve Moosa da infantil gastroenterit de oral rehidratasyon sıvısı içine glikoz yerine bal koyarak bu terkinin hem iyi bir rehidratasyon sıvısı hem de bakterisit etkisi olduğunu yayınlarda belirtiyorlar (5). Etki mekanizması olarak inhibin isimli termolabil bir madde, balın hipertonsitesi ve düşük pH'nın bakteriyel üremeyi inhibe ettiği söyleniyor. Yara iyileşmesinde ilave mekanizmaları da çeşitli yayınlarda detaylı olarak ele almaktadır (2). Balın salmonella, shigella, enteropathogenic E.coli, Klebsiella, proteus ve candidalar üzerinde etkili olduğunu çeşitli araştırmacılar söylüyor (3, 5, 6, 7). Biz de ülkemizde balla yapılacak klinik çalışmalara alt yapı oluşturması açısından in vitro bir çalışmanın yapılmasının faydalı olacağını düşünerek bu çalışmayı yaptık.

## MATERYAL VE METOD

16 hastadan dışkı, 7 hastadan boğaz sürüntüsü, 9 hastadan idrar, 7 hastadan yaradan sürüntü, 3 hastadan diş apsesinden sürüntü alınarak kültür-antibiyoqram yapıldı.

\* Dr. Pediatri Uzmanı Devlet Hastanesi

\*\* Dr.Biyokimya SÜTF

\*\*\* Dr.S.S.K. Hastanesi

Dışkılar kanlı agar ve endoya ekildi, 24 saat sonra üreyen bakteriler tek koloni alınarak eğri jeloza çekildi. Daha sonra şekerli besiyelerine ekilerek tip ayırımına geçildi. Enkübasyon 37° C'de yapıldı.

Boğaz sürüntüsü jansiyen morlu buyyona ve normal buyyona ekildi. 24 saat 37° C'de enkübe edildi. Sonra üreyen bakterilerden koyun kanlı agara ekim yapıldı. 24 saat 37° C'de enkübe edildi. Ertesi gün hemolizlerine göre streptokoklar tiplerine ayırdı.

İdrar kültürü için kanlı plağa ekim yapıldı. Üreyenlerden tek koloni metoduyla eğri jeloza çekildi. Ertesi gün şekerli besiyelerine ekildi, tip ayrımı yapıldı.

Yara ve diş apse sürüntüsü kanlı agara ekildi, 24 saat, 37° C'de enkübe edildi. Hemolizlerine ve kolonilere göre tip ayrımı yapıldı.

Antibiyogramlar, gaita kültürleri endo'da, diğerleri kanlı agarda yapıldı. Antibiyogramlar için daha önce hazırlanmış, steril edilmiş diske bal emdirildi. 37° C'de bir gün bekletilerek kurutuldu ve kullanıldı. Bal için ayrıca % 50 dilüsyon yapıldı, yine aynı şekilde disk hazırlandı ve kullanıldı.

Zon çapları olarak 0–10 mm dirençli (D), 10–20 mm arası az hassas (A.H), 20–25 mm arası hassas (H) kabul edildi.

Kullandığımız bal, piyasadaki ticari ballara güvenemediğimiz için, temin ettiğimiz petek baldan ekstre edildi.

## BULGULAR

14 gaita kültür sonuçları Tablo—1'de gösterilmiştir.

TABLO—1: Gaita Kültür—Antibiyogram Sonuçları

Patojen	Bal		En Etkili Antibiyotik
	Konsantre Bal	% 50 Dilüe	
Hemolitik E.coli	H	H	Amikasin
"	H	A H	Amikasin
"	H	H	Amoksilin — Klavulanik asit
"	H	H	Amoksilin — Klavulanik asit
"	A H	D	Cefotaxime
Salmonella Typhi	H	H	Cefotaxime
"	H	H	Amoksilin — Klavulanik asit
"	A H	A H	Ceftriaxone
Shigella	H	H	Amikasin
"	H	H	Amikasin
Proteus Vulgaris	H	A H	Amikasin
"	A H	D	Amikasin
Candida Albicans	H	A H	—
"	H	H	—

Tablo—I'de de görüldüğü ezere konsantre haliyle daha kuvvetli, % 50 dilüsyonda da nispeten daha az güçlü bir şekilde mikroorganizmalar üzerine etki etmiş, antifungal ve bakterisit etkide bulunmuştur.

Tablo—II'de boğaz kültür—antibiyogram sonuçları sergilenmiştir. Burada da balın güçlü etkisi kendisini göstermektedir.

TABLO—II: Boğaz Kültür Antibiyogram Sonuçları

Patojen	Konsantre	Bal		En Etkili Antibiyotik
		% 50 Dilüe		
B—Hemolitik Streptokok	H	A H		Penisilin—G
"	H	H		Penisilin—G
"	H	H		Penisilin—G
Hemolitik streptokok	H	A H		Amoksilin — Klavulanik asit
"	H	A H		Amoksilin — Klavulanik asit
Candida Albicans	H	H		—
"	H	H		—

Tablo—III'de ise Yara sürüntüsü üzerindeki balın etkisi incelenmiştir.

TABLO—III: Yara Sürüntü Kültür—Antibiyogram Sonuçları

Patojen	Konsantre	Bal		En Etkili Antibiyotik
		% 50 Dilüe		
β— Hemolitik streptokok	H	H		Penisilin—G
"	H	A H		Klavulanik asit—Amoksilin
α—Hemolitik streptokok	H	A H		Penisilin—G
"	A H	A H		Penisilin—G
Staf Aureus	H	H		Sulbaktam — Ampisilin
"	H	H		Sulbaktam — Ampisilin
"	H	A H		Klavulanik asit — Amoksilin

Tablo-IV'de de idrardaki patojenler üzerinde balın müspet etkisi görülmektedir.

TABLO-IV: İdrar Kültür-Antibiyogram Sonuçları

Patojen	Konsantre	Bal % 50 Dilüe	En Etkili Antibiyotik
E.Coli	H	H	Amikasin
"	H	A H	Amikasin
"	H	A H	Gentamisin
"	A H	D	Cefotaxime
"	H	H	Gentamisin
Proteus mirabilis	D	D	Aztreonam
"	A H	D	Amikasin
Klebsiella pnemoniea	H	H	Nitrofurantoin
	A H	A H	Gentamisin

Tablo-IV'de proteus mirabilis haricinde balın güçlü etkisi görülüyor. Tablo-V'de ise dış apse sürüntüsü üzerine balın etkisi gösterilmiştir.

TABLO-V: Dış Aps Sürüntüsü Kültür-Antibiyogram Sonuçları

Patojen	Konsantre	Bal % 50 Dilüe	En Etkili Antibiyotik
$\beta$ - Hemolitik streptokok	H	H	Klavulanik asit - Amoksilin
"	H	A H	Penisilin-G
Staf aureus	H	A H	Sulbaktam - Ampisilin

Kültür antibiyogram sonuçları genel olarak değerlendirildiğinde proteus mirabilis hariç balın iyi bir bakterisit ve antifungal etkiye sahip olduğu sonucu ortaya çıkmıştır.

## TARTIŞMA

Bal folklorik tıpta iştah açıcı, karminatif ve purgatif olarak kullanılmasının yanısıra halk arasında çiban, sivilce, bazı şişlikler ve açık yaralar için dışarıdan kullanılır (4,8). Batı dünyasında da modern tıpta yara iyileşmesinde balın başarılı şekilde kullanılabileceğini bildiren yayınlar vardır (2,3). Bergman, inhibin isimli

termolabil madde, hipertonsite, düşük pH gibi bakteri üremesini inhibe eden faktörlerin yanısıra ödemin azalmasında higroskobik etki, iyileşme prosesini etkileyen katalaz gibi enzimlerin bulunuşu, yara iyileşmesi için mükemmel bir enerji kaynağı oluşu özelliklerinden ötürü yara iyileşmesinde balın başarılı sonuç verdiğini söylüyor (2).

Balın antibakteriyel etkisiyle ilgili çalışmalar ülkemizde sınırlıdır. 1964 senesinde Vakıf Gureba Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarı çalışmasından başka bu alanda çalışma görmedik. Bu araştırmada Ülker Türkiye ballarını antibakteriyel faktör bakımından incelemiş ve balların bakterisit ve bakteriyostatik tesirini tespit etmiştir. Bal ile 24 saat temas eden mikropların artık üremediğini ve en hassas deney hayvanlarında enfeksiyon yapamadığını göstermiştir. Balın bu etkisi kaynatılmağa dayanamayan ve diyalize olabilen bir faktörden ileri gelmektedir. Bu faktör serum karşısında da ortadan kalkmaktadır. Antibakteriyel tesir bakımından petek balları süzme ballardan ve Tüks süzme balları Alman süzme ballarından üstün bulunmuştur (1). Balın kaynatılmamasını Bergman ve arkadaşları da özellikle vurguluyor (2). Biz de bu iki çalışmayı gözönünde tuttuk. Kaynatılmamış bal kullandık. Süzme balı iki sebepten ötürü tercih etmedik. Birincisi ülkemizde süzme ballara her zaman güvenmek mümkün değildir. İkincisi Ülker'in çalışmasında petek ballarının antibakteriyel etkisi süzme ballardan daha fazla bulunmuştur. Çalışmamızda balın *Salmonella*, *Shigella*, *E.Coli*, Beta ve alfa hemolitik streptokok, koagülaz pozitif stafilokoküs aureus, proteus vulgaris ve candida albicans üzerinde etkili olduğunu tespit ettik. *Proteus mirabilis*'e karşı bir antibiyogramda az hassas etki bulunurken, bir antibiyogramda da dirençli bulunmuştur. Cavanagh ve Beazley ise araştırmalarında Beta hemolitik streptokok, koagülaz pozitif stafilokok, proteus mirabilis, *E.Coli*, bacillus spp, candida albicans, candida stellatoidea, candida tropicalis, candida pseudotropicalis'e karşı balın çok hassas olduğunu tespit etmiştir. Bu araştırmada % 30'a kadar dilüsyonlarda bakteriler etkilenmiştir. Mantarlara karşı etki ise % 40 dilüsyondan sonra azalmıştır (3). Biz de çalışmamızda sadece % 50 dilüsyon kullandık, benzeri durumları gördük. Bir antibiyogramda % 50 dilüsyonda *Candida albicans*'a karşı etkide azalma tespit edildi. Daha aşağı dilüsyonları da biz çalışmamızda uygulamadık. Cavanagh balın proteus mirabilis üzerine de etkili olduğunu bildiriyor. Aynı başarıyı biz elde edemedik. Kültürlerimizde sadece candida albicans'ı görebildiğimizden diğer mantarlar üzerinde fikir yürütemiyoruz. Cavanagh *Candida krusei* ve candida guilliermondii üzerinde balın etkili olmadığını bildiriyor (3). Bu çalışmalardan başka Jeddar, Kharsany, Ramsarop'a ait araştırma ile İbrahim'e ait araştırmada da *Salmonella*, *Shigella* ve *E.coli* üzerinde balın çok etkili olduğu gösterilmiştir (6, 7). Haffejee ve Moosa da oral rehidratasyon sıvısında glikoz yerine bal koymuş, bakteriyel ishallerde oral rehidratasyon sıvısı – antibiyotiğe karşı iyileşme süresi açısından belirgin bir üstünlük bulmuştur. Yani bu kontrollü çalışmada balla yapılan oral rehidratasyon sıvısıyla hastalar daha çabuk iyileşmiş, üstelik antibiyotik de

kullanılmamıştır. Burada bu terkinin hem rehidratasyon özelliğinden hem de anti-bakteriyel özelliğinden istifade edilmiştir (5). Nitekim çalışmamız da ülkemizde yapılacak bu tip bir çalışma için bir ön çalışma sayılır.

## İN VİTRO ANTİBAKTERİYEL VE ANTİFONJAL EFFECTS OF HONEY

Kenan HASPOLAT\*

Hasan ÇENGEL \*\*\*

Sadık BÜYÜKBAŞ \*\*

### SUMMARY

The neat honey and dilutions prepared with distilled water were inoculated with a variety of microorganisms and its effect on these microorganisms was searched. It was found to be effective on bacteria and candida albicans.

### KAYNAKLAR

- 1- Baytop, T., Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi. İ.U. Eczacılık Fak. Yay. İstanbul. 1984 s: 178.
- 2- Bergman, A., Yanai, J., Weiss, J.et. al., Acceleration of wound healing by topical application of honey. Am.J.Surg. 145: 374, 1983.
- 3- Cavanagh, D., Beazley, J: Radical operation for carcinoma of the vulva. A new approach to wound healing. J.Obstet and Gynecol of Br.Commonwealth. 77: 1037, 1970.
- 4- Demirhan, A: Mısır Çarşısı Drogları. İ.U.Cerrahpaşa Tıp Fak.Doktora Tezi. 1975 s: 43.
- 5- Haffjee, İE., Moosa, A: Honey in the treatment of infantile gastroenteritis. Br.Med. J. 290: 1866, 1985.
- 6- İbrahim, A.S: Antibacterial action of honey. Proceedings of the first international conference on Islamic medicine. Kuwait. January. 1981. Bulletin of Islamic medicine. 2 nd. ed. Vol: 1, Kuwait Ministry of Health. 1981 p: 363.
- 7- Jeddar, A., Kharsany, A: The antibacterial action of honey: An in vitro study. S. Afr. Med.J. 67: 257, 1985.
- 8- Uçer, M: Folklorumuzda bal. II.Milletlerarası Türk Folklor Kongresi Bildirileri. 5: 255, 1983.



# SENTETİK ORGANİK GIDA BOYALARININ İSTANBUL PIYASASINDA SATILAN ÇEŞİTLİ ŞEKERLERDE ARAŞTIRILMASI

Günay GÜNGÖR \*

Leman DEMİR \*\*

Övat GURAY \*\*\*

## ÖZET

Bu çalışmada, İstanbul'da satılan 11 firmaya ait 66 şeker örneğinde kullanılan boyalar ve bunların gıda maddeleri tüzüğüne ve yönetmeliklere uygunluğu araştırılmıştır. 66 şeker örneğinden 56 sında saptanan boyaların 20'si tüzüğe aykırı Ponceau 3R— Ponceau 2R— Ponceau SX— Brilliant Blue FCF, Amarant ve Orange I boyalarıdır.

## GİRİŞ

Son yıllarda ticari amaçlarla gelişen ve daha çok halkın beslenme psikolojisini hedef tutan gıda teknolojisinin gelişmesi, bir taraftan değerli pek çok besin maddesinde besin unsurlarının kaybına ve dolayısı ile beslenmede açıklar meydana gelmesine neden olurken diğer taraftan gıda maddelerine çeşitli amaçlarla katılan "Katkı Maddeleri" besinlerin besleyici değerlerini düşürmekte hatta bazı hallerde yiyenler için tehlikeli ve zararlı olabilmektedir.

Günümüzde gıda katkı maddeleri arasında en önemli bir grubu oluşturan boyalar oldukça çok sayıda ve çeşitlidir ve bunların besleyici hiç bir değeri yoktur. Kullanılma nedenleri, işlemler sırasında gıda maddelerinin asıl renklerinin kaybolması, bazılarının soluk bir renk alması ve halkın parlak renkli yiyecekleri daha çok tercih etmesidir (5, 9, 14, 16).

1800 yılına kadar hayvansal ve bitkisel kaynaklı doğal boya maddeleri ile renklendirilmekte olan gıda maddelerine bu tarihten itibaren doğal boyaların yanında örneğin kömür katranı gibi boyaların kullanılmasına da başlanmıştır (8, 11, 12, 21).

Bugün 2000 den fazla boya çeşitli şekillerde gıda maddelerine katılmakta ve gene bir kısım günümüzde beslenme problemleri arasında büyük bir yer tutmaktadır.

---

\* Dr.İ.Ü. Tıp Fakültesi Koruyucu Hekimlik ve Halk Sağlığı Anabilim Dalı

\*\* Dr., " " " " " " "

\*\*\* Prof.Dr., " " " " " " "

1950'li yıllarda gıda maddelerinde kullanılan sentetik boya maddelerinden pek çoğunun insan sağlığı için zararlı olduğu özellikle mutajenik ve kanserojenik etki yaptığının saptanması üzerine, sentetik boyaların toksite çalışmalarına başlanmış ve bir bölümünün kullanımı yasaklanmıştır ve daha önceleri kullanılan 85 boyanın sayısı 45'e düşürülmüştür (6, 7, 20).

Ülkemizde ise 1960 – 1965 yılları arasında 17 değişik sentetik boyanın kullanılmasına izin verilirken bugün müsaade edilen boya sayısı 6'dır (2, 13).

Sentetik – organik boyaların üzerinde etkilerinin saptanması ve DSÖ ve FAO'nun bu boyalar üzerindeki etkilerinin araştırılmasını önermesi, dünya devletlerinin sentetik boyaların kullanılmasında daha dikkatli davranmalarına neden olmuştur.

Biz bu çalışmamızda ülkemizde çeşitli renklerde boyanmış şekerlerin açık olarak sergilerde ve pazar yerlerinde satılma ve bunların çocuklar tarafından fazla tüketilmesi nedeni ile bunlarda kullanılan boyaların gıda maddeleri Tüzüğüne uygun olup olmadığının kontrolünü amaçladık.

## MATERYAL ve METOD

Araştırmada :

– İstanbul'da pastahane, pazar ve süpermarketlerden rastgele brnekleme ile alınan 11 marka (X) şekerlerin her birinden alınan 6'şar örnek üzerinde çalışılmış

– Kırmızı, pembe, yeşil, sarı v.b. renklerdeki şekerlerde gıda maddeleri Tüzüğüne göre kullanılmasına müsaade edilen veya kullanılması yasak olan tüm sentetik boyalar

– İnce tabaka kromatografisi metodu (13, 17) ile araştırılmıştır.

(X) – Firma isimleri birimizde saklıdır.

– Şekerlerde boya maddelerinin izalasyonu için "Yün Boyama Yöntemi" uygulanmıştır (4, 13, 17, 20).

Çalışmada standart olarak:

İndigotine–Amaranth–Erythrosine, Sunset Yellow FCF, Tartrazin, Orange–I Ponceau 6R, Ponceau 3R, Ponceau SX, Ponceau 2R, Yellow DR, Orange 6, Orange II, Patent bulue V, Brillant Blue FCF, Ponceau 4R boyaları kullanılmıştır (x).

## BULGULAR

Analiz sonuçlarına göre

– "Yün boyama yöntemi" uygulanan 66 şeker örneğinin 56'sında çeşitli sentetik boya maddesi saptanmış, 10 şeker örneğinde boya maddesi izole edilmemiştir (Tablo 1).

TABLO- 1- 66 Şeker Örneği Boya Analiz Değerleri

Boyanın İsmi	Boya Saptanan Örnek Sayısı	Örnek Kodu
Tartrazin	9	A <sub>1</sub> -B <sub>9</sub> -F <sub>31</sub> -H <sub>45</sub> -H <sub>47</sub> -I <sub>52</sub> -I <sub>56</sub> -I <sub>60</sub> -K <sub>65</sub>
Sunset Yellow	8	A <sub>2</sub> -A <sub>5</sub> -A <sub>6</sub> -B <sub>10</sub> -C <sub>17</sub> -F <sub>36</sub> -H <sub>46</sub> -K <sub>63</sub>
Ponceau 4R	7	D <sub>23</sub> -F <sub>34</sub> -C <sub>37</sub> -I <sub>53</sub> -I <sub>55</sub> -K <sub>61</sub> -K <sub>66</sub>
Erytrosine	9	A <sub>4</sub> -B <sub>12</sub> -C <sub>15</sub> -C <sub>18</sub> -D <sub>20</sub> -H <sub>48</sub> -I <sub>57</sub> -I <sub>58</sub> -K <sub>62</sub>
Indigotine	2	C <sub>17</sub> -K <sub>63</sub>
Panceau Sx	2	A <sub>3</sub> -D <sub>24</sub>
Panceau 3R	2	D <sub>19</sub> -I <sub>51</sub>
Panceau 2R	1	E <sub>29</sub>
Orange -I	7	B <sub>7</sub> -C <sub>14</sub> -D <sub>21</sub> -E <sub>25</sub> -E <sub>28</sub> -F <sub>32</sub> -G <sub>38</sub>
Amaranth	3	D <sub>22</sub> -D <sub>24</sub> -K <sub>64</sub>
Brilliant Blue FCF	3	B <sub>7</sub> -F <sub>33</sub> -G <sub>38</sub>
<b>TOPLAM</b>	<b>56</b>	
Tüzük dışı İndan- tifiye edilmiş boyalar	8M 7S 1T	A <sub>3</sub> -B <sub>8</sub> -B <sub>12</sub> -C <sub>13</sub> -C <sub>16</sub> -D <sub>12</sub> -F <sub>32</sub> -F <sub>35</sub> B <sub>8</sub> -B <sub>11</sub> -C <sub>16</sub> -E <sub>25</sub> -E <sub>29</sub> -E <sub>30</sub> -F <sub>35</sub> F <sub>33</sub>
Birden fazla boya saptananlar	13	A <sub>3</sub> -B <sub>7</sub> -B <sub>8</sub> -B <sub>11</sub> -C <sub>17</sub> -D <sub>17</sub> -D <sub>24</sub> -F <sub>25</sub> -E <sub>29</sub> -F <sub>32</sub> -F <sub>33</sub> -F <sub>35</sub> -G <sub>38</sub>
M - Mavi Boya S - Sarı Boya T - Turuncu Boya		

X- Standart Boyalar - TÜBİTAK gıda Onite ve Bölge Hıfzıssıhha Enstitüsünde Sağ-  
lanmıştır.

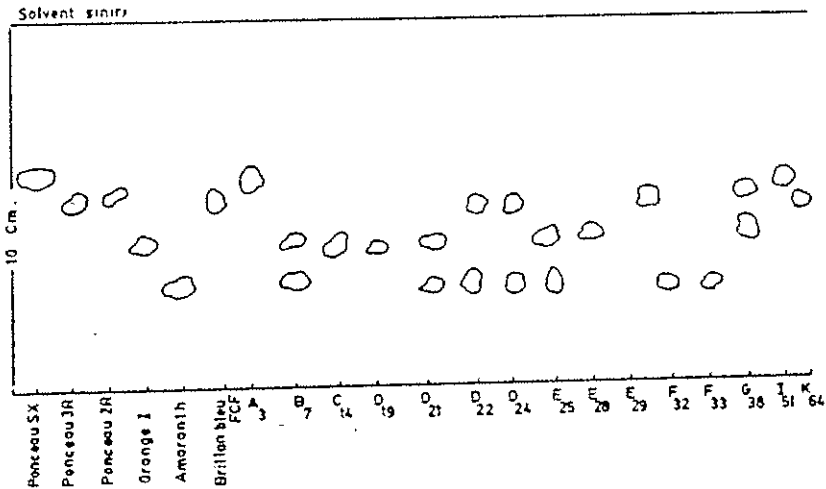
– Boya maddesi izole edilen 56 şeker örneğinin:

- a) 36 şında gıda maddeleri Tüzüğüne uygun (Ponceau 4R– İndingotine, Tartrazin Erythosine, Sunset Yellow FCF, Patent Blue V).  
b) 20'sinde Tüzüğe aykırı (Panceau 3R–Ponceau 2R Sx, Brilliant Blue FCF, Amaranth, Orange I) boya maddesi bulunmuştur.

TABLO–2: Tüzükçe Aykırı Boya Saptanan Örnekler

Boyanın İsmi	Boya Saptanan Örnek Sayısı	Örnek Kodu
Ponceau 3R	2	D <sub>19</sub> –I <sub>51</sub>
Ponceau 2R	1	E <sub>29</sub>
Ponceau SX	2	A <sub>3</sub> –D <sub>24</sub>
Birilliant Blue FCF	3	B <sub>7</sub> –F <sub>33</sub> –G <sub>38</sub>
Orange I	7	B <sub>7</sub> –C <sub>14</sub> –D <sub>21</sub> –E <sub>25</sub> –E <sub>28</sub> –F <sub>32</sub> –F <sub>38</sub>
Amaranth	3	D <sub>22</sub> –D <sub>24</sub> –K <sub>64</sub>
TOPLAM	18	

Ayrıca şeker örneklerinin bir kısmında birer, bir kısmında ise binden fazla boya maddesiz saptanmıştır.



## TARTIŞMA

Dünya nüfusunun hızla artması, gelişen ülkelerin artan istekleri ve yaşam standartlarının yükselmesinin kalite ve çeşitli gıda maddelerine olan taleplerinin artması günümüzde gıda maddelerine olan taleplerinin artması günümüzde gıda maddelerine bağlı olarak çeşitli sağlık sorunlarının oluşmasına neden olmaktadır.

Bu sorunlar arasında en önemlilerinden biri de gıda katkı maddeleri arasında geniş ölçüde kullanılan sentetik boyalardır.

1950'li yıllardan beri kullanılmakta olan gıda boyalarının 1960 larda çeşitli sağlık zararlarının olduğu, çoğunun kanserojen etki yaptığının saptanması, ülkemizde ve pek çok dış ülkelerde bazı boyaların yasaklanmasına ve sayıların azaltılmasına neden olmuştur.

Ancak yasaklanan boya çeşitlerinin ülkeden ülkeye değişmesi uluslar arası bazı sorunlar yaratmaktadır. Örneğin bu gün için Kanada'da 15, Almanya'da 19, Sovyetler Birliğinde 3, Türkiye'de ise 6 boyanın kullanılmasına izin verilmektedir.

Bu nedenle uluslararası kuruluşlarca katkı maddelerinin emniyetini değerlendirmek üzere ölçütler konmaya çalışılmış ve bu amaçla 1957 yılında FAO-WHO örgütlerince Ortak Eksperler Komitesi kurulmuştur ve bu komite tarafından 1970 yılında ADI (Kabul edilebilir günlük alım miktarı) değerleri saptanmıştır (13, 20). Ayrıca bu komite tarafından boya maddeleri- Doğal, Anorganik ve Sentetik olarak sınıflandırılmıştır (13).

Ülkemizde 1593 sayılı Umumi Hıfzıssıhha Kanununun 188. maddesi gereğince yiyecek ve içeceklere katılabilecek boyalarla bunlardan katılması yasak olanlar 6.7.1951 tarih 6611 sayılı "Boya Talimatnamesi" ile belirlenmiştir (13). Bu talimatname 19.11.1962 tarih ve 11039 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan yönetmelikle yürürlükten kalkmış ve daha sonra bu yönetmelikle değiştirilerek 4.7.1983 tarih ve 19097 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan yönetmelikle Sunset Yellow FCF, Tartrazin, Patent Blue V, Ponceau 4R boya maddeleriyle ilgili araştırmalar sonuçlanıncaya kadar kullanılmalarına izin verilmiştir (20).

Dünya Sağlık Örgütünün bir alt kuruluşu olan Uluslararası Kanser Araştırma Merkezine (International Agency to Research on Cancer-IARC) bağlı çalışma grupları Azo boyaları üzerinde yapılan çalışmaları değerlendirilerek karsinojenik, toksikolojik risk yönünden bu boyaları beş grupta sınıflandırmışlardır (4, 13, 19).

Bu gruplar :

1. Grup: Zararlı oldukları saptanan ve insanlar için karsinojenik etkili olduğu bilinenler,
2. grup: Yapılarının tam bilinmemesine karşın, üzerinde yapılan toksikolojik çalışmalar sonucu insanlar için muhtemel karsinojenik etkili olanlar,
3. grup: Karsinojenik etkilerine ait yeterli veri bulunanlar,
4. grup: Deney payvanlarında karsinojenik etkili olduklarına ait sınırlı delil bulunanlar,

5. grup: Toksikolojik bilgileri tamamlanmamış, karsinojenik etkili olduklarına ait yetersiz delil bulunanlar olarak belirlenmişlerdir.

Araştırmamızda kullandığımız, Ponceau 3R, Ponceau SX, 3. grupta, Brillant blue FCF, Orange 1, Ponceau 2R 4. gruba dahil olmakta diğer boyalar listede yer almamaktadır.

Söz konusu boyaların kullanılması ülkemizde yürürlükte olan Gıda Tüzüğüne göre yasaklanmıştır (2).

66 şeker örneği üzerinde yaptığımız boya araştırmasında, bu örneklerin 36'sının Gıda Tüzüğüne uygun bulunduğu, 20 örnekte ise yasaklanmış boyaların (Ponceau 2R, Ponceau 3R, Amaranth, Ponceau SX, Brillant Blue FCF, Orange 1) bulunması, ülkemizde besin sanitasyonu denetimin yeterince yapılmadığı ve boya maddelerinin Gıda Tüzüğüne uyulmaksızın kullanıldığı açıkça görülmektedir. Bu da halk sağlığına yeterince önem verilmemekte ve bu sonuçlara göre şekerin yapıldığı imalathanelerin ve bunların ürettikleri şekerlerin kontrolden uzak kaldıkları anlaşılmaktadır. Bu bakımdan ilgililerin bu durumu dikkate almaları ve piyasa kontrollerini daha sık yapmaları gerekmektedir.

## THE INVESTIGATION OF SYNTHETIC – ORGANIC FOOD DYES IN VARIOUS CONFECTIONARY WHICH ARE MARKETED IN ISTANBUL

Dr.Günay GÜNGÖR

Leman DEMİR

Övat GURAY

### SUMMARY

In this work, dyes which were used in 66 confectionary samples which were marketed in Istanbul belong to 11 firm and their suitability to Turkish food product legislation—regulation were investigated. The dyes that were found in 20 out of 56 confectionary samples are not meet the food regulations. These dyes are namely Ponceau 3R, Ponceau 2R— Ponceau SX, Brilliant Blue FCF, Amaranth and Orange 1.

### KAYNAKLAR

- 1- Alperden, I ve ark: Marmara Bölgesinde gıda maddelerinde yapılan Taklit ve Tağşiş Üzerine Bazı Araştırmalar, TÜBİTAK MAE Yayını, Yayın No: 47, 1980, Gebze.
- 2- Aydın, M: Gıda Kontrolü ve Mevzuatı, 1976.
- 3- Casarette, L.J., Doull, S.: Toxicology, The Basic Science of Poison, Mc Millan Publishing Co., ING, New York 1975, pp. 343, 55–562.

- 4- Chernozemsky, I.N, Boyland, E.: Carcinogenicity of Aromatic amines and azo dyes and their role in the development of human cancer in; Vol. 4, H.Egan (Ed) P.3.12 International Agency for Researe on Cancer, Lyon, 1981.
- 5- Davidson, S.S., et al.: Human Nutrition and Dietetics, Chorchill Livingstone Edinburgh, Lond and Newyork, Sixth Ed, 1975, pp. 265. 271.
- 6- Demirer, M.A.: Şekerlerdeki Boyaların İnce Tabaka Kromotografisi ile Tanımlanmaları üzerinde Araştırmalar, A.Ü. Vet. Fak. Derg. 21/1-2: 145-150, 1975.
- 7- Demirer, M.A: Suda eriyebilen Sentetik Organik Gıda Boyaları, A.Ü. Vet.Hekimleri Dergisi, 38: 30-41, 1968.
- 8- Dine Sen. N.: Tociology and Regulation of Natural Colors, Food Technology, 29/5: 40, May 1975.
- 9- Evaluation of Ceration Rood Additives (Twentytird Report of the Joint FAO/WHO Expert Comitte) Wld Hith. Org. Techn. Rep. Ser., 1980.
- 10- FAO : Current Food Additives Regislation No: 98.
- 11- Goodhart, R.S: Shils, E.M.: Modern Nutrition in Health and Disease, Lea and Febiğer- Philad elghia Fifth Ed. Reprinted September 1973. pp. 434 - 441.
- 12- Guthrie, R.S.: Food Sanitation, West port Connecticut, the Avı Publishing Company, Inc. 1972.
- 13- Güngör, G.: Türkiye'de besin sanitasyonu problemleri, Doktora tezi, İst.Univ. İst.Tıp Fak. Halk Sağlığı Anabilim Dalı 1981.
- 14- Hammann, V.: Food Additive Control in the Federal Republic of Germany, FAO Food Additive Control Ser., No., 7.1963, Rome.
- 15- Hart, L.F., Fisker, J.H.,: Modern Food Analysis, Spinger Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1971.
- 16- Marnion, H.D.: Hand Book of v.s. Colorants for Foods, Drugs and Cosmetics, P.6, John wiley Sons, New York (1979).
- 17- Stahl.: Thin Layer Chromatography, A Lab, Handbook, Spring Verlag Berlin-Heidelberg, New York 1969.
- 18- Radomski, J.L.: Mellinger, T.J: The Absorption, Fate and Excretion in Rats of the water - Soluble Azo Dyes, FD and C Red No. 2, F Dand C Red No. 4 and FD and C Yellow No. 6. J. Pharmacol, Exptl. Therap, 136 : 259-266, 1962.
- 19- Veliçangil. S.: Hekimler, Dişhekimleri, Eczacılar ve Sağlık Mühendisleri için Koruyucu ve Sosyal Tıp, Sermet Matb. İstanbul, 3. Baskı 1975.
- 20- Yentürk, G., Karakaya, A.E.: Kullanımı Yasaklanan Aromatik Azo yapı-sındaki gıda boyalarının bazı gıda maddelerinde araştırılması, Gıda Mecm. Yıl: 10, Sayı 6 Kasım 1985.
- 21- Weissler, A.: FDA Regulation of Food Colors, Food Technology 29/5: 38-46, Mary 1975.





# ANKARA'DA HAYVAN ISIRIKLARI (1989)

Sait BODUR \*

## ÖZET

Ankara'da 1989 yılında Kuduz yönünden şüpheli hayvan ısırığı nedeniyle aşya başvuran 3260 kişi incelendi. Isırık vakaları yaz aylarında, gecekondu bölgelerinde, erkeklerde ve okul çağı çocuklarda daha yüksek oranda görüldü. Isırılma en çok el ve kollarda olup, baş-boyun yaralanmaları küçük çocuk ve yaşlılarda daha fazla idi. % 6 vakanın aşı programını yarıda bıraktığı tespit edildi. Isırıkların % 73'üne ithal (HDCV) aşı uygulandı.

Isırılmaya en çok köpeklerin neden olduğu (% 67.2), bunu kedi (% 23.2) ve farelerin (% 6.7) izlediği, tüm ısırıkların %35 inin başıboş hayvanlarca meydana getirildiği görüldü.

## GİRİŞ

Hayvan ısırıklarının en korkulan yönü kuduz tehlikesidir. Ülkemiz Dünya'da Kuduz insidansının en yüksek olduğu bölgede yer almaktadır (3). Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da artık vahşi hayvan kuduzunu eradike etme çalışmaları sürdürülürken, ülkemizde halen yalnız köpek kuduzu vakalarının sayısı 600'ü bulmakta, 1989 da 7'si aşısız olmak üzere 10 vatandaşımız bu tahilsiz hastalığa yakalanarak hayatını kaybetmiş bulunmaktadır (7, 9).

Son yıllarda kuduz vakalarında azalma olmasına rağmen, 1989 da yeniden artış görülmesi, ısırılma olaylarındaki azalmanın yavaş olması (7,8) ve tüm ısırıkların aşya başvurmaması, Kuduzun ülkemizdeki potansiyel tehlikesinin büyüklüğünü hatırlatmaktadır.

Kuduzda tedavinin olmaması, hayvan kontrolünün yeterince yapılamaması, korunmada yasal zorunluluğu da olan (10) aşının önemini daha da artırmaktadır.

Kuduzla etkili mücadele, toplumun da katılımıyla mümkündür (1). Toplum katılımı eğitimle sağlanır. Bu çalışmada, Kuduz mücadelesinde ve eğitimin önceliklerini belirlemede gerekli bilgileri elde etmek amacıyla, ısırık vakalarının epidemiyolojik özellikleri incelendi.

---

\* Dr.Halk Sağlığı Uzmanı R.S.Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı

## MATERYAL VE METOD

Ankara merkez ilçeler ve bağlı köylerinde yaşayan toplumun Kuduz aşısı hizmeti, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Kuduz Aşı İstasyonunca karşılanmaktadır. Bu aşı istasyonu, anılan bölgenin tek aşı istasyonudur.

Çalışma, 1 Ocak – 31 Aralık 1989 tarihleri arasında, Ankara'da ısırılma nedeniyle aşıya başvuran 3260 kişiyi kapsamaktadır. Araştırma, deskriptif bir kayıt incelemesi olup, veriler % 15 oranında sistematik örnekleme ile elde edilmiştir. Araştırma evreni, kentsel düzeyde ülkeyi temsil edebilecek büyüklüktedir (2,5 milyon kişi). Semple tipi aşı ile aşı ve serum uygulamaları ücretsiz olarak uygulanmaktadır.

## BULGULAR

Ankara il merkezinde 1989 yılında 3260 kişi hayvan ısırıkları nedeniyle Kuduzdan korunmak için aşıya başvurmuş ve aşılanmıştır. Ankara merkez nüfusu 1989 için 2.565.000 olarak hesaplandı, buna göre ısırık insidansı %01,3 bulundu. Aşıya başvuranların 1388 i (% 42.6) fizik ve sosyal yapılaşma bakımından metropol kabul edilen şehir kesiminden, 1532 si (% 47.0) gecekondu bölgelerinden ve 340'ı (% 10,4) bağlı köy ve kasabalardandı.

Şüpheli ısırıklar en çok Temmuz, Ağustos ve Eylül aylarında olup (% 32.0), Ocak – Şubat – Mart aylarındaki ısırıkların iki katına yakındır. En az ısırık vakası Ocak ayında (% 4,5) olmuştur (Şekil 1).

Şekil I. Ankara'da Aylara Göre Isırık Vakaları (1989)

Vaka Sayısı



Aşıya başvuran ısırıkların 2293'ü (% 70,3) erkek, 967'si (% 29,7) kadındı. Hastaların 1412'si (% 43,3) 0-14 yaş grubunda, 1512'si (% 46,4) 15-49 yaş grubunda ve 336'sı (% 10,3) 50 üzeri yaş grubundadır (Tablo 1).

TABLO-1: Ankara'da Isırık Nedeniyle Aşıya Başvuranların Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımları (1989)

Yaş Grupları	Erkek		Kadın		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
0 - 3	86	64.7	47	35.3	133	4.1
4 - 6	250	60.4	164	39.6	414	12.7
7 - 10	296	69.0	133	31.0	429	13.1
11 - 14	296	67.9	140	32.1	436	13.4
15 - 24	374	77.4	109	22.6	483	14.8
25 - 49	780	75.8	249	24.2	1029	31.6
50 +	211	62.8	125	37.2	336	10.3
Toplam	2293	70.3	967	29.7	3260	100.0

Isırılma yerlerine göre başvuruların 234'ü (% 7,2) baş-boyun, 1637'si (% 50,2) el-kol, 1021'i (% 31,3) ayak-bacak ve 368'i (% 11,3) gövde yaralanması idi. Kuduzda önemli risk oluşturan baş-boyun yaralanması, çocuk (% 17,2) ve yaşlılarda (% 11,6) daha fazla, yetişkin grupta oldukça düşüktür (% 2,6). El-kol yaralanmaları 0-6 yaş grubunda en yüksektir (% 61,4) (Tablo 2).

TABLO-2: Isırık Vakalarının Yaş Gruplarına ve Isırık Bölgelerine Dağılımı (Ankara, 1989).

Yaş Grupları	ISIRILAN BÖLGE									
	BAŞ - BOYUN		EL - KOLLAR		AYAK - BACAK		GÖVDE		TOPLAM	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
0 - 6	96	17.2	336	61.4	62	11.3	55	10.1	547	100.0
7 - 14	62	7.2	335	38.7	265	30.6	203	23.5	865	100.0
15 - 49	39	2.6	802	53.0	577	38.2	94	6.2	1512	100.0
50 +	39	11.6	164	48.8	117	34.8	16	4.8	336	100.0
Toplam	234	7.2	1637	50.2	1021	31.3	368	11.3	3260	100.0

Tüm ısırıkların 2995'i (% 91,1) cild-cildaltı düzeyindeki yüzeysel yaralanmalardır. Bunların 156'sı şüpheli temastır. 265 vaka ise derin ve parçalı yaralanmalardır (% 8,1). Derin ısırıkların oranı baş-boyun bölgesinde en yüksek (% 16,7),

ayak ve bacaklarda en düşüktür (% 5,4) (Tablo 3). Derin ve parçalı ısırıkların % 94'ü köpeklerce meydana getirilmiş, bunların da % 41'i başıboş köpeklerce oluşturulmuştur.

TABLO-3: Yüzeysel ve Derin-Parçalı Isırıkların Isırık Bölgelerine Dağılımı (Ankara, 1989)

Isırılan Vücut bölgesi	Yüzeysel Isırık *		Derin Isırık		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Baş - Boyun	195	83.3	39	16.7	234	7.2
Eller-Kollar	1520	92.9	117	7.1	1637	50.2
Ayak -Bacaklar	966	94.6	55	5.4	1021	31.3
Gövde	314	85.3	54	14.7	368	11.3
<b>Toplam</b>	<b>2995</b>	<b>91.9</b>	<b>265</b>	<b>8.1</b>	<b>3260</b>	<b>100.0</b>

\* Temaslar dahildir

Aşı uygulamasını yarıda bırakanların sayısı 179'dur (% 5.5). Bu oran başıboş hayvan ısırıklarında daha yüksektir (% 8,9). Başka bir ifade ile aşıya devamsızların % 56,4'ü sahihsiz (ve fare gibi vahşi) hayvanlarca ısırılanlardır. Aşıya devam etmeme 15-49 yaş grubunda en yüksektir (% 6,7). Bu oran derin ısırıklılarda % 13'ü bulmaktadır.

TABLO-4: Şüpheli Isırıklarda Uygulanan İki Tip Aşının Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı (Ankara, 1989)

Yaş Grupları	Semple Sayı	ERKEK		KADIN				
		Aşı %	HDCV Sayı	Aşı %	Semple Sayı	Aşı %	HDCV Aşı %	
0 - 6	55	15.7	296	84.3	55	24.2	172	75.8
7 - 14	164	26.9	445	73.1	70	25.7	202	74.3
15 - 24	140	38.3	226	61.7	70	64.2	39	35.8
25 - 49	187	24.5	577	75.5	62	26.5	172	73.5
50 +	39	19.2	164	80.8	47	37.6	78	62.4
<b>Toplam</b>	<b>585</b>	<b>25.5</b>	<b>1708</b>	<b>74.5</b>	<b>304</b>	<b>31.4</b>	<b>663</b>	<b>68.6</b>

Uygulanan aşı cinslerinin yaş ve cinse dağılımı incelendi. 2371 kişiye (% 72,7) HDCV tipi ithal aşı, 889 kişiye (% 27,3) semple tipi yerli aşı uygulanmıştır. İthal aşı tercihi erkeklerde (% 74,5) kadınlardan (% 68,6) hemen her yaş grubunda fazladır. Bu fark, 0-6, 15-24 ve 50+ yaş gruplarında büyümektedir (Tablo 4).

Isırılmaya neden olan hayvanların 2192'si (% 67,2) köpek, 756'sı (% 23,2) kedi, 218'i (% 6,7) fare idi, Köpeklerin 433'ü (% 19,8) ve kedilerin 451'i (%59,7) idi. Sahipsiz (başiboş, sokak hayvanı) hayvanlardır. Tüm ısırıkların 1133'ü (% 34,8) başiboş hayvanlarca meydana getirilmiştir (Tablo 5).

TABLO-5: Isıran Hayvanların Cinsi ve Sahipli Olup Olmadıkları (Ankara, 1989)

Hayvanın Cinsi	Sahipli		Başiboş		Toplam
	Sayı	%	Sayı	%	
Köpek	1759	80.2	433	19.2	2192
Kedi	305	40.3	451	59.7	756
Fare	-	-	218	100.0	218
Tek tırnaklı	23	74.2	8	25.8	31
Sığır	23	100.0	-	-	23
Sincap	7	43.8	9	56.2	16
Tavşan	9	100.0	-	-	9
Gelincik	-	-	8	100.0	8
Tilki	-	-	6	100.0	6
İnsan	1	-	-	-	-
					(0.003)
Toplam	2127	65.2	1133	34.8	3260
					100.0

## TARTIŞMA

Şüpheli hayvan ısırıklarında kuduzdan korunmada aşı uygulaması, hayati önem taşır. Ankara'da 1989 yılında 3260 kişi hayvan ısırığı nedeniyle aşıya alınmış aynı yılda insan kuduzu görülmemiştir. Genel popülasyonda ısırık insidansı binde 1,3'tür. Türkiye genelinde ise binde 1,5'tur. Bu oran, solunum yolu ve enterit dışındaki tüm enfeksiyon hastalıklarının insidansından yüksektir (8).

Isırık vakalarında son yıllarda azalma olmuştur (Tablo 6). Bu azalma, şehrin fizik ve sosyal yapısındaki gelişmeye bağlanabilir. Diğer taraftan, kuduz hayvan tarafından ısırılanlarda hastalığın görülme oranının % 30-60 olduğu (1) ve ülke genelinde 1989 da görülen 10 vakadan 7 sinin aşısız olduğu (4) gözönüne alınırsa, ısırık vakalarının bildirilenden çok daha fazla olduğu düşünülebilir.

TABLO-6: Türkiye ve Ankara'da Hayvan Isırıkları (1985-1989)

Yıllar	T Ü R K İ Y E		Isırık Hızı(% 0)	A N K A R A		Isırık Hızı (% 0)
	Nüfus (Bin)(8)	Isırık Sayısı		Nüfus (Bin)(*)	Isırık Sayısı	
1985	50.664	78.347	1.5	2.235	4.360	2.0
1986	51.897	98.136	1.9	2.313	4.782	2.1
1987	53.213	103.741	1.9	2.394	3.833	1.6
1988	54.570	89.685	1.6	2.478	3.470	1.4
1989	55.969	83.847	1.5	2.565	3.260	1.3

(\*) 1985 sayım sonucuna göre projeksiyonla hesaplanmıştır.

Isırık vakalarının yaz aylarında oldukça artış göstermesi (Şekil 1), klasik bilgilere uygundur (1). Sıcak aylarda insanların çoğunun ev dışında olması, başıboş hayvanların sıcakta daha çok ortalıkta dolaşmaları, çocuklar için sokak oyunlarının artması, sıcak mevsimde köpek ve kedilerin daha saldırgan oldukları bir kızgınlık dönemi geçirmeleri, ısırık vakalarını artırmaktadır.

Ankara'da ısırık vakalarının % 47'sinin gecekondu bölgelerinden başvurusu, başıboş hayvanlarla altyapının yetersizliği arasındaki ilişki ve kırsal yaşamdaki insan-hayvan ilişkilerinin gecekondu yaşamında devam ettirilmesi ile açıklanabilir. Gelişmiş semtlerdeki ısırık vakalarında ise, süs, bekçilik ve av amaçlı kedi-köpeklerle ev halkının iç-içe yaşamaalarının etkili olduğu düşünülmüştür.

1989'da ısırıkların % 70'i erkeklerde görülmüştür (Tablo 1). Erkek/Kadın oranı 2,4'dür. Bu oran çocuk grupta 1,9, yetişkin grupta 3,2 ve yaşlı grupta 1,6'dır. Ülke düzeyinde Kuduz vakalarının da % 80'i (8 kişi) erkektir (7). Palavan ve Chun'un bulguları da bu yöndedir (2,6). Isırıkların her yaş grubunda erkeklerde fazla görülmesi, cinsiyet ile değil, cinsler arasındaki yaşayış farkı ile ilgilidir. Ev dışı hayatta erkeklerin daha aktif olmaları, çevrenin erkek çocuklara daha aktif rol vermesi, erkek çocukların aşırı hareketlerine daha az sınırlama getirilmesi ve erkeklerin hayvanlara daha irrite edici davranmalarının bu sonuçta etkisi olabilir.

Isırıkların en çoğu yetişkinlerde görülmüş (% 46,4), bunu çocuklar (% 43,3) ve yaşlılar (% 10,3) izlemiştir (Tablo 1). Ancak, yaş gruplarının genel popülasyondaki oranları gözönüne alındığında, ısırık insidansı çocuklarda daha yüksektir. Toplumun % 18,4'ünü oluşturan 7-14 yaş grubu çocuklar, tüm ısırıkların % 26,5'ine hedef olmuştur. Buna göre ikinci sırayı 0-6 yaş çocuklar almaktadır. Arı ve Chun'un tespitleri de çocukların daha fazla ısırıldıkları yönündedir (1,2). Çocukların hayvanlarla oynama meyilleri ve kendilerini sakınamamaları bu sonuçta etkilidir. Küçük çocuklarda ısırılmanın, okul çağı çocuklarından az olması, onların ebeveyn gözetiminde olmalarıyla açıklanabilir.

Ençok el ve kollar ısırılırken (% 50,2) bunu ayak ve bacaklar (% 31,3), gövde (% 11,3), baş-boyun (% 7,2) izlemektedir (Tablo 2). Hastalık yönünden en riskli olan baş-boyun ısırıkları çocuklarda, yetişkinlerden 7 kat fazladır. Baş-boyun ısırıklarında ikinci sırayı yaşlılar alır (Tablo 2). Bunun sebebi, çocukların boylarının kısalığı ile çocuk ve yaşlıların güçsüzlüğü nedeniyle boğuşma tarzı yaralanmalar ile savunma, yemleme, bakım ve oynamada öncelikle kullanılmalarıdır.

Derin ve parçalı ısırıkların baş-boyun bölgesinde daha yüksek oranda (% 16,7) bulunması (Tablo 3), hastalık riskini bir kat daha artırmaktadır. Diğer yandan ısırıkların % 38'inin başıboş köpeklerce oluşturulması, başıboş köpekler ve köpek kuduzu ile mücadelenin önemini hatırlatmaktadır.

Aşılmanmayı yarıda bırakanların oranı % 5,5 tir. Bu oran derin ısırıklarda (% 8,7) ve başıboş hayvan ısırıklarında (% 8,9) daha da yüksektir. Yine bir hesaplama ile aşığı yarıda bırakanların % 56,4'ü başıboş vahşi ve sokak hayvanlarıncı ısırılanlardır. Bu bulgularsa, toplumdaki konu ile ilgili eğitim açığını vurgulamaktadır.

Isırılma ile başvuranların % 73'ü ithal HDCV aşısı, % 27'si yerli semple tipi aşığı ile aşılanmıştır (Tablo 4). HDCV kullanımı her yaş grubunda erkeklerde daha fazladır. Bu fark 0-6, 15-24 ve 50 üzeri yaş gruplarında daha büyüktür. İthal aşının daha koruyucu olduğu görüşü yaygındır ve daha pahalıdır. Bu durumda aşığı tercihi ile yaş ve cinsiyet ilişkisinde, toplumun sosyal ve ekonomik değerlerinin etkili olduğu düşünülmüştür.

Isırılmaya neden olan hayvanların başında köpek gelir (% 67,2). Bunu kedi (% 23,2) ve fare (% 6,7) izler. Kedilerin % 60'ı ve köpeklerin % 20'si başıboş hayvanlardır (Tablo 5). İnsanda Kuduz hastalığının en önemli kaynağı köpek kuduzudur (3). Köpek ısırıklarının çokluğu, bu noktadan önemlidir. Başıboş olmaları halinde ise köpek kuduzunun kontrolü daha da güçleşmekte ve toplum için Kuduz hastalığı riski büyümektedir.

## SONUÇ ve ÖNERİLER

Son yıllarda hayvan ısırıklarında azalma olmasına rağmen, ülkemizde evcil hayvan ve insan Kuduzu henüz kontrole alınamamıştır. Toplumumuzda hala, şüpheli hayvan tarafından ısırılıp aşığı için başvurmeyen ve aşığı programını yarıda bırakanların sayısı az değildir. İnsan Kuduzu, hemen daima köpek Kuduzunun endemisine gösterdiği yerlerde görülür (3). Buna göre alınacak önlemler şöyle özetlenebilir.

- Annelere ve okul çocuklarına öncelik vererek, şüpheli hayvanlarla her türlü temastan kaçınılması (5), ısırılma halinde yaranın sabunlu su ile hemen ve iyice yıkanması (3), sonra da mutlaka aşılanması ve ısırılan hayvanın tecriden gözetime alınması (1) konularında her düzeyde eğitim yapılmalıdır.

– En önemli taşıyıcı olan köpek Kuduzunun kontrol edilmesi için, köpek ve kedilerin sayısı sınırlandırılıp, sahipli olmaları sağlanmalıdır. Bunun için kedi ve köpeklerin kaydedilmesi, vergilendirilmesi, aşıli bulundurulması, hayvana ait tehlikelerden sahibinin sorumlu tutulması, hayvanların bağlı, tasmalı ve ağızlıkları bulundurulması ve etiketlenmesi sağlanmalıdır.

– Başboş köpek ve kedilerin itlafı, insan ve hayvanların yoğunluk ve hareketliliğinin değişken olması ya da hayvan telefine toplum ve derneklerin tepkisi yüzünden (3) etkili olarak yürütülememektedir. Bu durumda ekonomik ve etkili olan aşılama ve öldürme işlemi birlikte uygulanabilir.

## ANIMAL BITES IN ANKARA (1989)

Dr.Sait BODUR

### SUMMARY

3260 animal bites seen in 1989 in Ankara were evaluated animal bites were found comparatively high in summer months (47 %), males (70.3%) and school children (26.5 %). Bites were mostly at hands and arms (50.2 %), and head — neck bites were seen in small children and elders. It was determined that 6 % cases had not completed vaccination program. Import vaccines (HDCV) were used at 73 % cases.

It was determined that bites were caused mostly by dogs (67.2 %) and cats (23.2 %) and mice (6.7 %), respectively. It was seen that bites were caused by free animals (35 %).

### KAYNAKLAR

- 1- Arı, A., Kuduz Monografi, HÜTF—HSABD Yayın No. 85/27, Ankara, 1985.
- 2- Chun, Y.T., Dog Bites in Children, XVII. Int. Congress of Pediatrics, Philippines, 1983, p.229.
- 3- Debbie, J.G., Rabies: an Old Enemy That Can be Defeated, World Health Forum, V.9, No. 4, 1988.
- 4- "Anonymous," İstatistik Yıllığı, 1987, DİE Yayını No. 1250.
- 5- Lode, H., Stahlmann, R., Enfeksiyoloji, Roche Yay., İstanbul, 1987, p.113.
- 6- Palavan, H., Kuduz, Kardeş Basımevi, İstanbul, 1950.



- 7- "Anonymous," Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hiz. Gel.Md., İstatistik Kayıtları, 1989.
- 8- "Anonymous," Sağlık Hizmetleri, Sağ.Bakanlığı Yayın No. 535, 1989.
- 9- "Anonymous," T.O.K.İ. Bakanlığı, Koruma ve Kont.Gnl.Md., İstatistik Kayıt., 1989.
- 10- "Anonymous," Umumi Hifzıssihha Kanunu, Kanun No. 1593, m.75.



**SALMONELLA TYPHI'NİN ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİĞE  
DUYARLILIĞI VE AMPİCİLLİN-CHLORAMPHENİCOL-  
TMP - SMZ İLE CEPHALEXİN ETKİNLİĞİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

Emin TEKELİ\*

A.Tevfik CENGİZ \*\*

Osman YAVAŞOĞLU \*\*\*

**ÖZET**

Klinik ve laboratuvar bulguları, Gruber-Widal testi, kan ve dışkı kültürleri ile tifo tanısı konulan 80 hasta, yatırılarak tedavi edilmiş ve izlenmiştir. Bu hastaların %57.5'u erkek ve % 42.5'i ise kadındır.

Hastaların % 46'sında kan kültürlerinde, % 54'ünde dışkı kültürlerinde, % 15'inde de hem kan, hem dışkı kültürlerinde *S.typhi* üretilmiştir. Duyarlılık testleri ampisillin, chloramphenicol, TMP-SMZ, tetracyclin, cephalixin, gentamycin ile yapıp, karşılaştırılmıştır. Cephalixin'e direnç % 11, ampisillin'e % 15, chloramphenicol'e % 16, gentamycin'e % 19, TMP-SMZ'e % 31, tetracyclin'e ise % 65 oranlarında bulunmuştur.

Hastaların, 4 grub halinde, % 40'ı chloramphenicol'le (50 mg/kg), %37.5'u i ampisillin'le (100 mg/kg), % 15'i TMP-SMZ (Trimethoprim-sulfamet-hoxazole- 320 mg TMP-1600 mg SMZ) ile, % 7.5'i ise cephalixin (100 mg/kg) ile tedavi edilmişlerdir.

Tedaviye olumlu cevap, chloramphenicol'de % 81, ampisillin'de % 90, TMP-SMZ'de % 67, cephalixin'de ise % 100 bulunmuştur.

Hastaların, izlenmesi sırasında komplikasyon görülme oranı % 14, mortalite oranı ise % 0 bulunmuştur.

**GİRİŞ**

Ülkemizde tifo, halen önemini koruyan bakteriyel bir barsak infeksiyonudur (1, 2, 3). Ancak tedaviye erken başlama zorunluluğu nedeniyle, genellikle kültür antibiogram sonuçları beklenememektedir. Bu nedenle de tedavide direnç sorunu ile karşılaşılmaktadır (1, 4, 5, 6).

Bu hastalığın tedavisinde en çok kullanılan ilaç chloramphenicoldur. Ancak bu ilacın yaygın kullanımı nedeniyle olagelen direnç, buna ek olarak chloramphenicol

---

\* Prof.Dr.A.Ü.Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoj ve İnfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı

\*\* Prof.Dr.A.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

\*\*\* Uz.Dr.İ A.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

nicol'ün hematopoietik sistem üzerindeki bilinen olumsuz etkisi gözönüne alınınca, yeni ilaç denemeleri ve araştırmaları gündeme gelmektedir. Bu yeni ilaçlar, ampicillin, TMP-SMZ, cephalosporin grubu ilaçlarıdır (4, 7, 8, 9, 10).

### GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Eylül-Aralık 1983 dönemlerinde, Ankara'da bir tifo epidemisi sırasında, A.Ü.T.F. İntaniye Kliniğine tifo teşhisi ile yatırılarak tedavi edilen 80 hasta üzerinde yapılmıştır. Epidemi sırasında kliniğimize başvuran, klinik, laboratuvar bulguları, Widal testi ve kültür neticeleri pozitif olan hastalardan 80 tanesi çalışma kapsamına alınmıştır.

Çalışmanın, epidemi sırasında yapılmış olması, hemen tedaviye başlama zorunluluğu, hastaları eşit gruplar halinde değişik antibiyotik tedavisine almayı ya da antibiogram sonuçlarını bekleyip, ona göre hastaları tedaviye almayı olanaksız kılmıştır. Bu nedenlerle, hastalarımızın % 40'ı chloramphenicol (50 mg/kg), %37.5'i ampicillin (100 mg/kg), % 15'i TMP-SMZ (2 x 160 mg SMZ) ve % 7.5'i de cephalixin (100 mg/kg) ile tedavi edildiler.

Hastaların kan ve dışkı kültürleri buyyonlu sıvı besiyerlerine, buradan da bula-nıklık görülenlerden EMB, Selenit F besiyerlerine ekildi. Laktoz negatif koloniler SS agara pasaj edildi. Mikroorganizmalar buradan alınarak, TSİ ve üreli besiyerine pasajlanarak, İMVİC çalışıldı. Salmonella antiserumları (DİFCO) ile lam aglütinasyonu yapılarak, Salmonella typhi tanımlandı. Bakteri süspansiyonları homojen bir şekilde 7 mm kalınlığındaki Müller-Hinton plaklarına yayılarak, antibiyotik diskleri (OXOİD) uygun şekilde konuldu. 37°C de 24 saat bekletilerek, zon çaplarına göre, duyarlılık rapor edildi.

Tüm hastalar, taburcu edilinceye ve sonraki dönemde de çağrılarak kompli-kasyonlu olan vakalar ise, devredildikleri ilgili kliniklerde izlendi.

### BULGULAR

Hastalarımızın cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı ve % oranları tablo 1'de gösterilmiştir.

TABLO-I: Hastaların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı ve % oranları.

Yaş	Erkek		Kadın		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
7-30	33	57.9	24	42.1	57	71
31-65	13	56.5	10	43.5	23	29
Toplam	46	57.5	34	42.5	80	100

Hastaların % 57.5'i erkek, % 42.5'i kadındır. Bu olguların % 71'i 7-30 yaş grubunda, % 29'u ise 31-65 yaş grubundadır.

Hastaların kan ve dışkı kültürlerinde Salmonella typhi üretilmesi ve bunun dağılımı ve % oranları tablo 2'de gösterilmiştir.

TABLO-II: Hastaların kan ve dışkı kültürlerinde S.typhi üretilmesi, bunun dağılımı ve % oranları.

Üreme	Kan kültürü		Kan ve dışkı kültürü		Dışkı kültürü	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Var (-)	37	46	12	15	55	69
Yok(-)	43	54	68	85	25	31
Toplam	80	100	80	100	80	100

Hastaların % 46'sının kan kültüründe, % 69'unun dışkı kültüründe, % 15'inin de hem kan, hem dışkı kültürlerinde S.typhi üretilmiştir.

Hastaların tedaviye alındıkları antibiyotiğe göre grublandırılması ve bu antibiyotiğe göre alınan olumlu cevabın % oranları tablo 3'te verilmiştir.

TABLO-III: Hastaların tedavi edildikleri antibiyotiğe göre grublandırılması ve olumlu cevap % oranları.

Tedavi grubu	Olumlu cevap		Olumsuz cevap		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Chloramphenicol	26	81	6	19	32	40
Ampicillin	27	90	3	10	30	37.5
TMP-SMZ	8	67	4	33	12	15
Cephalexin	6	100	-	-	6	7.5
Toplam	67	84	13	16	80	100

Chloramphenicol'e olumlu cevap oranı % 81, Ampicillin'e % 90, TMP-SMZ'e % 67, Cephalexin'e ise % 100'dür.

Kan ve dışkı kültürlerinde üretilen S.typhi'nin antibiyotiklere duyarlılık sonuçları tablo 4'te gösterilmiştir.

TABLO-IV: Kan ve dışkı kültürlerinde üretilen S.typhi'nin antibiyotiklere duyarlılık sonuçları ve % oranları.

Antibiyotik	Disk anti-	Dirençli	Duyarlı	Duyarlı	Dirençli	Toplam			
	biyotik mik- tarı	zon çä- pı	zon çä- pı	Sayı	%	Sayı	%		
	--mcg--	--mm--	--mm--			Sayı	%		
Ampicillin	10	11	14	68	85	12	15	80	100
Chloramphenicol	30	12	18	67	84	13	16	80	100
Tetracycline	30	14	19	28	35	52	65	80	100
	1.25								
TMP-SMZ	23.75	10	16	55	69	25	31	80	100
Cephalexin	30	14	18	71	89	9	11	80	100
Gentamycin	10	12	13	65	81	35	19	80	100

Ampicillin'e % 15, chloramphenicol'e % 16, TMP-SMZ'e % 31, tetracyclin'e % 65, cephalexin'e % 11, gentamycin'e % 19 oranlarında dirençlilik bulunmuştur.

Hastaların izlenmesinde prognoz, tablo 5'te gösterilmiştir.

TABLO-V: Hastaların prognozu ve komplikasyonların dağılımı ve % oranları

Olgu	Sayı	%
Exitus	—	—
Komplikasyon yok	69	86
Komplikasyon var	11	14
Barsak kanaması	3	3.75
Barsak delinmesi	2	2.5
Barsakta (kanama—delinme)	2	2.5
Pnömoni	2	2
Pyelit	1	1.25
Sarıklık	1	1.25

Komplikasyon görülme oranı % 14 olmuştur. Görülen komplikasyonlar barsak delinmesi, barsak kanaması, pnömoni, pyelit ve sarılıktır. İzlenen hastalardan ölen olmamıştır.

## TARTIŞMA

Son zamanlarda *S.typhi* antibiyogramlarında önemli bir direnç oluşumu gözlenmektedir. Bu direncin, bulaşıcı tipte bir direnç olduğu, en çok *S.typhimurium* da gözleendiği ve R plazmidlerinin etkinliği bildirilmiştir (1, 5, 11, 12, 13, 14). Ampicillin, chloramphenicol, tetracyclin ve sulfanomidlerin kullanılması sonrasında, bu antibiyotiklere karşı direnç kazanmış bakterilerin ortaya çıktığı bildirilmiştir (15).

Aminoglikozidlere karşı direncin ise, bunları inaktive eden enzimlerin varlığı ile olduğu bildirilmiştir (16).

Ölkemizdeki bir çalışmada chloramphenicol'e % 49, TMP-SMZ'e ve ampicillin'e karşı % 14.5 oranlarında direnç bulunmuştur (11). Bir başka çalışmada 33 *Salmonella* bakterisinin antibiyotik duyarlılığı araştırılmış 15 *S.typhi*, 3 *S.paratyphi A* ve 15 *S.paratyphi B* ve birinci derecede duyarlılığın TMP-SMZ ve gentamycin'e, ikinci derecede chloramphenicol'e olduğu; bunu tetracyclin, üçüncü derecede de ampicillin'in izlediği belirtilmiştir (17).

Bir başka çalışmada da, chloramphenicol'e % 18, ampicillin'e % 8, TMP-SMZ'e % 14 oranında tedaviye yanıt vermeme bildirilmiştir (18).

Bizim çalışmamızda ise, ampicillin'e % 15, chloramphenicol'e % 16, TMP-SMZ'e % 31 oranında dirençlilik saptanmıştır. Tetracyclin'e çok büyük oranda (65) dirençlilik bulunmuştur. Cephalexin'e % 11 oranında direnç saptanırken, bu oran gentamycin'de % 19'dur.

Klinik uygulamada ise tedaviye cevap vermeme oranı chloramphenicol'de % 19, ampicillin'de % 10, TMP-SMZ'de % 33'tür. Cephalexine cevap vermeme yoktur. Ancak bu vakaların az oluşu nedeniyle önemli bir bulgu olarak ele alınmamalıdır. Çalışmamızda TMP-SMZ'e cevap vermeme biraz daha yüksektir. Gerçekten de bu yanıt vermeme, kültür antibiyogram sonuçları ile de uyumludur. En önemlisi ise tetracyclin'e olan yüksek orandaki dirençtir.

Çeşitli araştırmalar, aminoglikozidlerin hücre içi bakterilere pek etki edemediklerinden, tercih edilmemeleri gerektiğini göstermişlerdir. Ayrıca sefalosporin grubu antibiyotiklere ise duyarlılık çok yüksek olmakla beraber, henüz çok yaygın kullanım alanı olmadığından, karşılaştırmalar için zamanın erken olduğu bildirilmiştir (19, 20, 21). Bir çalışmada, 20 *S.typhi* suşunun antibiyotiklere duyarlılığı incelenmiş ve bu bakterilerin tamamının ampicillin, chloramphenicol, TMP-SMZ, cephaperazon, cephotexime, ceptizoxim'e, oflaksazim ve fleroksazin'e duyarlı olduğu gözlenmiştir. *S.paratyphi B* ise (42 suş), ampicillin'e % 28.6, chloramphenicol'e % 33, TMP-SMZ'e % 42.9, cephaperazon'a % 35.7 oranında dirençli bulunmuştur (22).

Çalışmamızda duyarlılık en yüksek olarak cephalexin'e karşı çıkmıştır (% 89). Bunu ampicillin (% 85) ve chloramphenicol (% 84) takip etmektedir. Bu durum henüz tifo tedavisinde ampicillin ve chloramphenicol'un önemini koruduğunu göstermektedir.

Chloramphenicol'un, bir kontrendikasyon söz konusu olmadığı hallerde, klinik uygulamada öncelikle tercihi, ampicillin ve TMP-SMZ'in ise 2. ve 3. ilaç olarak düşünülmesi gereğine işaret edilmiştir (17). Ülkemizde S.typhi suşlarının chloramphenicol'e duyarlı olduğu açıklanmıştır (17. 22, 23, 24).

Tifo tedavisinde invivo—invitro sonuçların farklı olduğu bildirilmiş, ama mortalite ve komplikasyonların çok az olduğu ortaya konulmuştur (9, 10). Altay'ın (23) bir çalışmasında, 4 olguda % 5.8 pyelonefritis, 2 olguda (% 2.9) barsak kanaması, 2 olguda kolesistit, 1 olguda (% 1.4) barsak delinmesi ve 1 olguda (% 1.4) hepatit komplikasyonlarına işaret edilmiştir. Wilke ve ark. (22) ise tifolu 100 hastanın 9'unda intestinal kanama, 1'inde barsak delinmesine işaret etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise, komplikasyon görülme % 14 oranında bulunmuş, mortalite ise olmamıştır. 3 olgumuz da (% 3.75) barsak kanaması, 2 olgumuzda (% 2.5) barsak delinmesi, 2 olgumuzda (% 2.5) barsak kanaması ve delinmesi berabercedir. 2 hastamızda (% 2.5) pnömoni, 1'er (% 1.25) hastamızda da pyelit ve hepatit tespit edilmiştir.

## SENSITIVITY OF SALMONELLA TYPHI TO VARIOUS ANTIBIOTICS AND COMPARISON OF EFFECTIVENESS OF AMPICILLIN, CHLORAMPHENICOL, TMP-SMZ AND CEPHALEXIN THERAPIES

Emin TEKELİ

A.Tevfik CENGİZ

Osman YAVAŞOĞLU

### SUMMARY

80 patient with typhoid fever, diagnosed by clinical and laboratory (positive Gruber—Widal tests, blood and stool cultures) findings were treated and followed up % 57,5, of patients are men and % 42,5 are women.

S.typhi bacilli were cultured from ln % 54, and from blood ln % 46 patients, and from both blood and feçes ln % 15, Sensitivity tests to the antibiotics of ampicillin, chloramphenicol, TMP-SMZ, tetracyclin, cephalixin, gentamycin were evaluated and compared. Resistance rates were found as % 11 to cephalixin, % 15 to ampicillin, % 16 to chloramphenicol, % 19 to gentamycin, % 31 to TMP-SMZ (Trimethoprim—Sulfamethoxazole), and % 65 to tetracyclin.

% 40 of patients were treated with chloramphenicol ( 50 mg/ kg), % 37,5 with ampicillin (100 mg/kg), % 15 with TMP-SMZ (320 mg TMP — 1600 mg SMZ), % 7.5 with cephalixin (100 mg/kg.) Positive response to



therapy were found % 81 to of patients in chloramphenicol group, % 90 ampicillin group, % 67 in TMP-SMZ group, % 100 in cephalexin group.

In the follow - up penod, there have been found % 14 of complication and no mortality.

#### KAYNAKLAR

- 1- Akgün Y, Üstünel E: Çoklu-dirençli salmonella typhimurium suşları. Anadolu Tıp Der. 7: 49, 1985.
- 2- Onul B: İnfeksiyon Hastalıkları. 6. Baskı, 1980 A.Ü.T.Fak. Yayını, S: 816.
- 3- Onul M: Sistemik İnfeksiyon Hastalıkları. 2. Baskı, 1983 Ayyıldız Matb, S: 436.
- 4- Berkman E: Ankara da salgın yapan çoklu-dirençli Salmonella typhi murium suşlarında faj tiplendirmesi ve dirençlilik plazmidli idantifikasyonu yöntemiyle yapılmış olan bazı çalışmalar, Mikrobiol Bült. 16:53, 1982.
- 5- Farrar EW: Antibiotic resistance in developing countries. J Infect Dis 152: 1103, 1985.
- 6- Goldstein FW, Chumpitaz JC and et al: Plasmid mediated resistance to multiple antibiotics in Salmonella typhi. J Infect Dis 153: 261, 1986.
- 7- Browne RM, Rowe B: A hospital outbreak of multiresistance S. typhimurium belonging to phage type 193, J Infect Dis 147: 210, 1983.
- 8- Lorian V: Salmonella susceptibility patterns in hospitals from 1975 through 1984, J Clinical Microbiol 23: 826, 1986.
- 9- Ryder RW, Blake PA: Increase in antibiotic resistance among isolates of salmonella in the United States 1967-1975, J Infect Dis 142: 485, 1980.
- 10- Ziment I: Typhoid fever (From Conn's Current Therapy, Rakel, R. editor, Saunders Comp. Philadelphia, 1984) pp: 71.
- 11- Akşit F, Akgün Y: Salmonella'ların en çok kullanılan ve yurdumuzda henüz kullanılmayan bazı antibiyotiklere duyarlılıkları, Mikrobiol Bült. 15: 49, 1981.
- 12- Akman M: Yurdumuzda enterik bakterilerin antibiyotik direnç durumları ve genetik nedenleri. Mikrobiol. Bült. 9: 59, 1975.
- 13- Antoine FS, Ferrar WE: Antimicrobial resistance and R factors in Salmonella isolated from humans and animals in Georgia South Carolina. South Med. J. 3: 70, 1977.
- 14- Jarlier V, Phillippon A: Susceptibility patterns of E.coli de, rivatives containig transferable beta-lactamases from Klebsiella, Eschericha and Salmonella resistant tonewer tonewer beta lactams. Newyork Abstract n: 522, 1987.
- 15- Aserkoff B, Bennet JV: Effect of antibiotic therapy in acute Salmonella on the fecal excretion of Salmonellae. New Eng J Med 281: 636, 1989.

- 16- Moddy M, de Jongh CA: Longterm amikacin use: Effects on Aminoglycosid susceptibility pattern of gram negative bacilli. *Jama* 248: 1199, 1982.
- 17- Onul M, Tekeli ME, Özuygur B: Patojen enterik bakterilerde antibakteriyel duyarlılık durumları AÜTFM, 32: 321, 1979.
- 18- Çolak H, Usluer G: Salm, typhi enfeksiyon tedavisinde ampicillin, chloramphenicol ve TMP-SMZ'ün klinik uygulamada karşılaştırılması. *Mikrobiol Bül* 21: 20, 1987.
- 19- Berkman E: Salmonella beta-laktamazların cephalosporin grubunda ki antibiyotikler üzerine etkisi. *Mikrobiol Bül* 11: 399, 1977.
- 20- Hardy C, Lowes J: Salmonella meningitis following treatment of enteritis with neomycin. *Postgraduate Med J* 60: 284, 1984.
- 21- Pape JW, Gerdes H: Typhoid fever: Successful therapy with cefoperazone, *J Infect Dis* 153: 272, 1986.
- 22- Wilke A, Altay G, Erdem B: Salmonella cinsi bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. *Mikrobiol Bül*. 22: 17, 1988.
- 23- Altay G: Typhoid fever outbreak in Ankara in 1981. *Ankara Tıp Bül*. 4: 1, 1982.
- 24- Kandilci S, Onul M: Tifo tedavisinde değişik antibakteriyel ilaçların tesiri, A.U.T.F.M. 25: 33, 1972.

# LISTERİOSİSLE İLGİLİ SORUNLARI BULUNMAYAN OLGULARIN SERUMLARINDA LISTERİA MONOCYTOGENES "O" AGLUTİNİNLERİNİN ARAŞTIRILMASI

A.Tevfik CENGİZ \*

Muzaffer GÖZ \*\*

## ÖZET

Bu çalışmada Listeriosis kliniğine uyan belirtileri bulunmayan 300 olgunun serumunda aglütinasyon yöntemi ile *L.monocytogenes* 1/2a, 3a, 4a, 4b, serotip "O" antikorları araştırılmıştır. Bu antikorlar 1/2a için 129 olguda ( % 43), 3a için 141 olguda (% 47), 4a için 135 olguda (% 45)'e 4b için 112 olguda (% 37) negatif bulunmuş olup; 1/2a için 19 olguda 1/160, 3 olguda 1/320; titreleri elde edilmiştir. Tip 3a için 10 olguda 1/160 ve 2 olguda 1/320; Tip 4a için 7 olguda 1/160 ve 1 olguda 1/320 titrelerine ulaşılmış, tip 4b için 10 olguda 1/160 titresi tespit edilmiştir.

Bakterinin çok çeşitli kaynaklarda bulunuşu nedeni ile Listeriosis'in daima hatırlanması ve bakteriyolojik-serolojik verilerle tanıya gidilmesi ve tedavi, kişi-toplum sağlığı açısından yararlı olacaktır.

## GİRİŞ

Bir zoonoz olarak tanımlanan listeriosis'in anjin, konjonktivitis, septisemi, endokarditis ve menenjitis gibi değişik klinik şekilleri bulunmaktadır. Plasenta yolu ile fütusa geçebilen etken düşük, ölü doğum veya erken doğum yapma, prematürite gibi obstetrikle ilgili önemli sorunları ortaya çıkarabilmektedir (5, 7). İlk kez 1911 de Hulpers tarafından tanımlanan bu bakteri 1926 da da Murray-Webb ve Swann tarafından tavşan karaciğerinde üretilmiş ve tavşanlarda monositöz oluştuğundan, *Bacterium monocytogenes* olarak isimlendirilmiştir. Pirie 1927 de deney hayvanları karaciğerinde nekroz oluşturan bakteriye *Listerella hepatolytica* adını vermiştir (4, 30). İnsanda ilk olarak bakterinin elde edilmesi Nyfeldt tarafından gerçekleştirilmiştir (24, 26). Bunu izleyen dönemlerde bakteriye *Listeria monocytogenes* adı verilmiş ve ülkemizde infeksiyonu 1945 de Özcebe ve Doğuer tanımlamıştır (25).

Sporuz bakteriler arasında ısıya dayanıklı bakterilerden olan *Listeria monocytogenes*, süt te çok kolay üremektedir. Hayvan yeminde 3 ay, kuru samanda 6 ay, talaşda 6 ay, dışkıda 4 ay, kuru dışkıda 2 ay, toprak yüzeyinde 12 gün, nemli

\* Prof.Dr.A.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

\*\* Araş.Gör. A.Ü.Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

toprakta 295 gün canlı kalabilmektedir (26, 31, 33). Doğada toprak, bitkiler ve bazı sebzelerde yaygın olarak bulunan bu bakteri pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri, et, sebzeler, hayvansal ürünler ve kirlenmiş sularla bulaşmaktadır. Solunum yolu ve konjonktivadan da bulaşma olabileceği belirtilmiştir (4, 20, 34). Tümbay ve ark. (35) 100 peynir örneğinin bakteriyolojik kültüründe 3 adet *Listeria* izolmanı yaptıklarını açıklamışlardır. Bakterinin vajinal sekresyondan ve üretra mukozasından da izole edilmiş olması, jenital yoldan bulaşmanın da önemli olduğunu göstermektedir.

Bu denli değişik bulaşma yolları bulunan *Listeria monocytogenes*'in gebe infeksiyonları ve diğer klinik formları bilinmektedir. Biz bu çalışmamızda Listeriosis kliniğine uyan belirtileri bulunmayan 300 olgunun serumunda *Listeria monocytogenes* 1/2 a, 3a, 4a, 4b, serotip (0) antikorlarını araştırmayı ve rastgele seçilmiş bu grupta antikor dağılımını incelemeyi düşündük.

#### GEREÇ ve YÖNTEM

Baş ve eklem ağrısı, terleme ve yüksek ateş gibi şikayetlerle ve allerjik rhinitis bulguları ile başvuran ve Gruber-Widal, ASO-CRP-Latex için seroloji laboratuvarımıza gönderilen erişkin, 300 hastanın serumunda aglutinasyon yöntemi ile *Listeria monocytogenes* "0" antikorları araştırılmıştır. Bunun için Larsen-Jones (22) tekniği ile *Listeria monocytogenes* tip 1/2 a, 3a, 4a, 4b, suşlarından ayrı ayrı antijen hazırlanmıştır. Standart *Listeria monocytogenes* suşları Institut Für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg-Almanya adresinden sağlanmıştır.

Mc Bride ve triptoz kanlı agar besiyerlerinde çoğaltılan bakterilerin S kolonileri % 1'lik triptoz buyyona pasajları yapıldıktan sonra, 37 C de 24 saat kültür edilmiş ve triptoz agar bulunan Roux şişelerine aktarılaraq 37 C de 24-48 saat inkübasyona bırakılmıştır. Bu bakteriler steril serum fizyolojik ile balonlara toplanarak 100 C de 1-2 saat süre ile öldürülmüşler, sterilite ve saflık kontrolünden sonra tripsinlenmişlerdir. Bu bakteri suspansiyonları, Sorensen PBS ile 2 kez yıkanarak, üzerlerine % 100'lük mertiolat eriyiğinden, konsantrasyonu 1/10000 olacak şekilde, ilave edilmiş ve buzdolabında saklanmıştır. *L.monocytogenes* suspansiyonları 1 cc de 2 milyar jerme (Mc Farlant 2) ayarlanarak aglutinasyon deneyinde kullanılmışlardır.

Bu işlemleri takiben hasta serumları 56 C de 30 dakika süre ile inaktive edilerek 1/20, 1/40, . . . . . 1/640 dilüsyonlar hazırlanmış, üzerlerine ayrı ayrı antijenler eklenerek, her serotip için 1/40, 1/80, . . . . . 1/1280 oranlarına ulaşılmıştır. Bu tüpler 37 C de etüvde 2 saat ve 1 gece oda derecesinde bekletildikten sonra, titreler not edilmiştir.

#### BULGULAR

Bu çalışmamızda ASO-CRP-Latex testleri istenen 276 ve Gruber-Widal istenen 24 olmak üzere 300 hasta serumunda *Listeria monocytogenes* 1/2 a, 3a,

4a, 4b, serotip "0" aglutininleri araştırılmıştır. Bu çalışma grubumuzun yaş gruplarına dağılım Tablo-1 de verilmiştir.

TABLO-1: Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Yaş Grubu	Cinsiyet		Toplam
	Kız-kadın	Erkek	
11 - 20	44	32	76
21 - 30	42	19	61
31 - 40	47	29	76
41 - 50	27	19	46
51 - Üstü	22	19	41
Toplam	182	118	300

Bu hasta serumlarında *Listeria monocytogenes* "0" aglutininlerinin titre oranları, Tablo-2'de gösterilmiştir. Bu tablo da görüldüğü gibi serotip 1/2 a için 129 olguda (% 43), 3a için 141 olguda (% 47), 4a için 135 olguda (% 45) ve 4b için 112 olguda (% 37) aglutinin titresi negatif bulunmuştur. Buna karşılık 19 olguda 1/2a, 10 olguda 3a ve 7 olguda 4a, 10 olguda 4b aglutinin titreleri 1/160 olarak belirlenmiştir. Bu arada 6 olguda 1/320 titreye ulaşılmıştır. Bu 6 olgudan üçünde 1/2a, 2'sinde 3a ve 1 inde 4a aglutininleri pozitif olarak değerlendirilmiş, tip 4b için 1/320 titrede pozitiflik gözlenmemiştir. Listeriosisle ilgili herhangi bir yakınması bulunmayan bu 6 olguda ASO-CRP-Latex testleri istenmiştir. Hasta serumlarında 1/320 titrede pozitiflik her serotip için ayrı ayrı gözlenmiş, başka bir deyimle aynı olguda 2 serotip için veya 3 serotip için aynı anda 1/320 titreleri tesbit edilmemiştir.

TABLO-11: Hasta Serumların *Listeria Monocytogenes* "0" Aglutinin Titrelerinin Dağılımı

Serotip	Negatif	Aglutinasyon Titresi				Toplam
		1/40	1/80	1/160	1/320	
1/2 a	129	78	71	19	3	300
3a	141	81	66	10	2	300
4a	135	85	72	7	1	300
4b	112	86	92	10	-	300

## TARTIŞMA

*Listeria*'lar peritrich kirpikli ve 20–25 C sinde belirgin hareketli, 4–42 C' sinde üreme özelliğinde, aerop veya mikroaerofil, gram boyasını alan basillerdir (6, 10, 26). Zayıf beta hemoliz yapan, sporsuz uc uca, yan yana V şeklinde veya kısa zincirler yapmış olarak görülen bu bakteri, 37 C'de bir adet polar flajella taşımaktadır. *Staphylococcus* ve *Enterococcus*'larla müşterek antijenik faktörlere sahiptir (5, 6, 10, 13, 14, 23). Soğukta diğer mikroorganizmaların yaşama ihtimallerinin azalmasına karşın *Listeria*'ların hücre dışına çıkışı ve üremesi kolaylaşmaktadır (13, 14). Katalaz enziminin varlığı, 24 saatte eskülin, glüköz, sellobiozu fermente etmesi, indol ve H<sub>2</sub> S negatif üreaz negatif olması önemli özelliklerindedir (26, 34). Serviko vajinal akıntı, idrar, plasenta, mekonyum, amnion sıvısı, BOS, deri lezyonu örneklerinin bakteriyolojik kültürlerinin değerlendirilmesinde bu özellikler dikkate alınmaktadır. Listeriosis de aglutinasyon yöntemi ile de teşhise gidilmektedir.

*Listeria monocytogenes* 1/2, 3, 4, serogruplarına ayrıldıktan sonra, Seeliger'e göre tip 1/2, 1/2b, 1/2c, 3a, 3b, 3c, 4a, 4ab, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f (*Listeria innocua* 6a, 4g (*Listeria innocua* 6b tip 5 (*Listeria ivanovii*) ve tip 7 serotip dağılımı göstermektedir. Doğadan ve hayvanlardan bütün *Listeria* türleri üretilmiş ve insanlarda tip 1/2 ve 4 patojen olarak belirlenmiştir (34, 36, 38). Bu serotip antijenleri ve hasta serumu ile birlikte antikor varlığının araştırılması ve bu titre değişikliklerinin izlenmesi Listeriosis için önemli bir tanı aracı durumundadır. Bizim çalışmamızda 118'i erkek ve 182 si kız–kadın 300 hasta serumu *Listeria monocytogenes* sero-tip 1/2a, 3a, 4a, ve 4b antikorları yönünden, aglutinasyon yöntemi ile incelenmiştir.

Çalışma grubundan 171'inde 1/2a *Listeria monocytogenes* "0" aglutininlerine rastlanmış ve 78'inde 1/40,71'inde 1/80,19'unda 1/160 ve 3'ünde 1/320 titreleri elde edilmiştir. *Listeria monocytogenes* tip 3a için 150 olguda aglutininler belirlenmiş ve 81 olguda 1/40,66 olguda 1/80,10 olguda 1/160,2 olguda 1/320 titreleri elde edilmiştir. Tip 4a için 85 olguda 1/40,72 olguda 1/80,7 olguda 1/160 ve 1 olguda 1/320 titreleri bulunmuştur. Tip 4b için 86 olguda 1/40,92 olguda 1/80,10 olguda 1/160 aglutinin titrelerine ulaşılmıştır. Bu bulgularımız incelendiği zaman 300 olguda *Listeria monocytogenes* 1/2a, 3a, 4a, 4b aglutininlerinin varlığı değişik titrelerde elde edilmiştir. Tip 1/2a için % 57, tip 3a için % 53, tip 4a için % 55, tip 4b için % 62.7 oranlarında aglutinin titreleri bulunmuştur. Bu bulgumuz insanların çevresel kaynaklardan ve çeşitli yollardan *Listeria monocytogenes* bakterisi ile karşılaştığını ve bakterinin antiijenitesine, miktarına, giriş yoluna, organizmada kalış süresine ve bireyin durumuna bağlı olarak değişik titrelerde aglutininler oluştuğunu göstermektedir. Bu olguların ikinci kontrol serumlarında titre yükselişini veya 4 katı titre artışını izleme fırsatı olmamasına karşılık tip 1/2a için 19 olguda 1/160,3 olguda 1/320 titreleri elde edilmiş ve % 7 pozitiflik oranı gözlenmiştir. Bu oran 1/320 titre dikkate alındığı zaman % 1'i göstermekte-

dir. Tip 3a için % 4 ve % 0.7, tip 4a için % 2.7 ve % 0.3, tip 4b için % 3 oranları belirlenmiştir. Bu bulgularımızda Listeriosis'e uyan belirgin sağlık sorunu bulunmayanlarda *Listeria monocytogenes* "0" aglutininlerinin pozitif titrelere ulaştığını yansıtmaktadır.

Listeriosis'in klinik şekilleri 5 grupta özetlenebilir (37). Bunlar gebe infeksiyonları, neonatal listeriosis, yetişkinlerin primer sepsisi, merkezi sinir sistemi infeksiyonları ile fokal ve diğer bulguları olan Listeriosis'dir (12, 15, 21, 27).

Bakteri transplasental geçişle abortus, ölü ve erken doğumları, prematüre doğumlara neden olmaktadır (2,9). Neonatal Listeriosis'in Granülomatis infantiseptica olarak adlandırılan erken formunda solunum güçlüğü, pnömoni ve organ abseleri izlenmekte, bu klinik formun geç reaksiyonları çoğunlukla menenjit bulguları vermektedir (19, 21, 27, 37).

*Listeria* bakteriyemisi karaciğerde mikroabselerle birlikte hepatit tablosunu andırmaktadır (17, 18, 28, 37). *Listeria* menenjit ve meningoensefalit'lerinin diğer bakteriyel merkezi sinir sistemi infeksiyonlarına farkı yoktur (11, 17, 32). *Listeria monocytogenes* gastroenteritleri, püstüler deri lezyonları ve pürülan konjunktivitleri yanında endokardit osteomyelit, artrit, lenfadenit, peritonit ve kolesistitleride rapor edilmiştir (1, 3, 16, 29, 37).

Bizim bu çalışmamızdaki 300 olgudan 276'sı baş ağrısı, eklem ağrısı, ateş yüksekliği bulguları ile ASO,CRP, Latex testleri yönünden incelemeye alınmıştır. Bu grupta Listeriosis kliniğine uyan veriler alınmamıştır. Bunun dışındaki 24 olgu ise yüksek ateş yakınmasına bağlı olarak Gruber-Widal yöntemi ile incelenmiştir.

Bu bilgiler çalışma grubumuzda Listeriosis ağırlıklı klinik bulguların olmadığını yansıtmaktadır. Bu çalışmamızda Listeriosis dışı yakınmaları bulunan 300 olgunun serumunda *Listeria monocytogenes* tip 1/2a, 3a, 4a, 4b, aglutininleri araştırılmış ve farklı titre dağılımlarının varlığı ortaya konmuştur. Bu aglutininlerin, bakterinin çok çeşitli kaynaklarda bulunuşu, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri ile, deniz ürünleri ile, et ve diğer hayvansal ürünler ile, sebzeler ve kirlenmiş sularla insanlara geçebilmesi, belirgin veya gizli infeksiyon oluşturma sonucu ortaya çıkmaktadır.

Bu nedenle Listeriosis'in daima dikkate alınması ve hatırlanması, kişi-toplum sağlığı açısından büyük yararlar sağlayacaktır. Bu noktadan hareketle hastalık materyelinde bakteriyolojik çalışmalarda yapılmalı, üreme, koloni özellikleri, karbonhidrat fermantasyonu belirlenmeli ve monospesifik antiserumlarla tiplendirilip çalışmaları uygulanmalıdır. Bakteriyolojik ve serolojik veriler birlikte değerlendirilerek tanı, tedavi, profilaksi çalışmaları ve epidemiyolojik prensipler ortaya konmalıdır.

## INVESTIGATION OF LISTERIA MONOCYTOGENES "O" ANTIBODIES IN THE SERA OF THE PERSON WHO HASN'T LISTERIOSIS PROBLEMS

A.Tevfik CENGİZ

Muzaffer GÖZ

### SUMMARY

In this study, we investigated *L.monocytogenes* serotype 1/2a, 3a, 4a, 4b, "O" antibodies to 300 persons sera who hasn't shown any clinical sign of Listeriosis with agglutination method. These antibodies for 1/2a in 129 samples (% 43), for 3a in 141 samples (% 47), for 4a in 135 samples (% 45) and for 4b in 112 samples (% 37) were found negative and for type 1/2a 19 samples of 1/160 3 samples of 1/320; type 3a 10 samples of 1/160, 2 samples of 1/320; type 4a 7 samples of 1/160, 1 sample of 1/320; type 4b 10 samples of 1/160 titres were found.

As this bacteria can be found in many places. Listeriosis always must be remembered and diagnosis must be made together with bacteriological and serological findings, thus treatment will be useful for patient and public health.

### KAYNAKLAR

- 1- Abadie, S.M., Dalovisio, R.J., Pankey, G.A., Cortez, L.M.: *Listeria Monocytogenes* arthritis in a renal transplant recipient., *J.Infect. Dis* 156: 413, 1987.
- 2- Akşit, M.A., Akşit, F.: Yeni doğan infeksiyonlarında *Listeria monocytogenes* araştırılması., *Mikrobiyol. Bült.* 16: 125-130, 1982.
- 3- Bässon, R.: Bacterial endocarditis produced by *Listeria monocytogenes*., *A.J.C.P.* 63: 522-528, 1975.
- 4- Bilgehan, H.: *Listeria*, *Listeria monocytogenes*. *Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyojil*, Bilgehan Başımevi-İzmir, 396-400, 1987.
- 5- Busch, L.A.: *Listeriosis* in the United-States 1967-1969., *J.Infect.Dis* 123: 328, 1971.
- 6- Buchanan, R.E., Gibbons, W.E.: *Genus Listeria*. *Bergay's Manual of Determinative Bacteriology*., Eighth ed., 593, 1974.
- 7- Büke, M.: Ege Bölgesinde *Listeria* enfeksiyonlarının obstetrik yönünden değeri., *E.Ü.Tıp Fak. M.* 3: 293, 1974.
- 8- Campbell, A.N., Sill, P.R.: Wardle, J.K., *Listeria meningitis* acquired by cross infection in a delivery suite., *Lancet*, Oct. 3, Vol. II: 752-753, 1981.



- 9- Cengiz, A.T., Altıntaş, K., Cengiz, L.: Obstetrik'de toksoplazmosis ve listeriosis'in önemi., 22. Türk Mikrobiyol.Kong. Serbest Bildiriler Kitabı., Türk Mikrobiyol Cem yayını No: 10, 177—185, 1986.
- 10- Dahm, V.H., Toxoplasmose—Llsteriose., Med Lab. Bl. 27: 296, 1974.
- 11- Etheredge, E.E., Light, J.A., Perloff, L.C., Spees, E.K., Llsteria monocytogenes meningitis in a transplant recipient., JAMA 234: 78—79, 1975.
- 12- Evans, J.R., Allen, A.C., Bortolusi, R., Issekutz, T.B, Stinson, D.A.: Follow up study of survivors of fetal and early onset neonatal listeriosis., Clin Invest Med 7: 329—334, 1984.
- 13- Frankel, S., Reitman, S.: Llsteria, Llsteria monocytogenes. Gradwohl's Clinical Laboratory method's and Dlagnosis "A textbook on laboratory procedures and their interpretation" Saint—Louis., The C.V. Mosby Company., p. 1202, 1970.
- 14- Gray, L.M., Killinger, H.A.: Llsteria monocytogenes and listeric infection., Bacterial Rew 30: 308, 1966.
- 15- Issekutz, T.B., Evans, J., Bortolussi, R.: The immune response of human neonates to listeria monocytogenes Infection., Clin Invest Med 7: 281 286, 1984.
- 16- Gordon, S., Singer, C.: Llsteria monocytogenes cholecystitis., J.Infect Dis. 154: 918, 1986.
- 17- Isiadinso, O.A.: Llsteria sepsis and meningitis: A complication of renal transplantation., JAMA 234: 842—843, 1975.
- 18- Joklik, K.W., Willett, P.H., Amos, D.B.: Llsteria and erysipelotrix. , Zinsser Microbiology., 18 th ed., ACC, Norwalk—Connecticut p: 527 533, 1984.
- 19- Kachel, W., Lenard, H.G.: Babies cross—infected with listeria monocytogenes., Lancet 24: 939—940, 1981.
- 20- Kampelmacher, E.H.: Aspect of foodborne Listeriosis., Ernst Rodenwaldt symposium and workshop on listeria and Listeriosis., Abstract p: 13, 24—26, May 1988, İzmir—Turkey.
- 21- Krause, V.W., Embree, J.E., Mac Donald, S.W., Acker, W.C., Embil, J.A.: Congenital Llsteriosis causing early neonatal death., C.M.A. Journal 127: 36—38, 1982.
- 22- Larsen, S.A., Jones, W.L.: Evaluation and standardization of an agglutination test for human listeriosis., Applied Microbiology 24: 101—107, 1972.
- 23- Lennette, E.H. (ed): Llsteria monocytogenes. Manuel of clinical microbiology., Washington, D.C., 3 th ed. 139—142, 1980.
- 24- Marrie, T.J., Rlding, M., Grant, B.: Computed tomographic scanning in listeria monocytogenes meningitis., Clin—invest Med 7:355—359, 1984.
- 25- Özcebe, İ., Doğuer, M.: Koyunlarda Listerella'dan ileri gelen encephalomyelitis purulenta., Türk Vet. Cem.Der. 7:7,1946.
- 26- Özsan, K.: Llsteria monocytogenes., Sağlık Hizmetinde Mikrobiyoloji Özel Mikrobiyoloji., 874, Ankara—1968.

27. Petrilli, E.S., D'ablaing, G., Ledger, W.J.: *Listeria monocytogenes* chorioamnionitis Diagnosis by transabdominal amniocentesis., *Obstet and Gynecol* 55:5-8, 1980.
28. Real, F.X., Gold, J.W.M., Krown, S.E., Armstrong, D.: *Listeria monocytogenes* bacteremia in the acquired immunodeficiency syndrome., *Ann Intern Med* 101: 883, 1984.
29. Robertson, M.H., Mussalli, N.G., Aizad, T.A., Okaro, J.M., Banwell, G.S.: Two cases of perinatal Listeriosis., *Arch. Dis Child* 54:549-551, 1979.
30. Ronald, R.A.: *Listeria monocytogenes*. *Clin Invest Med* 7:211, 1984.
31. Schönberg, A.: Prevention and control of listeriosis., *Ernst rodenwaldt symposium and Workshop on Listeria and Listeriosis.*, Abstract p:14 24-26 May 1988, İzmir-Turkey.
32. Schrettenbrunner, A., Rocourt, J., Seeliger, H.P.R.: Die Listeriose des Zentral nerven Systems., *Schwerpunkt Med* 9:5-8, 1986.
33. Seeliger, H.P.R., Langer, B.: Method of detection, isolation and identification of *Listeria monocytogenes* and related species from clinical samples food and environmental sources., *Guide-lines for the workshop of the Ernst Rodenwaldt symposium of of listeriosis.*, Ege Universty İzmir, 24-26 May. 1988.
34. Seeliger, H.P.R.: *Listeria monocytogenes.*, *Medical Microbiology and infection Diseases.*, W.B. Saunders Company Philadelphia p: 306-310, 1981.
35. Tümbay, E., Seeliger, H.P.R., İnci, R.: Isolation of *Listeria* from Cheese in Turkey Ernst Rodenwaldt Symposium and Listeriosis., Abstract p: 24, 24-26 May. 1988 İzmir-Turkey.
36. Weis, J., Seeliger, H.P.R.: Incidence of *Listeria monocytogenes* in nature., *Applied Microblology* 30: 29-32, 1975.
37. Vandepitti, J.: Clinic aspect of human Listeriosis., *Ernst Rodenwaldt symposium and workshop on Listeria and Listeriosis.*, Abstract p:7-9, 24-26 May. 1988. İzmir-Turkey.
38. Ziegler, H.K., Orlin, C.A.: Analysis of *Listeria monocytogenes* antigens with monoclonal antibodies., *Clin Invest Med* 7: 239-242, 1984.

# RİFAMPİSİN TEDAVİSİ SIRASINDA OLUŞAN TOKSİK HEPATİT İNSİDENSİ

Pekcan DEMİRÖZ \*  
Kenan KESKİN \*\*

Aziz HACİBEKTAŞOĞLU \*  
Hasan IRMAK \*\*

Abdullah CEYLAN \*\*\*

## ÖZET

Bu çalışmada rifampisin alan hastalarda hepatotoksik etki görülme sıklığı ve bunun rifampisin dozu ile ilişkisi araştırıldı. Bir grup olguda 600 mg/gün rifampisin kullanılırken diğer bir grupta 900 mg/gün rifampisin kullanılarak tedavi yapıldı. 600 mg/gün rifampisinle tedavi edilen grupta hepatotoksikite insidensi % 14.3 olarak bulundu, buna karşılık 900 mg/gün rifampisin ile tedavi edilen grupta bu oran % 75.0 olarak bulundu. Görüldüğü gibi bu iki oran arasında çok belirgin bir fark bulunmaktadır ( $P < 0.05$ ).

Her iki grupta hepatotoksik etki gözlenen olgular, biyokimyasal analiz sonuçlarına göre toksik hepatit ve geçici transaminaz yükselmesi olmak üzere iki kategoriye ayrılarak incelendi. Her iki grupta hepatotoksik etki görülen hastalar sırasıyla toksik hepatitlerin oranı bulundu ve karşılaştırıldı. Bu oranlar sırasında 600 mg/gün rifampisin alanlarda % 70.1, 900 mg/gün rifampisin alanlarda % 60.0 dir. İki oran arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ( $P > 0.05$ ).

Bu çalışma gösterdi ki tedavide 900 mg/gün rifampisin kullanılması toksik hepatit riskini belirgin bir biçimde yükseltmektedir. Bu yüzden böyle yüksek doz rifampisinle tedavi yapmak gerektiği durumlarda bu dikkate alınmalı ve hasta için hangisinin en doğru olacağına karar verilmelidir.

## GİRİŞ

Rifampisin ilk defa 1957 yılında *Streptomyces mediterranei*'den elde edilmiş, rifamycin SV'nin yarı sentetik bir türevidir (21, 28, 33).

Bugün tüberküloz ve lepra tedavisinde dünyanın her yerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çeşitli yan etkileri arasında hepatotoksik etki önemli bir yer işgal etmektedir. Çok sınırlı endikasyonlar dışında genellikle tek başına değil de diğer ilaçlarla kombine edilerek kullanılmaktadır. En sık birlikte kullanıldığı

\* Yrd.Doç.Dr. GATA Enfeksiyon Hast. ve Kl. Mikro Biyo. Ana Bilim Dalı

\*\* Dr. GATA Enfeksiyon Hast. ve Kl. Mikro Biyo. Ana Bilim Dalı

\*\*\* Tbp. Alb. GATA Çocuk Hastahkları

INH ve ethionamide gibi ilaçlarında hepatotoksik olduğu bilinmektedir. Böyle olunca ortaya çıkan hepatotoksik etkinin rifampisine mi, yoksa birlikte kullanılan diğer ilaçlara mı ait olduğunu açıklamak genellikle mümkün olmamaktadır. Bugüne kadar yurtdışında ve yurtiçinde yapılan deneysel çalışmalar rifampisinin tek başına kullanıldığı zaman da karaciğer üzerine toksik etki gösterdiğini ortaya koymuştur (6, 14, 24, 30, 31, 32, 34, 36).

Rifampisinin eliminasyonu hepatik up-take, deasetikasyon ve bilier ekskresyon ile olmaktadır. Yarılanma ömrü başlangıçta 2-5 saat olmakla birlikte iki haftalık tedaviden sonra mikrozomal enzimlerde yaptığı induksiyona bağlı olarak safra ile atılımı artar ve yarılanma ömrü % 40 kadar kısalır (19, 21, 30, 31, 35).

600 mg.lık tek doz alındıktan sonra BOS' taki rifampisin konsantrasyonu sağlıklı kişilerde 0-0.5 mikrogram/mililitre, menenjitli hastalarda ise 1.3 mikrogram/mililitre ye kadar yüksek olmaktadır (19, 21, 26, 34).

Rifampisin RNA polimeraz enziminin beta subünitesini inhibe ederek DNA ya bağlı m-RNA sentezini bozar, böylece bakterisid bir etki oluşturur (7, 19, 21, 33).

Rifampisin kullananlarda karaciğerde meydana gelen hasarın bazen bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olan, rifampisin alınmasından 1-2 saat kadar sonra ortaya çıkan ve 8 saat kadar süren ateş, üşüme, kemik ağrıları, baş ağrısı ve baş dönmesi ile kendini belli eden soğuk algınlığı ile birlikte olması, karaciğerde immün komplekslerin oturmasına bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık daha önce yapılmış histopatolojik çalışmalar karaciğerdeki hasarın toksik olduğunu, yaygın nekroz ve enflamasyonla birlikte olmayan, asidofilik cisimlerin varlığını göstermiştir. Olguların az bir kısmında kolestaz bulguları gözlenmiş, bazılarında da karaciğer hücre nükleuslarında hepatiti gösteren bölünme şekilleri gözlenmiştir (3, 25, 34). Karaciğer hasarının otoimmün mekanizma ile gelişebileceğini ileri sürenlerde vardır (29). Rifampisin kullanılan bazı hastalarda karaciğer hücre hasarı bulgusu olmaksızın sarılık meydana gelebilmektedir. Keberle ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada rifampisinin safraya atılımda bilirubin ile yarışmaya girdiğini ve bu yolla sarılığa yol açabildiğini göstermişlerdir (18).

Rifampisine bağlı yan etkilerin sıklığı rifampisin dozu ve kullanma süresi ile korelasyon göstermektedir (1, 4, 15, 20, 31, 32).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 1985-1988 yılları arasında, GATA ve Askeri Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde yatarak tedavi gören 27'si tüberküloz menenjit olmak üzere toplam 29 tüberkülozlu hasta ile 1987 yılı içerisinde Atatürk Sanatoryumunda yatarak tedavi gören akciğer tüberkülozlu 40 hastayı kapsamaktadır.

Hastaların ikisi dışında tamamı erkeklerden oluşuyordu, hepsi beyaz ırka mensuptu. Yaşları 16-62 arasında, yaş ortalamaları ise 29.1 idir.

Hastalarımızı 600 mg/gün rifampisin alanlar A grubu, 900 mg/ gün rifampisin alanlar B grubu olmak üzere iki gruba ayırdık. A grubunda 49 hasta, B grubunda ise 20 hasta bulunmaktaydı. Her iki grupta bulunan hastalar rifampisine ilave olarak INH ve ETB, streptomisin veya pyrazinamide'den bir veya ikisini birlikte alıyorlardı.

Tedaviye başlamadan önce bütün hastalar primer bir karaciğer hastalığı ya da toksik hepatit için predispozisyon sağlayabilecek sebepler yönünden incelendi. HB<sub>s</sub> Ag + liği tesbit edilen 9 hasta çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalarımızı iki ay süreyle izledik, iki haftada bir SGOT, SGPT, serum bilirübin düzeyleri alkalen fosfataz, timol bulanıklık, çinko bulanıklık, albümin ve globülin miktar tayinleri yapıldı.

Karaciğer hasarı gözlenen hastalar iki kategoride ele alınarak incelendi. Transaminaz düzeylerinde normalin 6 katına ya da daha fazla yükselme olanlarla total bilirübin'i % 2 mg'ı geçen hastalar toksik hepatit olarak kabul edildi. Transaminaz düzeylerinde normalin 6 katını bulmayan yükselme olan hastalar ise geçici transaminaz yükselmesi olarak kabul edildi.

Bulgularımızın değerlendirilmesinde ve istatistiki anlamlılığının ortaya konulmasında 2x2 ki-kare testi ve bağımsız gruplarda iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı.

#### BULGULAR

69 hastanın 22'sinde karaciğer hasarı gözlemlendi (% 31.9). Karaciğer hasarı gözlenen 22 hastanın 7'si A grubuna, 15'i B grubuna mensuptu. A grubunda karaciğer hasarı görülme oranı % 14.3 iken B grubunda bu oran % 75.0 olarak bulunmuştur. Bu fark anlamlıdır.

TABLO—I: Karaciğer Hasarı Görülen Hastaların Gruplara Dağılımı

Grup	Toplam hasta	T.hepatit görülenler	%	G.transaminaz yükselmesi görülenler	%	Toplam karaciğer hasarı gör.	%
A	49	5	10.1	2	4.2	7	14.3
B	20	9	45.0	6	30.0	15	75.0
Toplam	69	14	20.3	8	11.6	22	31.9

Karaciğer hasarı görülme sıklığı bakımından iki grup arasındaki fark anlamlıdır ( $P < 0.05$ ).

Karaciğer hasarı görülen 22 hastanın 14'ünde toksik hepatit, geriye kalan 8 hastada ise geçici transaminaz yükselmesi gözlemlendi. A grubunda 5 hastada toksik

hepatit, 2 hastada geçici transaminaz yükselmesi, buna karşılık B grubunda 9 hastada toksik hepatit, geriye kalan 6 hastada ise geçici transaminaz yükselmesi gözlemlendi. Her iki grupta karaciğer hasarı gözlenen hastalar içerisinde toksik hepatitlilerin oranı hesaplandı. Bu oran A grubu için (5/7) % 70.1, B grubu için (9/6) % 60.0 bulundu. Bu oranlar karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı bulunmadı.

TABLO-II: Karaciğer Hasarı Görülen Hastalar İçerisinde Toksik Hepatitlerin Oranı

Grup	T.hepatit görülenler	%	G.transaminaz yükselmesi görülenler	%	Toplam karaciğer hasarı görülenler	%
A	5	70.1	2	29.9	7	100.0
B	9	60.0	6	40.0	15	100.0
Toplam	14	63.3	8	36.7	22	100.0

Karaciğer hasarı görülen hastalar içerisinde toksik hepatitlerin oranı açısından iki grup arasındaki fark anlamlı değildir ( $P > 0.05$ ).

#### TARTIŞMA VE SONUÇ

Çeşitli yazarların bildirdiklerine göre rifampisin kullanımı sırasında hepatotoksisite gelişme sıklığı % 4.5 – % 37.0 arasında değişmektedir. Bunu etkileyen faktörler arasında rifampisin dozu, kullanma süresi, birlikte kullanılan diğer ilaçlar, primer hastalığın gidişi ve hastanın genel durumu, daha az olarak da hastanın yaşı önemli olmaktadır (3, 5, 9, 11, 15, 16, 18, 22, 26, 29, 36).

Bu çalışmada ele alınan hastalar iki gruba ayrılmış ve bu iki grup arasında rifampisin dozu farklı olarak uygulanmıştır. Aynı zamanda yüksek doz rifampisinle tedavi edilen hastaların tamamı tüberküloz menenjitli hastalar olduğu halde daha düşük doz rifampisinle tedavi edilen gruptaki hastaların hemen hemen tamamı akciğer tüberkülozu olan hastalardan oluşmaktaydı. Böylece çok önemli iki faktörün birlikte etkisi ile B grubunda hepatotoksinite sıklığı anlamlı biçimde yüksek olarak gerçekleşmiştir. A grubunda görülen hepatotoksisite sıklığı literatürde bildirilene uygun olduğu halde B grubundaki hepatotoksisite sıklığı bugüne kadar rastlanmamış bir yüksekliktedir. Literatürde bildirilen benzer çalışmalardan hiçbirisinde 900 mg/gün gibi yüksek doz rifampisin kullanılmamış olması dikkate alınırsa bu derece yüksek hepatotoksisite görülmesinin sebebi kendiliğinden ortaya çıkmaktadır.

Rifampisin ile tedavi edilen hastalarda hepatotoksik etkiyi erken fark edebilmek ve gerekli tedbirleri alabilmek için hastalar çok yakından izlenmeli, haftada bir veya en azından iki haftada bir SGOT, SGPT ve serum bilirübin düzeyleri ölçülmelidir.

## THE TOXIC HEPATITIS RATE DURING THE RIFAMPICIN TREATMENT

Pekcan DEMİRÖZ  
Kenan KESKİN

Aziz HACİBEKTAŞOĞLU  
Hasan IRMAK

Dr.Abdullah CEYLAN

### SUMMARY

In this study the observed frequency of hepatotoxic side effect for the patients who have received rifampicin, and its corelance to the dose of fampicin in group A. and 900 mg/day in other group. The hepatotoxic side picin. in group A. and 900 mg/day in other group. The hepatotoxic side effect rate has been found as % 14.3 for the patients who were treated with 600 mg/day rifampicin, on the other hand this ratio has been found as % 75.0 for the group who were treated with 900 mg/day it is clear that, there is a significant difference between this two rations ( $P < 0.05$ ).

The patients with hepatotoxic side effect in both groups has been examined according to the results of biochemical analyses. By the way separating the cases into two groups as the enhancement of toxic hepatit and transient transaminase rise. In both two groups of patient the ratio of toxic hepatitis has been compared. These ratios are % 70.1 for the group who has received 600 mg/day rifampicin, and % 60.0 for the group who has received 900 mg/day rifampicin. The difference between these two ratios was not significant ( $P > 0.05$ ).

This study indicates that, using 900 mg/day rifampicin enhances the risk of toxic hepatitis. Therefore this enhancment must be considered and it must be determined that which dose is more convenient for the patient using high dose of rifampicin.

### KAYNAKLAR

- 1- Baohong, J., Jiakun; C., Chenmin, W., Guang, X.: Hepatotoxicity of combined Therapy with Rifampicin and daily Prothionamide for Leprosy Lepr. Rev. 55: 283-289, 1983.
- 2- Bartelink, A.K.M., Lenders, J.W.M., van Hervarden, C.L.A., van Haelst, U.J.G., Van Tongeren, J.H.M.: Fatal Hepatitis after Treatment with Isaniasid and Rifampicin in a Patient on Anticonvulsant Therapy. Tubecle. 64: 125-128, 1983.

- 3- Bistrizter, T., Barzilay, Z., Jonas, A.: Isoniasid-Rifampin Induced Fulminant Liver Disease in an Infant. *The Journal of Pediatrics*. 97: 480-482. 1980.
- 4- Black, M., Mitchell, J.R., Zimmerman, H.J., Ishak, K.G., Enler, G.R.: Isoniasid Associated Hepatitis in 114 Patients. *Gastroenterology*. 69: 289-300, 1975.
- 5- Cartel, J.L., Millian, J., Saylan, T., Davies, E.M., Grillone, S., Feracci, C., and the Collaborative Study Group for the Therapy of Leprosy.: Hepatotoxicity of the Combination of rifampin-ethionamide in the Treatment of Multibacillary Leprosy. *International Journal of Leprosy*. 52: 1-5, 1984.
- 6- Cartel, J.L., Naudillion, Y., Artus, J.C., Grosset, J.H.: Hepatotoxicity of the Daily Combination of 5 mg/kg Prothionamide - 10 mg/kg Rifampin. *International Journal of Leprosy*. 53: 15-18, 1985.
- 7- *Current Medical Diagnosis and Treatment*. Middle East Edition, Beirut, Lange Medical Publications, 1980, 935-36.
- 8- Demirkan, A.: Antirifampisin Antikorları. *Uzmanlık Tezi*. Ankara. 1979.
- 9- Fiala, W., Hacki, M.A., Brandli, O.: Pyrazinamide versus ethambutol in short-term therapy of lung tuberculosis. (A Randomized Study). *Schweiz. Med. Wochenschr*. 133: 1956-1959, 1983.
- 10- Karrer, W., Rötlishberger, K., Bezel, R., Hacki, M., Rubin, S., Brandli o.: Which is the best drug combination for the short-term therapy of tuberculosis. A prospective randomized study with 190 patients. *Schweiz Med. Wschr*. 115: 1353-59. 1985.
- 11- Lees, A.W., Asgher, B., Hashem, M.A., Sinha, B.N.: Juandice after rifampicin. *Brith. J.Dis. Chest*. 64: 90-95. 1975.
- 12- Mitchell, J.R., Zimmerman, H.J., Ishak, K.G., Thorgeirsson, U.P., Timhreil, J.A., Snodgrass, W.R., Nelson, S.D.: Isoniazid liver injury. Clinical spectrum, pathology, and probable pathogenesis. *Annals of Internal Medicine*. 84: 181-192. 1976.
- 13- Mukerjee, C.M., Mc Kenzie, D.K.: Safety of thrice-weekly rifampicin for tuberculosis in South-East Asian Refuges. *Aust. Nz. J.Med*. 15: 226-29. 1985.
- 14- Musch, E., Eichelbaum, M., Wang, J.K., Sassen, W., Castro, M., Dengliyer. H.J.: Incidence of Hepatotoxic side effects during antituberculosis therapy (INH, RMP, EMB) in relation to the acetylator phenotype. *Klin. Wechenschr*. 60: 513-19. 1982.
- 15- O'Brien, R.J., Long, M.W., Cross, F.S., Lyle, M.A., Snider, D.E.: Hepatototoxicity from isoniazid and rifampin among children treated for tuberculosis. *Pediatrics*. 72: 491-99. 1983.
- 16- Pattyn, S.R., Janssens, L., Borland, J., Saylan, TI, Davies, E.M., Grillone S., Guelpa C.C., Grosset, J.H.: Hepatitis in leprosy patients treated by a daily combination of dapsone, rifampin, and a thioamid. *International Journal of leprosy*. 51: 461-65. 1983.



- 17- Pessayre, D., Bentata, M., Degott, C., Nouel, D., Miguet, J.P., Ruefe, B., Benhaou, J.P.: Isoniazid-rifampin fulminant hepatitis. A possible consequence of the enhancement of isoniazid hepatotoxicity by enzyme induction. *Gastroenterology*. 72: 284-89, 1977.
- 18- Poole, G., Stradling, P., Worledge, S.: Potentially serious side effects of high dose twice-weekly rifampicin. *British medical journal*. 3:343 47, 1971.
- 19- Principles and practice of infectious disease. First edition, Vol. 1. United States of America, John Wiley and Sons, 1985, 216-220.
- 20- Pujet, J.C., Hamberg, J.C., Decroix, G.: Sensitivity to rifampicin: Incidence, mechanism, and prevention. *British medical journal*, 2:415-18, 74
- 21- Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 3. Baskı 1. Cilt. Ankara, Utucu Matbaası 1984, 678-82.
- 22- Rolg, A.M., Cami, J., Terol, J.L., de la Torre, R., Perich, F.: Acetylation phenotype and hepatotoxicity in the treatment of tuberculosis in children. *Pediatrics*. 77: 912-15, 1986.
- 23- Rugmini, P.S., Mehta, S.: Hepatotoxicity of isoniazid and rifampin in children, *Indian pediatrics*. 21: 119-26, 1986.
- 24- Sarma, G.R., Immanuel, C., Kailasam, S., Marayama, A.S.M., Venkatesam, P.: Rifampin induced release of hydrazine from isoniazid. (A possible cause of hepatitis during treatment of tuberculosis with regimens containing Isoniazid and Rifampin) *Ame. Rev. Respir. Dis.* 133: 1072 75, 1986.
- 25- Scheur, P.J., Summerfield, J.A., Lal, S., Scherlock, S.: Hepatotoxicity of Controlled Trial of Intermittent Regimens of Rifampin Plus Isoniazid for Pulmonary Tuberculosis in Singapore. *American Review of Respiratory Disease*. 116: 807-818, 1977.
- 26- Teşhisten Tedaviye. 8. Baskı. İstanbul, Formül Matbaası, 1981: 39-40
- 27- The Merck Manual. Thirteenth Edition, United States of America, Merck and Co.Inc. 1977, 118-119.
- 28- Traub, M., Colchester, A.C.F., Kingsley, D.P.E., Swash, M.: Tuberculosis of the Central Nervous System. *Quarterly Journal of Medicine*, New series 209: 81-100, 1984.
- 29- Wardell, W.M., Mc Queen, E.G.: Urinary Excretion of Rifampicin Blood Levels. *N.Z.Med. J.* 72: 293-396, 1970.
- 30- Yurtaslan, Z.: Koyun Karaciğerinden Elde Edilen NADP'ya Bağlı İzositre Dehidrogenazın Safaştırılması, Özellikleri ve Bu Enzim Vasıtasıyla Rifampisinin Karaciğer Üzerine Etkisinin Araştırılması. Doçentlik Tezi. Ankara. 1977.
- 31- Jacques, J.P. et al.: Comparison of 2 approaches of involvement in a retrospective study of drug hepatitis. *Therapie*. 43 (1): 57-58, 1988.
- 32- Hazarova, O.I. et al.: Rifampicin pharmacokinetics in experimental hepatitis. *Antibiot. Med. Biotechnol.* 32; (11): 859-61, 1987.

- 33- Musch, E. et al: Fulminant liver failure in tuberculostatic therapy. A contribution to clinical aspects and pharmacokinetics. *Z.Gastroentology*. 25: (12): 756-63, 1987.
- 34- Sarma, G.R., Immanuel, C., Kailasam, S., Narayana, A.S.L., venkatesan, P.Pifapin-Induced release of hydrazine from isoniazid. A possible cause of hepatitis during treatment of tuberculosis with regimens containing isoniazid and rifampin. *Ame. Rev. Respir. Dis.*133: (6): 1072-75, 1986.
- 35- Skakun, N.P. et al: Synergistic effect of rifampicin on hepatotoxicin of isoniazid. *Antibiot. Med. Biotekhnol.* 30: (3): 185-89, 1985.