

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

TÜRK HIJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

**Cilt : 52 - No : 2
(1995)**

ISSN 0377 - 9777

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

**TÜRK HIJ.DEN.BİYOL.DERG.
VOL : 52 - No : 2
(1995)**

Aile Planlaması ve Ana Çocuk Sağlığı Genel Müdürlüğü
Matbaası - ANKARA

TÜRK HIJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

Sahibi : Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı adına
Başkan (President) : **Prof.Dr.Nazmi ÖZER**

YAYIN KURULU (Editorial Board)

Mik.Uz.Engin GÜVENER (Editör)
Gıda Müh.Serdar Alp SUBAŞI
Uzm.Dr.Nilay ÇÖPLÜ (Kurul Sekreteri)
Dr.Ecz.Nida BESBELLİ
Ecz.Tezer BURAT
Mik.Uz.Çiğdem ARTUK
Bio.Kim.Uz.Şükran ERDİR
Kim.Yük.Müh.Banu BAYAR
Mik.Uz.Vahide KOÇAK

Teknik Yönetmen	Nevzat IŞIK (Yay.Dok.Müdürü)
Mizampaj Dizgi	Murat DUMAN Nesrin AYABAKAN

ISSUED BY
PUBLIE PAR
HERAUSGEGEBEN VOM

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

Senede iki defa çıkar
The Bulletin Is Issued twice a year
Revue paraisent deux fois par an
Die Zeitschrift erscheint zweimal Jaehrlich

YAZIM KURALLARI

1- Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'nde Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı'nda yürütülen hizmetler ile ilgili olarak aşı ve serum, çevre, ilaç ve kozmetik, toksikoloji, mikrobiyoloji, gıda, biyokimya ve benzeri konularda aşağıda belirtilen özellikleri taşıyan yazılar yayımlanabilir.

- Bilimsel araştırmalar, yukarıda belirtilen konularla ilgili orijinal laboratuvar çalışmaları,
- Kısa bildinler
- Derleme yayınlar

2- Yazılar beyaz kağıda, solda 3 cm. boşluk bırakılıp, 2 satır aralıklı olarak yazılmalı, TÜRKÇE yada İNGİLİZCE üç kopya halinde gönderilmelidir.

3- Orijinal araştırmalar : Türkçe başlık, Türkçe özet (50-100 kelime), İngilizce başlık, İngilizce özet, Giriş (en çok 200 kelime), Gereç ve yöntem, Bulgular, Tartışma, Kaynaklar bölümlerini içermelidir. Eserin başlığı metne uygun, kısa ve açık olmalı, yazar veya yazarların adı soyadı başlık altına yazılmalı, ünvan ve tam adresleri yıldızla işaretlenip dipnot olarak verilmelidir.

4- Kaynaklar, metinde parantez içinde (örneğin (1) şeklinde) numaralandırılıp belirtilmeli, metin sonunda eser içinde veniliş sırasına göre yazılmalıdır. Kaynak belirtilirken şu özelliklere uyulmalıdır.

Kaynak Bir Makale İse : Yazarın soyadı, adının baş harfi, makalenin tam başlığı, derginin adı (varsa uluslararası kısaltmaları), cilt numarası, sayı, başlangıç ve bitiş sayfa numarası, yıl. Örneğin : Oakes A.R., Badger R, Grove D.I. Comparison of direct and standardized testing of infected urine for antimicrobial susceptibilities by disk diffusion. J. Clin. Microbiol. 32; 1; 40-45, 1994.

Kaynak Bir Kitap İse : Yazarın soyadı, adının baş harfi, kitabın adı (varsa editörü), kaçınca baskı olduğu, yayınlandığı yer, yayinevi, yayın yılı, Örneğin : Balows A, Hausler Jr. W.J, Hermann K.L, Isenberg H.D, Shadomy H.J. Manual of Clinical Microbiology, fifth ed. Washington, American Society of Microbiology.

Kaynak Kitaptan Bir Bölüm İse : Bölüm yazarının soyadı, adının baş harfi, bölümün adı, bölümün alındığı kitabın adı ve parantez içinde editörün adı, kaçınca baskı olduğu, yayınlandığı yer, bölüm sayfa numarası, yıl ve varsa seri kaydı. Örneğin; Gür D. antibiyotiklerde direnç mekanizmaları. Antibiyotikler Temel Bilgiler ve Klinik Kullanımları (Akalin H.E) Birinci baskı, Ankara, 27-32, 1989.

5- Şekil ve tablolar, çini mürekkebi ile aydınlar kağıt ya da beyaz kuşe kağıda çizilmeli yada laser printeri bilgisayarla hazırlanmalı, resimler parlak fotoğraf kağıdına net 12 X 8 cm. ebadında basılmış olmalıdır. Eserde kullanılan grafik ve fotoğraflar da şekil olarak isimlendirilmeli numaralandırılmalıdır. Şekil 13 X 18 cm.'den daha büyük olmalıdır. Şekil ve tabloların altında, şekil yada tabloda verilen bilgileri açıklayıcı bir cümle yada başlık bulunmalıdır.

6- Kısa bildiriler : Üç sayfayı aşmayan, önemli sonuçları zaman kaybetmeden yayınlayan orijinal yazılardır. Kısa bildirilerde özet yazılmaz.

7- Derleme yazılar : Türkçe ve İngilizce başlık, yazar adı, metin ve sonunda yazılan kaynaklardan oluşur.

8- Çalışma herhangi bir kurum desteği ile gerçekleşmiş ise kurumun adı ilk sayfa altında yazılmalıdır.

Örnek : Bu çalışmayı TÜBİTAK (Ankara) desteklemiştir.

9- Türkçe yazılarda Türkçe imla kurallarına uyulmalı, cümleler açık ve anlaşılır olmalıdır. Kısaltmalar uluslararası normlara uymalıdır.

10- Index Medicus, subject headings standartlarına uygun anahtar kelimeler belirtilmeli

11- Yazılar yayın kurulunun uygun göreceği kişilerce incelenir. İnceleyen ve yazı sahiplerinin adı gizli tutulur.

12- Yazıların daha önce hiçbir yerde yayınlanmamış olması ve yayın için başka bir dergiye verilmemiş olması gerekmektedir.

13- Yayımlanmayan yazılar geri gönderilmez.

14- Dergide yayınlanan yazıların her türlü sorumluluğu yazara aittir.

Yazılar aşağıdaki adrese gönderilmelidir.

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

1- Manuscripts containing vaccination and antisera, environmental science, drug and cosmetic, toxicology, microbiology, food, biochemistry and related subjects which are researched in Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı can be published in Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology and should have the special features below.

- a) The original articles
- b) Short communications
- c) Reviews

2- Manuscripts should be written on white paper, there should be blank 3 cm from the left, written by typewriter in double space format and three copies in Turkish or English.

3- Original articles should contain : Turkish title, Turkish summary (50 - 100 words), English title, English summary, introduction (not more than 200 words), material and method, results, discussion and references. The title should be concise and descriptive, name of the authors should be written below the title, address and the title of the authors should be written as footnote.

4- References should be numbered consecutively as they are cited. The style of the references should be as below :

If the reference is an article : Surname and the first letter of the name of the author, title of the article, name of the journal, volume, number, page and year. e. g. Oakes A.R, Badger R, Grove D.I. Comparison of direct and standardized testing of urine for antimicrobial susceptibilities by disk diffusion. J.Clin.Microbiol. 32; 1; 40-45; 1994.

If the reference is a book : Surname and the first letter of the name of the author, title of the book (name of the editor, if there is), publication place and year. e.g. Balows A, Hausler Jr. W.J, Herrmann K.L, Isenberg H.D, Shadomy H.J, Manuel of Clinical Microbiology, fifth ed. Washington, American Society of Microbiology.

If the reference is a chapter of a book : Surname and the first letter of the name of the author of that chapter, title of the chapter, title of the book and the name of the editor in pharantesis, publication place, edition, page of the chapter, publication year and the serial number if there is.e.g. Keusch G.T, Bennish M.L. Shigellosis, Bacterial Infections in Humans (Evans A.S, Brachman P.S), USA, sec. ed., 593-621, 1991, 0-306-43343-5.

5- Figures and tables should be written in indian ink on heavy glazed paper or by computer, photographs should be on bright paper, 12 X 8 cm. Figures should not be greater ther 13 X 18 cm. Title and the number of the figures or tables should be written below.

6- Short communications should not be more than 3 papers, should be about important results that should not waste time. There is no need for the summary.

7- Reviews : Title in Turkish and English, name of the authors, review and the references should take place.

8- Authors of research articles should disclose at the time of submission any financial arrangement that may have with a institution as a footnote, eg. Tübitak has supported this research.

9- Articles are controlled by the editors chosen by the publisher. There will be no information about the names of the author and the editor.

10- There must be key words as it takes place in Index Medius, subject headings

11- Manuscripts that has not been published or submitted elsewhere are acceptable.

12- Manuscripts that has not been published will not be returned back.

13- The responsibility of the article belongs to the author.

**Address: Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı
Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi
Yayın ve Dokümantasyon Müdürlüğü
Ankara / TÜRKİYE**

İÇİNDEKİLER

1-	Gülşen ALTUĞ, Ömer ÇOLAK Aspergillus sp.'nin Plasmid Transferine Etkisinin Araştırılması	61
2-	Saim DAYAN, Can Poiat EYİĞÜN, Bülent A.BEŞİRBELLİOĞLU, Ali ŞENGÜL, Volkan ÖZGÜVEN, Aziz HACI BEKTAŞOĞLU Maligniteli Hastalarda Sitomegalovirus Antikor Seroprevalansının İncelenmesi	67
3	Nilay ÇÖPLÜ, Mehmet Z.ÖZÜER, Ayşegül GÖZALAN, Orhan C.AKTEPE, Engin GÜVENER 5 - 15 Yaş Grubu Çocuklarda A Grubu Beta Hemolitik Streptokok Taşıyıcılığı	73
4-	Demet KAYA, Selma METİNTAŞ Besin İşleri ile Uğraşan Kişilerde Staphylococcus Aureus Taşıyıcılığı	77
5-	Tevhide SEL, Erol KIRVAR, Hilal KARAGÜL Tüketime Sunulan Sütlerde Kloramfenikol Düzeylerinin Radioimmunoassay ile Araştırılması	81
6-	Cahit BABÜR, Mehmet TANYÜKSEL, Hüseyin GÜN, Mine TUNAOĞLU, Engin GÜVENER Ankara Et ve Balık Kurumu Mezbaha Çalışanlarında Sabin - Feldman Dye Test (SFDT) ve Vitek Immuno Diagnostic Assay System (Vidas) Tekniği ile Anti - Toksoplazma Antikorlarının Araştırılması	87
7-	Aysel KOCAGÜL, İffet PALABIYIKOĞLU, Nuray Öztürk DURMAZ, Nilgün ACAR, Orhan ERBAŞ Ankara Etimesgut Devlet Hastanesi Personelinde Hepatit B Seroprevalansı	93
8-	Birsel EDREM, Selma GÖKÇEN, Osman ERGANİŞ, Füsun ERLER, G.İştar DOLAPÇI, Devran GERÇEKER Türkiye'de İlk Kez İnsan Dışı Kaynaklardan İzole Edilen Salmonella Chincol, Salmonella Emek ve Salmonella Newington Suşları	97
9-	Neriman BALABAN, Deniz TEZEREN, Süheyla ÖZTÜRK Cryptosporidium	99
10-	Cihanser REL, Nida BESBELLİ Sıklıkla Maruz Kalınan Bazı Kimyasal Madelerin Nörotoksitesi	103

CONTENTS

1-	Gülşen ALTUĞ, Ömer ÇOLAK Effect of Aspergillus sp., On The Transfer of Plasmid	61
2-	Salm DAYAN, Can Polat EYİGÜN, Bülent A.BEŞİRBELLİOĞLU, Ali ŞENGÜL, Volkan ÖZGÜVEN, Azlı HACI BEKTAŞOĞLU The Investigation of Anti-Cytomegalovirus Anhtibody Seroprevalance In Patients With Malignant Diseases	67
3	Nilay ÇÖPLÜ, Mehmet Z.ÖZÜER, Ayşegül GÖZALAN, Orhan C.AKTEPE, Engin GÜVENER Throat Carriage Of Group A Beta Hemolytic Streptococcus In 5-15 Age Group	73
4-	Demet KAYA, Selma METİNTAŞ Staphylococcus Aureus Carriage In Foodhandlers	77
5-	Tevhide SEL, Erol KIRVAR, Hilal KARAGÜL The Determination Of Chloramphenicol Residue Levels In Milk Samples On Sale For Human Consumption By Radioimmunoassay	81
6-	Cahit BABÜR, Mehmet TANYÜKSEL, Hüseyin GÜN, Mine TUNAOĞLU, Enegin GÜVENER Investigation Of Anti-Toxoplasma Antibodies By Using Sabin-Feldman Dye Test (SFDT) And Vitek Immuno Diagnostic Assay System (Vidas) In The Slaughter- House Workers In Ankara	87
7-	Aysel KOCAGÜL, İffet PALABIYIKOĞLU, Nuray Öztürk DURMAZ, Nilgün ACAR, Orhan ERBAŞ Hepatitis B Seroprevalence Among The Staff Of Ankara Etimesgut State Hospital	93
8-	Birsel EDREM, Selma GÖKÇEN, Osman ERGANİŞ, Füsun ERLER, G.İştar DOLAPÇI, Devran GERÇEKER The First Non-Human Isolates Of Salmonella Chincol, Salmonella Emek And Salmonella Newington Strains In Turkey	97
9-	Neriman BALABAN, Deniz TEZEREN, Süheyla ÖZTÜRK Cryptosporidium	99
10-	Cihanser REL, Nida BESBELLİ Neurotoxicity And Chemicals	103

ASPERGILLUS sp.'NİN PLASMİD TRANSFERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Gülşen ALTUĞ *

Ömer ÇOLAK **

ÖZET

Bu çalışma *Aspergillus* sp.'nin "Enterobacter-8 ve *Klebsiella* -14 suşlarının konjugasyonuna" etkisini (Olumlu veya olumsuz saptamak amacı ile planlandı ve yürütüldü.

Bu amaçla, önce Enterobacter-8 ve *Klebsiella*-14 suşlarının 18 saat'lik buyyon kültürlerinin konjugasyon denemeleri yapıldı ve % R aktarım frekansı toplam 177 suşta % 8-28 arasında saptandı.

Aspergillus sp.'nin konjugasyona katılımı toplam 198 suşta denendi % R aktarım frekansı % 48-86 arasında bulundu. Böylece *Aspergillus* sp.'nin konjugasyonu teşvik ettiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelime : *Aspergillus* sp., konjugasyon

EFFECT OF ASPERGILLUS SP., ON THE TRANSFER OF PLASMID

SUMMARY

In this study; it was planned to determine the effect of *Aspergillus* sp., on the conjugation of strain of Enterobacter 8 and *Klebsiella* 14(with positive and negative).

For this reason, firstly the conjugation treatments were done with cultures in 18 hours of train of Enterobacter 8 and *Klebsiella* 14 and the R % transfer frequency was found to be between 8 % and 28 % in the total of 177 strains

The participation of *Aspergillus* sp, to conjugation was treated on the total of 198 strains. R % transfer frequency was found to be between 48 % and 86 %.

It was concluded that, *Aspergillus* sp., lead to conjugation.

Key Words : *Aspergillus* sp. konjugation

GİRİŞ

Gram-negatif bakterilerde hücreler arası konjugasyon olayının, antibiyotik dirençliliğinin yayılması üzerine olan katkısı anlaşıldığından ben Gram-negatif mikroorganizmalar ile ortaya çıkan enfeksiyonların tedavisi büyük bir tehlikeye girmiştir(3-1).

Hücreler arası konjugasyon olayı aslında antibiyotik dirençliliği için taşıdığı önem anlaşılmadan çok daha evvel keşfedilmiştir. Ancak bu olayın, antibiyotik dirençliliğinin taşınmasında ne denli önemli olduğu daha sonraki araştırmalarla ortaya çıkmıştır (1-4).

İnsan ve hayvan tıbbında antibiyotiklerin dikkatsizce kullanılmaları dirençli suşların artmasında teşvik edici rol oynamıştır. Antibiyotiklerin kullanımının daha sıkı kontrol edilmesi günümüzde ve gelecekte dirençli organizmaların artmasını engelleyecektir (1-4)

Konjugasyon prosesi konusunda Willets ve Wilkins (5) (1984) daha önceki konjugasyon çalışmalarını da içine alan aydınlatıcı çalışmalar sunmuşlardır.

Konjugasyon DNA'nın hücre-hücre kontağı ile bir hücreden başka bir hücreye transfer olduğu bir prosesdir (6). Bu proses çoğunlukla bakteriyel plasmidlerle olmaktadır. Herhangi bir plasmidin transfer frekansı, plasmidin transfer verimi ve konak zincirinin dışında önemli ölçüde çevresel faktörlere bağlıdır. Özellikle Simonsen (7) (1990), karasal ortamda çeşitli çevre faktörlerinin konjugasyon frekansına etkisini, konjugasyon mekanizmasına önem vererek araştırmıştır. Trewors ve arkadaşları (8) (1990) atıksularda ve kirletilmemiş doğal ortamlarda plasmidlerin konjugasyon yoluyla aktarılma düzeyini araştırmışlardır (7,8).

Bu çalışmalarda konjugasyon prosesinde dirençlilik frekansı üzerinde *Aspergillus* sp.'nin etkisini görmek amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Materyal

Kullanılan Besiyerleri ve Antibiyotikler
Bakterilerin indentifikasyonunda MDCLS agar

* Biyolog Gıda Bak.Lab.Ş.Hıfzıssıhha Enst.Md. Adana Türkiye

** Prof.Dr.Çukurova Üniversitesi Fen - Edebiyat Fak. Biy.Böl.Balcalı, Adana Türkiye

(9), Antibiyogram testlerinde 30 µg/ml konsantrasyonda antibiyotik içeren N-1 Agar (10), Aspergillus sp.'nin kültüründe ve çiftleştirme ortamı olarak Czapek dox (buyyon)(11), Stasyonier kültür hazırlamak amacıyla Nutrient Brofh (10) kullanılmıştır.

Antibiyogram testlerinde III.Kuşak Cephalosporinlerden Ceftizoxim (ZOX), Ceftriaxone (CRO) ve Cefotaxime (CEF) kullanılmıştır.

Bakteri Suşları

Konjugasyon çalışmalarında kullanılan alıcı ve verici suşlar Ç.Ü. Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Kanalizasyonundan izole edilmiştir.

MDCLS'de Bakteri Teşhisi

Pembe, açık pembe, parlak tümsek ve etrafı dar presipitasyon zorunlu, 1.5-2 mm çaplı koloniler, Enterobacter sp.

Büyük, ortası pembe-kırmızı, etrafı beyaz bantlı, tümsek bol mukuslu, ve çevresi presipitasyonsuz, 1.5-3 mm çaplı koloniler; Klebsiella sp.

Metod

Recipient (alıcı) ve Donor (verici) olarak seçilen

TABLO -1: Czapek dox Besi Yerinde Dirençlilik Aktarımı (I. Test Grubu)

Çiftleştirilen Bakteriler	Çiftleştirilen Bakteriler	Ortam Sıcaklığı	Dirençli Suş Sayısı				% R Aktarım Frekansı		
			TSS	ZOX	CRO	CEF	CRO	ZOX	CEF
Ent. 8XK 14	Czapek dox	37 °C	50	4	5	4	8	10	8

4 suş 3 antibiyotiğe dirençli
1 suş 3 antibiyotiğe dirençli

TABLO -2: Czapek dox Besi Yerinde Dirençlilik Aktarımı (II. Test Grubu)

Çiftleştirilen Bakteriler	Çiftleştirilen Bakteriler	Ortam Sıcaklığı	Dirençli Suş Sayısı				% R Aktarım Frekansı		
			TSS	ZOX	CRO	CEF	CRO	ZOX	CEF
Ent. 8XK 14	Czapek dox	37 °C	27	7	1	4	25.92	3.7	14.81

1 suş 3 antibiyotiğe dirençli
3 suş 2 antibiyotiğe dirençli (CEF ve CRO)
3 suş 1 antibiyotiğe dirençli (CRO)

TABLO -3: Czapek dox Besi Yerinde Dirençlilik Aktarımı (III. Test Grubu)

Çiftleştirilen Bakteriler	Çiftleştirilen Bakteriler	Ortam Sıcaklığı	Dirençli Suş Sayısı				% R Aktarım Frekansı		
			TSS	ZOX	CRO	CEF	CRO	ZOX	CEF
Ent. 8XK 14	Czapek dox	37 °C	50		13	9	26		18

8 suş 2 antibiyotiğe dirençli (CRO, CEF)
1 suş 1 antibiyotiğe dirençli (CEF)
4 suş 1 antibiyotiğe dirençli (CRO)

Enterobacter ve Klebsiella cinslerine ait bakterilerin çiftleştirme ortamı olarak seçilen uygun besiyerinde 37 °C'de inkübasyonu neticesinde izole edilen alıcı bakterilerin (Klebsiella 14) antibiyotikli besiyerlerine alınarak, antibiyotik dirençliliğinin transfer yüzdesi araştırılmıştır (12).

Aynı şekilde Aspergillus bulunan ortamda antibiyotik dirençliliğinin transfer düzeyi karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

BULGULAR

Aspergillus sp.'nin ilavesi olmadan toplam 177 suşta dirençlilik aktarım frekansı minimum % 8, maksimum % 28 olarak saptanmıştır.

Aspergillus sp.'nin katılımı ile yapılan konjugasyon denemelerinde toplam 198 suşta dirençlilik aktarım frekansı minimum % 48, maksimum % 86 olarak saptanmıştır.

Aşağıdaki tablolarda antibiyotiklere direnç kazandıkları taptanan suşların dirençlilik aktarım frekansları verilmiştir.

TABLO -4: Czapek dox Besi Yerinde Dirençlilik Aktarımı (IV. Test Grubu)

Çiftleştirilen Bakteriler	Çiftleştirilen Bakteriler	Ortam Sıcaklığı	Dirençli Suş Sayısı				% R Aktarım Frekansı		
			TSS	ZOX	CRO	CEF	CRO	ZOX	CEF
Ent. 8XK 14	Czapek dox	37 °C	50	14	12	9	28	24	18

5 suş 3 antibiyotiğe dirençli
 4 suş 2 antibiyotiğe dirençli (CRO, CEF)
 5 suş 1 antibiyotiğe dirençli (CRO)
 7 suş 1 antibiyotiğe dirençli (ZOX)

TABLO -5: Aspergillus sp. Bulunan Ortamda Dirençlilik Aktarımı (1.Grup)

Çiftleştirilen Bakteriler	Çiftleştirilen Bakteriler	Ortam Sıcaklığı	Dirençli Suş Sayısı				% R Aktarım Frekansı		
			TSS	ZOX	CRO	CEF	CRO	ZOX	CEF
Ent. 8XK 14 X Aspergillus	Czapek dox	37 °C	48	34	22	28	70.83	45.83	58.33

9 suş 3 antibiyotiğe dirençli
 9 suş 2 antibiyotiğe dirençli (CEF, CRO)
 9 suş 2 antibiyotiğe dirençli (ZOX, CRO)
 3 suş 2 antibiyotiğe dirençli (CEF, ZOX)
 1 suş 1 antibiyotiğe dirençli (ZOX)
 7 suş 1 antibiyotiğe dirençli (CEF)
 7 suş 1 antibiyotiğe dirençli (CRO)

TABLO -6: Aspergillus sp. Bulunan Ortamda Dirençlilik Aktarımı (II.Grup)

Çiftleştirilen Bakteriler	Çiftleştirilen Bakteriler	Ortam Sıcaklığı	Dirençli Suş Sayısı				% R Aktarım Frekansı		
			TSS	ZOX	CRO	CEF	CRO	ZOX	CEF
Ent. 8XK 14 X Aspergillus	Czapek dox	37 °C	50	30	28	31	60	56	62

23 suş 3 antibiyotiğe dirençli
 2 suş 2 antibiyotiğe dirençli (ZOX, CEF)
 1 suş 1 antibiyotiğe dirençli (ZOX)
 2 suş 2 antibiyotiğe dirençli (ZOX, CRO)
 3 suş 2 antibiyotiğe dirençli (CEF, CRO)
 2 suş 1 antibiyotiğe dirençli (CRO)
 3 suş 1 antibiyotiğe dirençli (CEF)

TABLO -7: Aspergillus sp. Bulunan Ortamda Dirençlilik Aktarımı (III.Grup)

Çiftleştirilen Bakteriler	Çiftleştirilen Bakteriler	Ortam Sıcaklığı	Dirençli Suş Sayısı				% R Aktarım Frekansı		
			TSS	ZOX	CRO	CEF	CRO	ZOX	CEF
Ent. 8X 14 X Aspergillus	Czapek dox	37 °C	50	40	43	25	80	86	50

22 suş 3 antibiyotiğe dirençli
 15 suş 2 antibiyotiğe dirençli (CRO, ZOX)
 1 suş 2 antibiyotiğe dirençli (CEF, ZOX)
 2 suş 2 antibiyotiğe dirençli (CEF, CRO)
 1 suş 1 antibiyotiğe dirençli (CRO)
 5 suş 1 antibiyotiğe dirençli (ZOX)

TABLO -8: Aspergillus sp. Bulunan Ortamda Dirençlilik Aktarımı (IV.Grup)

Çiftleştirilen Bakteriler	Çiftleştirilen Bakteriler	Ortam Sıcaklığı	Dirençli Suş Sayısı				% R Aktarım Frekansı		
			TSS	ZOX	CRO	CEF	CRO	ZOX	CEF
Ent. 8XK 14 X Aspergillus	Czapek dox	37 °C	50	26	25	24	52	50	48

13 suş 3 antibiyotiğe dirençli
 4 suş 2 antibiyotiğe dirençli (CEF, ZOX)
 6 suş 2 antibiyotiğe dirençli (CRO, CEF)
 7 suş 2 antibiyotiğe dirençli (ZOX, CRO)
 2 suş 1 antibiyotiğe dirençli (ZOX)
 1 suş 1 antibiyotiğe dirençli (CEF)

TABLO -9: Aspergillus sp. Bulunan ve Bulunmayan Ortamdaki Toplam Dirençlilik Aktarım Frekansı

Çiftleştirilen Bakteriler	Çiftleştirilen Bakteriler	Ortam Sıcaklığı	Dirençli Suş Sayısı				% R Aktarım Frekansı		
			TSS	ZOX	CRO	CEF	CRO	ZOX	CEF
Ent. 8XK. 14	Czapek dox	37 °C	27	7	1	4	25.92	3.7	14.81
Ent. 8XK. 14	Czapek dox	37 °C	50	4	5	4	8	10	8
Ent. 8XK. 14	Czapek dox	37 °C	50	13		9	26		18
Ent. 8XK. 14	Czapek dox	37 °C	50	14	12	9	28	24	18
			177	38	18	26			
Ent. 8XK. 14X Aspergillus	Czapek dox	37 °C	48	34	22	28	70.83	45.83	58.33
Ent. 8XK. 14X Aspergillus	Czapek dox	37 °C	50	30	28	31	60	56	62
Ent. 8XK. 14X Aspergillus	Czapek dox	37 °C	50	26	25	24	52	50	48
			198	130	118	108			

T.S.S.: Toplam suş sayısı, Ent.8:Enterobacter sp.,8,K.14.: Klebsiella sp.,14, Ortam sıcaklığı: Çiftleştirme ortamı sıcaklığı, ZOX: Ceftizoxime, CRO:Ceftriaxon, CEF:Cefotaxim, Kullanılan antibiyotik dozları ($\mu\text{g/mL}$): 30 $\mu\text{g/mL}$.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Aspergillus katılımı ile karşılaştırmalı olarak tekrarlanan dirençlilik aktarımı çalışmalarında, Aspergillus sp.'nin konjugasyonu teşvik ettiği görülmüştür. Dikkatimizi çeken bir nokta çiftleştirme aşamasında 37 °C'de 24 saat inkübasyon sonucu Enterobacter 8 X Klebsiella 14 karışımından MD-CLS agar'a yayılan kolonilerin optimal bir gelişme göstermiş olmaları ancak Aspergillus sp.'nin katıldığı konjugasyon denemelerinde 24 saat sonra aynı gelişmenin olmayıp, konjugasyon için 48 saat inkübe edilmesine gereksinim duymamız olmuştur.

Bu durumda ilk 24 saat içinde Aspergillus sp.'nin bakterilerin üremesine olumsuz etkisi olduğu, ancak sürenin uzaması ile konjugasyona olumlu etkide bulunduğu düşünülebilir. Bu konuda daha detaylı çalışmalar yapılabilir.

Bütün antibiyotiklere en yüksek sıklıkta dirençlilik Klebsiella sp.'de saptanmıştır. Bu bulgu Enterobacteriaceae arasında dirençliliğin yayılmasında Klebsiella türlerinin en büyük etkeni oluşturduğu fikrini desteklemektedir (13).

Casawell ve Philips, Klebsiella sp. suşlarının transfer edilebilir antibiyotik dirençliliğinin önemli bir

kaynağını oluşturduklarını, 1970'li yıllarda MAR (Multiple Antibiotic Resistance) Klebsiella pneumoniae suşlarının salgın halinde çeşitli hastane enfeksiyonlarına neden olduklarını, Gentamicin ve Cephalothin dirençliliğini plasmidler aracılığı ile aktarabildiklerini belirtmişlerdir (14) Konjugasyon, konjugatif plasmide bağlı olarak tesbit edilemeyecek sayıdan (10^{-8}), 1'e kadar sıklıkta değişebilir. Bütün bunların yanında herhangi bir plasmidin transfer frekansında çevresel faktörlerden de bahsedilmektedir (15). Giriş bölümünde bahsedilen çevresel faktörlere ilave olarak bu çalışmada Aspergillus sp. konjugasyona etki eden faktörlerden biri olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak Aspergillus sp.'nin konjugasyonu teşvik ettiğini kabul edersek mantar üremesine zemin hazırlayan koşullar, özellikle Aspergillus sp.'nin ürediği ortamlarda kontaminant olarak bulunan Gram-negatif bakteri florasında da ekstra kromozomal elemanların (Plasmidler) suşlar arasında transferini teşvik etmekte ve antibiyotik dirençliliği özelliği ile ispat ettiğimiz gibi çeşitli tipte genetik information aktarımına sebep olmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Anderson E.S., The Ecology of Transferable Drug Resistance in the Enterobacteria in Ann. Microbiol., 22: 131, 1968.
- 2- Wolstenholme G.E.W., O'Connor M., Bacterial Episomes and Plasmids, Ciba Foundation Symposium (J.A. Churchill Ltd. London), 1968
- 3- Hayes W., The Genetics of Bacteria and their Viruses, Blackwell Sci. Publications, Oxford, Edinburgh, 1968.
- 4- Kiser J.S., Gale G.O., Kemp G.A., Resistance to Antimicrobial Agents, Adv. Appl. Microbiol., 11: 77, 1969.
- 5- Willets N., and Wilkins B., Microbiological Reviews, Am.Soc. Microbiol., 48: (1), 24-41, 1984.
- 6- Ippen-Ihler K.A., Minkley E.G., The Conjugation System of F, the Fertility Factor of Escherichia coli, Annu. Rev. Genet. 20: 593-624, 1986.
- 7- Simonsen I., Dynamics of Plasmid Transfer on Surface, J.Gen. Microbiol. 136: 301-303. 1990.
- 8- Trevors J.T., Van Elsas J.D., Starodum M.E., Van Overbeek, L.S., Pseudomonas fluorescens Survival and Plasmid RP4 Transfer in Agricultural Water, Water Res. 24: 751-755, 1990.
- 9- Çolak Ö ve Arıkan B, Laktoz-Pozitif Enterobacteriaceae Üyelerinin Teşhisi İçin Geliştirilmiş Yeni bir Selektif Agar Besiyeri, Kükem Dergisi, 13: 16-21, 1990.
- 10- Anonymous., Mikrobiologisches Handbuck, Merck, Darmstadt, 1978.
- 11- Anonymous., Die Bacteriologisches Untersuchug von Wasser, Merck, Diagnostica, Darmstadt, 1980.

12- Anonymous., Journal of Bacteriology, 153: (2), 627-634, 1983.

13- Kitsiz M.D., Billot - Klein D., Goldstein F.W., Williamson R., Tran Van Nhieu G., Carlet J., Acar J.F., and Gutmann L., Dissemination of the Novel Plasmid-mediated β -lactamase CTX-1 Which Confers Resistance to Broad-Spectrum Cephalosporins, and Its Inhibition by β -lactamase Inhibitors, Antimicrob. Agents and Chemother., 32: 9-14, 1988.

14- Casawell M.W., and Philips I., Aspects of the Plasmid-mediated Antibiotic Resistance and Epidemiology of Klebsiella species, Ann.J.Med, 70: 459-460, 1981.

15- Singleton P., and Anson A.E., Conjugal Transfer of R-plasmid R1 drd-19 in Escherichia coli Below 22 °C, Appl. Environ. Microbiol. 42: 789-791, 1981.

MALİGNİTELİ HASTALARDA SITOMEGALOVİRUS ANTİKOR SEROPREVALANSININ İNCELENMESİ

Dr. Salm DAYAN *
Dr. Ali ŞENGÜL ***

Dr. Can Polat EYİĞÜN **
Dr. Volkan ÖZGÜVEN ****

Dr. Bülent A. BEŞİRBELLİOĞLU **
Dr. Azlız HACI BEKTAŞOĞLU *****

ÖZET

Bu çalışmada maligniteli hastalar ile sağlıklı popülasyonun CMV antikor seroprevalansları karşılaştırılarak bu iki grup arasındaki, CMV ile karşılaşma oranı farkı ortaya konmaya çalışıldı. Bu amaçla, malignite tanısı konmuş olan 18'i çocuk, 92'si erişkin toplam 110 hasta ve 18'i çocuk, 105'i erişkin toplam 123 sağlıklı bireyin serumunda antiCMV IgG ve antiCMV IgM antikorları araştırıldı.

Seroprevalans açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Fakat gruplar arasında ve grupların kendi içlerinde çeşitli parametreler kullanılarak antiCMV IgG titre ortalamaları karşılaştırıldığında hastalardaki titre ortalamaları sağlıklı bireylerdeki ortalamalara oranla, anlamlı derecede daha yüksek olarak bulundu. Bu sonuç, hastalarda sağlıklı bireylere oranla CMV reinfeksiyonları veya reaktivasyonlarının çok daha sıklıkla oluştuğunu göstermektedir.

CMV'nin kendisi de başlıbaşına immünsüpressif bir ajan olduğu için maligniteli hastalarda sık görülen ve ölümlerin çoğunda rol oynayan bakteriyel ve fungal infeksiyonların bir kısmının altında CMV infeksiyonlarının yattığı kanısına varıldı.

Anahtar Kellmeler: Malignensi, CMV

THE INVESTIGATION OF ANTI - CYTOMEGALOVIRUS ANTIBODY SEROPREVALANCE IN PATIENTS WITH MALIGNANT DISEASES

SUMMARY

In this survey, antibodies to cytomegalovirus (CMV) in both healthy subjects and patients with malignant diseases were studied in order to demonstrate seropositivity differences in both groups. CMV IgG and IgM antibodies were screened in 18 children and 92 adults (110 patients totally) with various forms of malignant diseases and in 18 children, 105 adult healthy subjects (123 subjects totally).

There were no difference in both groups for antibody positivity against CMV. By using different parameters in each group, the mean titers of antibodies to CMV IgG were found statistically significant in increasing manner, compared with control subjects. This result shows that reinfection or reactivation of CMV infection was more relevant in patients with malignant diseases.

CMV, also itself being an immunosuppressive agent induces more frequent and exacerbated opportunistic bacterial and fungal diseases may play an important cause for the deaths in cases with malignant diseases.

KEYWORDS Malignancy CMV.

GİRİŞ

Sitomegalovirus (CMV) infeksiyonları tüm dünyada ve Türkiye'de yaygın olarak görülen infeksiyonlardır. (1-5).

Maligniteli hastalar pek çok yoldan CMV ile infekte olabilirler (3,6). Tedavi esnasındaki kan ve

kan ürünü transfüzyonları, CMV için bir infeksiyon nedeni olabileceği gibi, gerek malignitenin kendisinin gerekse kullanılan kemoterapötiklerin ve radyoterapinin yol açtığı immünsüpresyon sonucunda oluşan CMV reaktivasyonları da ikinci bir infeksiyon nedenini oluşturabilirler.

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

** Uzm.Dr.GATA İnf..Hast. ve Kl. Mik.ABD. :

*** Uzm.Dr.GATA İmmünoloji BD. :

**** Doç.Dr.GATA İnf..Hast. ve Kl. Mik.ABD.

***** Doç.Dr.GATA İnf..Hast. ve Kl. Mik.ABD Bşk.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Nisan 1993 ile Ağustos 1994 tarihleri arasında, malignite tanısı konularak tedavi görmüş olan 18'i çocuk, 92'si erişkin olmak üzere 110 hastada CMV Ig M ve G antikorları araştırıldı. Erişkin kontrol grubu olarak kan donörü olarak başvuran, kan transfüzyonu almamış olan 105 sağlıklı erişkin seçildi. Çocuk Hastalıkları Polikliniği'ne çeşitli sebeplerle başvuran, bilinen herhangi bir malignitesi olmayan, kemoterapi, radyoterapi veya immünsüpressif tedavi görmemiş ve kan transfüzyonu almamış olan 18 çocuk çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Hastalarımızın yaş ortalaması, erişkin grubunda 41.2 (1963), çocuk grubunda 8.6 (313), kontrol grubunun yaş ortalaması ise erişkin grubunda 36.5 (1855), çocuk grubunda 6.55 (313) idi.

Hastalardan ve kontrol grubundan alınan kanlar, 2500 RPM (Rate Per Minute)'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve çalışmanın

yapılacağı güne kadar 22 °C'de derin dondurucuda bekletildi.

Çalışmada kullanılan serumlarda ELFA tekniği ile kantitatif olarak antiCMV IgG ve antiCMV IgM antikorları ölçüldü. Bunun için, bioMerieux firması tarafından ticari olarak üretilmiş olan Vitek Immunodiagnostic Assay System (VIDAS) IgG ve IgM test kiti kullanıldı.

İstatistik çalışmaları, ANOVA mikrossoft istatistik programı ile X^2 , p value tstudent, confidence interval (CI) değerlendirilmesi ile yapıldı. P value, CI'nin değişen parametresi olarak kabul edildi.

BULGULAR

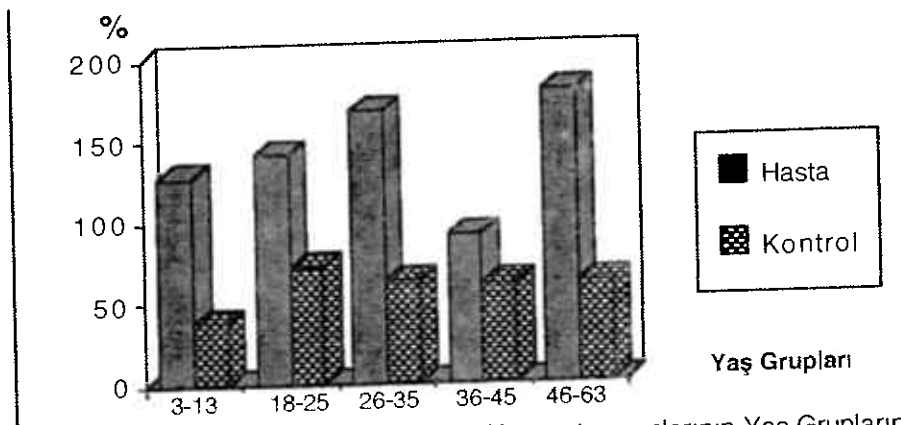
Hasta ve kontrol grubundaki çocuk ve erişkinlerin antiCMV Ig M ve antiCMV Ig G seropozitiflik ve yüzde oranları Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo -I: Hasta ve Kontrol Grubundaki Çocuk ve Erişkinlerin Seropozitiflikleri ve Yüzde Oranları.

	Anti-CMV IgM		Anti-CMV IgG		P
	Pozitif	%	Pozitif	%	
Çocuk Hastalar (n=18)	0	0	18	100	> .05
Erişkin Hastalar (n=92)	1	1.08	92	100	> .05
Çocuk Kontrol (n=18)	0	0	15	83.3	> .05
Erişkin Kontrol (n=105)	0	0	105	100	> .05

Tablo- II: Hasta ve Kontrol Gruplarının Anti-CMV IgG Konsantrasyonlarının Aritmetik Ortalamasının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Yaş Grupları	Hasta	Kontrol	P
3 - 13	128.1	38.16	< 0.05
18 - 25	141.5	71.92	< 0.05
26 - 35	168.5	63.2	< 0.05
36 - 45	90.7	60.6	< 0.01
46 - 63	179.5	61.4	< 0.05



Grafik-I: Hasta ve Kontrol Gruplarının anti-CMV IgG Konsantrasyonlarının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

TARTIŞMA

Türkiye'de CMV prevalansı ile ilgili çalışmalarda seropozitiflik oranı oldukça yüksek bulunmuştur. Yapılan çeşitli çalışmalarda, Günhan ve ark. nın Ege bölgesinde % 98, Alaçam ve ark.nın Ankara yöresinde % 92,3, Mete ve ark.nın İstanbul yöresinde askerler arasında % 92,1-5 yaş grubunda % 82, Toppare ve ark.nın Ankara yöresinde 4-12 yaş grubunda % 74. l'lik oranlar saptadıkları bildirilmiştir (1,5). Bu çalışmalar Türkiye'de CMV ile ilk karşılaşmanın, oldukça küçük yaşlarda gerçekleştiğini göstermektedir.

CMV insan vücudunda latent olarak kalabilir ve immünsüpresyon durumlarında reaktif olabilir. (4,6,9-11). Bunun yanında CMV'nin kendisi CD4 (+) T lenfosit sayısında azalmaya ve lenfosit fonksiyonlarında bozulmaya yol açarak immünsüpresyona sebep olur. Bunun sonucunda da bakteriyel ve fungal infeksiyonların insidansında artmaya ve prognozlarında da kötüleşmeye yol açar (9,10,12).

CMV'nin potansiyel onkojen bir virus olduğu kabul edilmekle birlikte (1-4). bugüne kadar yapılan pek çok çalışma, herhangi bir malignitenin etiolojisinde CMV'nin rolü olduğunu kesin olarak ortaya koyamamıştır (2,15-17). Maligniteli hastalar normal popülasyona oranla CMV infeksiyonu açısından çok daha fazla risk altındadırlar. Tedavi esnasında uygulanan kan ve kan ürünü transfüzyonları bir infeksiyon kaynağı olabileceği gibi, gerek malignitenin kendisinin gerekse kullanılan kemoterapötiklerin ve radyoterapinin yol açtığı immünsüpresyon sonucunda oluşan CMV reaktivasyonları da ikinci bir infeksiyon kaynağını oluşturabilirler (3,6,13,14).

Araştırmamızda; maligniteli hastalarla kontrol grubundaki CMV antikor seropozitiflik oranları ve antikor titrelerinin aritmetik ortalamaları karşılaştırılarak, iki grup arasındaki CMV ile karşılaşma insidansı farkı ve CMV ile infekte olma sıklığı farkı ortaya konmaya çalışılmıştır. Böylece; maligniteli hastalarda ya direkt veya immünsüpresyon yaparak indirekt olarak önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olan CMV infeksiyonlarına dikkat çekilmeye çalışılmıştır.

Bizim çalışmamızda, kontrol grubu ile hasta grubu arasında, seropozitiflik oranı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Testiküler kanserli hastalarda CMV insidanının araştırıldığı çalışmalarda, Mueller ve ark. tarafından kontrol grubuna oranla insidansın daha yüksek olduğu saptanmış (15), ancak Heizer ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada önemli bir fark saptanamamıştır (18). Frukawa ve ark. tarafından yapılan çocukluk çağındaki hematolojik maligniteler ile solid tümörlerde CMV infek-

siyonunun araştırıldığı bir çalışmada sırasıyla % 34.2 ve % 36.3 oranında CMV infeksiyonu saptanmış bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (2).

Yılmaz ve ark.nın 1988 yılında Ankara'da; sağlıklı kişilerde ve risk gruplarında CMV antikorlarını araştırmak amacıyla yaptıkları bir çalışmada yaş ortalaması 32.7 olan maligniteli hastaların % 80'i antiCMV IgG seropozitif, tamamı ise antiCMV IgM seronegatif olarak bulunmuştur. Maligniteli gruptaki seropozitiflik oranı ile malignite tanısı konulmamış diğer sağlıklı kişilerde ve risk gruplarında elde edilen seropozitiflik oranı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (7).

Çalışmamızdaki sonuçlar, ELFA tekniği kullanılarak ve UA/ml cinsinden kantitatif olarak elde edildiği için, hasta grubu ile kontrol grubunun; serum antikor miktarları açısından karşılaştırması yapılabilmektedir. Bu amaçla hasta ve kontrol gruplarının serum antikor miktarı aritmetik ortalamaları hesaplanarak aralarındaki fark, istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Hem çocuk yaş grubunda, hem de erişkinlerde serum antikor miktarları, hastalarda kontrol grubuna oranla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($P<0.05$).

Hastalardaki serum CMV antikor miktarlarının daha yüksek bulunması, hastaların immün sisteminin CMV ile daha sık olarak uyarıldığını göstermektedir. Bu uyarılma reinfeksiyonlarla olabildiği gibi, reaktivasyonlarla da olabilir. Gelişen reinfeksiyonlarda ve reaktivasyonlarda asıl antikor cevabı, IgG natüründeki antikorların ani olarak yükselmesiyle olur (14,19). Bu yüzden, hasta grubundaki antikor miktarı yüksekliklerinin reaktivasyonlar ve reinfeksiyonlar nedeniyle olduğu kanısındayız.

Çalışmamız için kan alınan dönemde sadece 1 hastada reinfeksiyon veya reaktivasyon belirlenmiştir. Hem antiCMV IgG hem de antiCMV IgM antikorları yüksek miktarlarda bulunmuştur. Maligniteli hastaların hepsinde sık sık reaktivasyonlar ve reinfeksiyonlar geliştiği halde, bu 1 olgu hariç çalışmaya almış olduğumuz hiç bir hastada bu tablo ile karşılaşmamıştır.

Daha önce de değinildiği gibi, CMV'nin kendisi başlı başına immünsüpresif bir ajandır. CD4 (+) T lenfositlerde azalmaya ve lenfosit fonksiyonlarında bozulmaya yol açar (9,10,12). Bunun sonucunda da bakteriyel ve fungal infeksiyonların sıklığında ve şiddetinde artmaya neden olur. Maligniteli hastalardaki diğer immünsüpresif faktörlerle beraber, esas olarak toplumda da çok sık karşılaşılan CMV infeksiyonunun da fazla oranda görülmesi ile, hastada genellikle hakim olan tablo bakteriyel veya fungal bir infeksiyon tablosudur. Dolayısı ile maligniteli

hastalarda sık görülen ve ölümlerin çoğunda rol oynayan infeksiyonların bir kısmının altında CMV infeksiyonunun yattığı kanısındayız.

Test sonuçları Unit Assay / mililitre (UA/ml) cinsinden kantitatif olarak elde edildiği için, gruplar arasında ve grupların kendi içlerinde çeşitli parametreler kullanılarak antikor konsantrasyonlarının aritmetik ortalamaları karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma, sadece IgG konsantrasyonları açısından yapılmış ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

Hasta ve kontrol gruplarının antiCMV IgG konsantrasyonları aritmetik ortalamasının yaşlara göre dağılımı Tablo II ve Grafik I'de gösterilmiştir. Çocuk yaş grubundaki hastaların aritmetik ortalaması 128.1 UA/ml. olarak bulundu. Çocuk Kontrol grubunun aritmetik ortalaması ise 38.16 UA/ml. idi. Bunlar da karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P < 0.05).

Erişkin hastaların tamamının aritmetik ortalamasıyla, Erişkin kontrol grubunun tamamının aritmetik ortalaması farkı da istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P < 0.05).

CMV, tüm dünyada en yaygın olarak bulunan patojenlerden biridir (5,7). Toplumlarda serolojik antikor prevalansına bakıldığında, CMV infeksiyonunun oldukça yaygın ve çoğunlukla asemptomatik bir hastalık olduğu görülür (3,7). Erişkinlerdeki antikor seroprevalansı, sosyoekonomik durumuna bağlı olmak üzere popülasyondan popülasyona değişmekle beraber % 40 -100 arasındadır.

KAYNAKLAR

- 1- Badur S. : Kan ve Kan Ürünleri ile Bulaşan Virüsler: Sitomegalovirus. Klimik Dergisi. 3: 51-54, 1990.
- 2- Furukawa T., Funamoto Y., Ishida S., Kamliya H. : The Importance of Primary Cytomegalovirus Infection in Childhood Cancer. Eur. J. Pediatr. 146: 34-37, 1987.
- 3- Ho M. : Cytomegalovirus. Principles and Practice of Infectious Diseases. Third Edition (Eds) Mandell, G.L., Douglas, R.G., Benett J.E. NewYork, Edinburg, London, Melbourne. Churchill Livingstone Inc. 1159 - 1170, 1990.
- 4- Stevenson K., Macnab J.C.M.: Cervical Carcinoma and Human Cytomegalovirus. Biomed. and Pharmacother. 43:173-176, 1989.
- 5- Toppare M.F., Öztürk O., Kitapçı F., Şenses D.A., Kaya S., Dilmen U. : Türkiye'de 4-12 Yaş Grubu Çocuklarda ELISA Metodu ile Sitomegalovirus Antikorlarının Araştırılması. Mikrobiyoloji Bülteni. 28: 166-169, 1994.
- 6- Salonen J., Nikoskelainen J. : Lethal Infections in Patients with Haematological Malignancies. Eur.J. Haematol. 51: 102-108, 1993.
- 7- Yılmaz E., Gün H., Emekdaş G., Kocabeyoğlu Ö., Güngör S., Yücel N. : sağlıklı Kişilerde ve Risk Gruplarında Sitomegalovirus IgG ve IgM Antikorlarının ELISA Testiyle Araştırılması GATA Bülteni. 30: 435-442, 1988.
- 8- Zeytinoğlu A., Erensoy S., Çoker A., Bilgiç A., Günhan, C. : Böbrek Transplantasyon Alıcılarında Sitomegalovirus Enfeksiyonu. Mikrobiyoloji Bülteni. 28: 160-165, 1994.
- 9- Cheeseman S.H. : Cytomegalovirus. Infectious Diseases. (Eds) Gorbach S.L., Barlett J.G., Blacklow N.R. Philadelphia. W.B. Saunders Co. 1715-1720 1992.
- 10- Michael A.: Cytomegalovirus. Medical Microbiology. Second Edition. (Eds) Murray P.R., Kabayashi G.S., Pfaller A.M., Rosenthal K.S. London Mosby Year Book Inc. 571-594, 1994
- 11- Urban M., Landini P., Britt W., Match M.: Epitope Specific Distribution of IgG Subclasses against Antigenic Domains on Glycoproteins of Human Cytomegalovirus. JID. 169: 83-90, 1994.
- 12- Detels R., Leach C., Liu Z., Cherry, J.: Persistent Cytomegalovirus Infection of Semen Increases Risk of AIDS. JID. 169: 766-768, 1994.

- 13- Battle J.L.: Immunosuppression. Clinical Immunology. Third Edition (Eds.) Brostoff J., Scadding G., Male D., Roitt M. London Gower Medical Publishing Co. 271-272 1993.
- 14- Goodman J.: The Immun Response. Basic and Clinical Immunology. 7th. Edition. (Eds) Stites D.P., Terr A.I. Beirut. Lange Medical Publications. 40-41, 1991.
- 15- Mueller N., Hinkula J., Wahren, B.: Elevated Antibody Titers Against Cytomegalovirus among Patients with Testicular Cancer. Int.J.Cancer. 41: 399-403, 1988.
- 16- Shen C.Y., Ho M., Cheng S.F., Wu C.W.: High Rate of Concurrent Genital Infections with Human Cytomegalovirus and Human Papillomaviruses in Cervical Cancer Patients. JID. 168-449, 452, 1993.
- 17- Siegal B., Schiffer A., Vansover A., Ramon Y., Rubinstein E.: Kaposi's Sarkoma in Immunosuppression. Cancer. 65: 492-498, 1990.
- 18- Heinzer H., Dieckman K.P., Huland, E. : Virus Related Serology and In Situ Hybridization for the Detection of Virus DNA Among Patients with Testicular Cancer. Eur Urol. 24: 271-276, 1993.
- 19- Gülmezoğlu E.: Antijene Karşı Bağışık Yanıtın Oluşu. İmmünoloji. (Derleyenler) Gülmezoğlu, E., Ergüven S. Ankara. Hacettepe TAŞ Kitapçılık Ltd.Şti. 117-159, 1994.



5 -15 YAŞ GRUBU ÇOCUKLARDA A GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOK TAŞIYICILIĞI

Nilay ÇÖPLÜ* , Mehmet Z.ÖZÜER**, Ayşegül GÖZALAN***, Orhan C.AKTEPE*, Engin GÜVENER****

ÖZET

A grubu beta hemolitik streptokok (AGBHS) taşıyıcılığı 5-15 yaş grubu çocuklarda ve kış aylarında daha sık görülmektedir. Taşıyıcılarda üst solunum yolu infeksiyonu gelişebilmekte ve buna bağlı olarak romatizmal ateş, akut glomerulonefrit gibi ciddi komplikasyonlar olabilmektedir. Bu durum gözönüne alındığında taşıyıcı, kendisi ve toplum açısından tehlikeli olmaktadır. Taşıyıcılık oranını belirlemek amacıyla, şubat 1995 döneminde yapılmış olan bu araştırmada Elmadağ ilçesindeki ilkokul ve ortaokul öğrencileri çalışma kapsamına alınmıştır. Bu amaçla, öykü ve fizik muayene bulguları ile sağlam bulunan 200 çocuğun boğaz kültürü yapılmıştır. Boğaz kültürlerinin 22' sinde AGBHS izole edilmiş olup taşıyıcılık oranları % 11 olarak saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: A grubu beta hemolitik streptokok, taşıyıcılık

THROAT CARRIAGE OF GROUP A BETA HEMOLYTIC STREPTOCOCCUS IN 5-15 AGE GROUP

SUMMARY:

Throat carriage of Group A beta hemolytic streptococcus is frequently seen in 5-15 age group and in winter. Such children run risk themselves of infection, acut rheumatic fever and acut glomerulonephritis, so they are a potential danger for community and for themselves. This study was planned in order to find out the carriage rate in Elmadağ, a country that belongs to Ankara. The study was done in February 1995 and included the students of elementary and junior school children. For this purpose, the throat culture of the 200 children who were healthy by physical examination were collected. GABHS was isolated in 22 culture and the rate was 11 %.

Key words: Group a beta hemolytic streptococcus, carriage.

GİRİŞ

A grubu beta hemolitik streptokok (AGBHS) hem supuratif, hem de nonsupuratif sekeller bırakabildiği için Waldeyer halkasında inflamasyona yol açan en önemli patojenlerden birisidir (1).Streptokokkal infeksiyonlar en çok okul çağı çocuklarında görülmektedir. Aseptomatik hastadan AGBHS izole edildiğinde ise taşıyıcılıktan söz edilmektedir. Streptokokkal taşıyıcılık prevalen-

si mevsime, sosyoekonomik koşullara ve bölgelere göre değişiklik gösterebilmektedir. Bu çocuklar hem kendilerinde infeksiyon gelişmesi ve komplikasyonlar açısından risk altındadırlar, hem de toplum açısından potansiyel tehlike oluşturmaktadırlar. C ve G grubu beta hemolitik streptokoklarda farengit yapabilmekte ve immun cevabı provoke edebilmektedir. Ancak daha hafif ve kendi kendini sınırlaya-

* Uz.Dr., Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Mik. ve Kl.Mik.Böl. Ankara/TÜRKİYE

** Uz.Dr. Elmadağ Devlet Hastanesi KBB Uzmanı. Ankara/TÜRKİYE

*** As.Dr.,Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Mik. ve Kl.Mik. Böl. Ankara/TÜRKİYE

****Mik.Uzm. Klinik Şefi, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Mik. ve Kl.Mik. Böl. Ankara/TÜRKİYE

bilen infeksiyon yaparlar. Ayrıca akut romatizmal ateş (ARA), akut glomerulonefrit gibi sekeller AGBHS infeksiyonu sonrasında görülür (2,3)

Bu çalışma 5-15 yaş grubunda AGBHS prevalan sını saptamak amacıyla yapılmıştır. Mevsimsel farklılık açısından incelendiğinde en sık kış aylarında görülmesi nedeniyle şubat 1995 dönemi tercih edilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ankara ili Elmadağ ilçesinde bulunan ilkököl, ilköğretim okulu ve ortaokulda okumakta bulunan 5 - 15 yaş grubundaki çocuklar çalışma kapsamına alınmıştır. Bu yaş grubunda bulunan 2000 öğrenciden 200'ünün boğaz kültürü alınmıştır. Boğaz kültürü alınırken yapılan fizik muayenede infeksiyon düşündürülen ateş, hiperemi, eksuda, mikroabse v.b. bulguların bulunmamasına dikkat edilmiştir.

Boğaz kültürleri Refik Saydam Hfzıssıhha Merkez Başkanlığı Mikrobiyoloji ve Kl. Mik. Bl. laboratuvarlarından temin edilen % 5 koyun kanlı agara hasta başında inokule edilmiştir. Değerlendirme 37° C'de bir gecelik inkübasyondan sonra yapılmıştır. Beta hemolizli kolonilerin basitrasın ve SXT duyarlılıkları araştırılmıştır. Gerekli durumlarda Streptococcal Grouping Kit (Oxoid Diagnostic Reagents) uygulanarak grup tayini yapılmıştır(3).

BULGULAR

Çalışılan 200 boğaz kültüründen 22'sinde AGBHS üremiştir. AGBHS taşıyıcılığı % 11 olarak saptanmıştır.

G grubu beta hemolitik streptokok (GGBHS) ise 1 boğaz kültüründe pozitif bulunarak taşıyıcılık oranı % 0.5 olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA

Streptokokkal taşıyıcılık önemli bir sağlık problemi olup ekonomik kayıplara da yol açabilmektedir. 5 - 15 yaş grubunda kış aylarında sık olan bu infeksiyonun taşıyıcılığı da önemlidir (2). Amerika Birleşik Devletlerinde 1984'den bu yana ARA vakalarında önemli bir artış görülmektedir (4,5). Hastaların kültürlerinde artan miktarlarda büyük, mukoid görünümlü tip 1 ve tip 18 AGBHS saptanmıştır (6). Bu artış organizmanın özelliklerinde de değişiklik olabileceğini düşündürmektedir. Bu vakaların bir bölümünde hiçbir farenjit öyküsü bulunmamaktadır. Söz konusu infeksiyonların ARA vakalarının en az üçte birinden sorumlu olan asemptomatik streptokoksik farenjit sonrasında gelişmiş olabileceği düşünülmüştür (7). Semptomsuz hastaların tıbbi yardım aramayacağı

göz önüne alınırsa, bu durum özellikle dikkate değerdir. Romatizmal değişikliklere yol açan streptokok tipleri ve bunların coğrafi dağılımı tanımlanabilirse, aşı geliştirmek kolaylaşabilir (8). Konuya geniş açıyla bakıldığında taşıyıcılığın önemi açıktır.

Şubat 1995'de yapılmış olan bu çalışmada ilkököl, ilköğretim okulu ve ortaokul öğrencilerinden 200 kişilik sağlıklı bir grup çocuk taranmıştır. Bu gruptan 22 çocuğun boğazında AGBHS ve bir öğrencide de GGBHS izole edilmiştir. AGBHS taşıyıcılığı % 11 olarak saptanırken GGBHS taşıyıcılığı % 0.5 olarak saptanmıştır. Gerek bu çocukların kendi sağlığı ve gerek de çevreyi risk altında bırakmaları açısından AGBHS önemliken, GGBHS daha hafif ve kendini sınırlayan bir infeksiyon oluşturması ve poststreptokoksik olaylardan sorumlu olmaması nedeniyle AGBHS kadar tehdit oluşturmamaktadır (3).

Hindistanda yapılmış olan bir çalışmada 5-15 yaş grubundan % 12.2 - 64.3 arasında değişebilen bir taşıyıcılık oranı saptanmıştır (2). Bu oranlar bizim çalışmamızla uyumludur. Beş yıllık bir periyotta yapılan çalışmada taşıyıcılık oranını kış aylarında belirgin şekilde yüksek bulduklarını belirtmişlerdir. Yine aynı yazarlar taşıyıcılığın riskleri nedeniyle düşük sosyoekonomik gruba kış aylarında penisilin profilaksisi önermektedirler.

Bir başka yayında ise AGBHS taşıyıcılık oranları Liberia'da % 20, Güney Hindistan'da % 14, Kuveyt'de % 22, Mısır'da % 30, Hindistan'da % 61 ve ABD'de % 63 olarak belirtilmiştir. C ve G grubu için ise aynı ülkelerde sırasıyla % 65, 67, 74, 70, 28 ve 31 olarak bulunmuştur. C ve G grubu tropikal iklimlerde daha yüksek, ılıman iklimlerde ise daha düşük oranlarda bulunmuştur. Bu değişikliğin nedeni bilinmemektedir (9). Bizim çalışmamızın sonuçları ile karşılaştırıldığında yüksek bulunan bu oranların iklim ve sosyoekonomik durumdan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Yeni Zelanda'da yapılan bir çalışmada ise 49 sağlıklı bireyden birinin boğaz kültüründe AGBHS tespit edilmiş, taşıyıcılık oranı % 2 olarak saptanmıştır (10).

Tuncer M. (11) ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada farenjiti olup AGBHS izole edilen hastalara penisilin tedavisi uygulanmış ve aileleri taranmıştır. Tedavinin başarılı olduğu grupta % 62, başarısız olduğu grupta % 83 AGBHS taşıyıcılığı saptanmıştır. Bizim çalışmamıza göre yüksek bulunan bu oranlar aile içi bulaşla açıklanabilir.

Karabiber N.'in (12) yapmış olduğu bir derlemede taşıyıcılık oranının % 11 ve % 52 bulunduğu yayınlardan söz edilmektedir. Bu çalışmalarda

taşıyıcıların tedaviye yanıtlarının düşük olduğu belirtilmiştir. Ayrıca tekrarlanan boğaz kültürlerinde aynı T tipi (başlıca T2) organizmaların izole edildiği belirtilmiş, taşıyıcılık kişisel yatkınlığa ve bazı suşların oral epitel hücrelerine yapışma yeteneklerinin farklılığına bağlanmıştır. Yine aynı derlemede taşıyıcılarda infeksiyon gelişme olasılığının düşük olduğu ve çevreye bulaşın da az olduğu savunulmuştur. Tedaviye cevabın da düşük bulunması gibi nedenlerle tedavi edilmelerinin gereksizliği vurgulanmıştır.

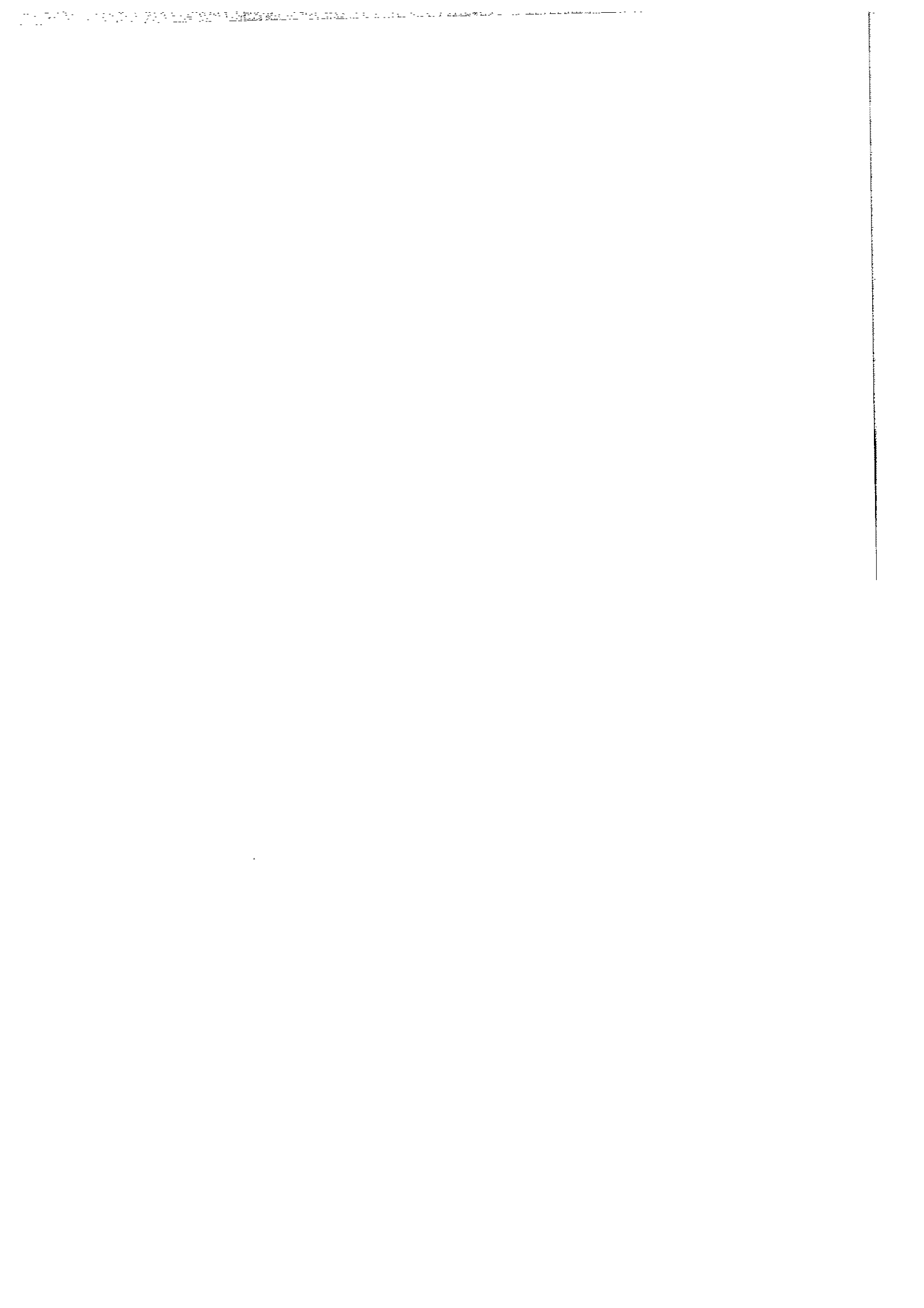
Orak S ve arkadaşlarının (13) Elazığda yapmış oldukları bir çalışmada semptomsuz anaokulu öğrencilerinin boğaz kültürlerinin % 35.6'sında AGBHS izole edildiği belirtilmektedir.

Uçartürk N.nin (14) yapmış olduğu bir çalışmada taşıyıcılık oranı % 5, Metintaş S. (15) ve arkadaşlarının çalışmasında ise % 3.58.1 arasında bulunmuştur.

Diğer araştırmacıların bulmuş olduğu taşıyıcılık oranları değişkenlik göstermektedir. Bu durumun mevsim, yaş grubu ve yöresel farklılıklardan da kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Taşıyıcıların saptanması, infeksiyon ve komplikasyon geliştirme riski, tedaviye cevap gibi konuların incelenmesinin yararlı olacağı kanısındayız. Yanısıra taşıyıcılık saptanan bireylerin takibe alınarak bu kişilerden periodik olarak örnek alınmasının, taşıyıcılığın değişkenliğine etki eden faktörlerin belirlenebilmesi için faydalı olacağını düşünmekteyiz. Yine yapılacak olan bu çalışmaların ışığında tedavinin yararlılığı konusu da açıklığa kavuşturulabilecektir.

KAYNAKLAR

- 1- Brodsky L: Modern Assesment of Tonsils and Adenoids. *Pediatr. Clin of Ncrth Am.* 36. 1551 - 1569.1989.
- 2- Prakash K., Lakshy A. Streptococcal throat carriage in school children with special reference to seasonal incidence. *Southeast Asean J. Trop. Med. Public Health.* Vol.23, No.4 december 1992.
- 3- Koneman E.W, Allen S.D, Janda W.M, Schreckenberger P.C, Winn W.C. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, fourth ed. Philadelphia.
- 4- Hosier DM, Craenen JM, Teshe DW. Resurgence of Acut Rheumatic Fever *Am.J.Dis.Child.* 36.1551 - 1569.1989.
- 5- Zangwill KM, Wald ER, Landins AV. Acut Rheumatic Fever in Western Pennsylvania; a Persistent Problem in the 1990's. *J. Peditr.* 118. 561 - 563. 1991
- 6- Congeni BL. The Resurgence of Acut Rheumatic Fever in the United States. *Pediatr. Ann.* 21. 810- 822. 1992.
- 7- Eisenberg MJ. Rheumatic Heart Disease in the Developing World: Prevalance, Prevention and Control. *Eur. Heart J.* 1 . 122-128. 1993.
- 8- Stollerman GH: Variation in Group A Streptococci and Prevalence of Rheumatic Fever: A Half Century Vigil. *Ann of intern Med.* 118.467- 469. 1993.
- 9- Markowitz M. Streptococcal disease in developing countries. *Pediatr. infect. Dis.* 10, S11 - S14, 1991
- 10- Kljakovic M. Sore throat presentation and managemet in general. *New Zealand Med.J.* Sept. 1993.
- 11- Tuncer M, Kunak B, Kırşaç N, Yeginaltay T, Kotiloglu G, Can R, Güngör A, Nalça M. Akut farenjitte A grubu hemolitik streptokok sıklığı, penisilin tedavisi ile başarısız olgularda sefadroksil, klavulonik asitle kombine amkosisilin ve eritromisinle alınan sonuçlar. *Mikrobiyol BÜlt.* 21, 171 - 177 1987.
- 12- Karabiber N. Streptokokal faranjit. *Mikrobiyol bült.* 24, 272 - 278, 1990.
- 13- Orak S, Kılıç S. S, Güvenç H, Erol G, Felek S, Bektaş S. Elazığ Şehir Merkezindeki Anasınıfı Öğrencilerinde Boğaz Kültürlerinin Değerlendirilmesi. *Fırat Üniversitesi Dergisi (Sağlık Bilimleri)* 5 (2) 101- 109 1991.
- 14- Uçartürk N. A Grubu Beta Hemolitik Streptococcus ve Tonsillitler. 78. 253 - 257 1992.
- 15- Metintaş S, Kalyoncu C, Kiraz N, Unsal A, Etiz S. Seyitgazi ilçesi ilkokul. Çocuklarında Grup A Beta Hemolitik Streptokok (GABHS) Prevelensi. 13.1, .29 - 38 1991 .



BESİN İŞLERİ İLE UĞRAŞAN KİŞİLERDE STAPHYLOCOCCUS AUREUS TAŞIYICILIĞI:

Demet KAYA*

Selma METİNTAŞ**

ÖZET

Staphylococcus aureus taşıyıcılığının belirlenmesi amacıyla , besin ile ilgili işlerde çalışan 181 kişiye ait üçer örnek (boğaz , burun ve el sürüntü örnekleri) mikrobiyolojik açıdan değerlendirildi. Boğaz sürüntü örneklerinin 3 (%1.7)' ünden , burun sürüntü örneklerinin 38 (%21)'inden ve el sürüntü örneklerinin 14 (%7.8)'ünden S.aureus izole edildi. 9 Kişide, birden fazla örnekten S.aureus ayrıldı.S.aureus'un yanısıra boğaz örneklerinin 4'ünde E.coli,1'nde Grup A Streptokok, burun örneklerinin 11'inde ve el sürüntü örneklerinin 33'ünde Gram negatif enterik bakteriler ürerken geri kalan örneklerde ise sadece flora üyeleri üredi.

Anahtar Kelime: Staphylococcus aureus, taşıyıcılık

STAPHYLOCOCCUS AUREUS CARRIAGE IN FOODHANDLERS

SUMMARY

Throat, nose and hand cultures of 181 food - handlers were evaluated to determine the S.aureus carriage.S.aureus was isolated and identified from 3 (1.7%) of throat, 38(21%) of nose and 14(7.8%) of hand cultures.S.aureus was isolated from multiple specimens of 9 foodhandlers.Besides S.aureus; E.coli and Group A Strep-tococci were isolated from 5 throat and Gram negative enteric bacteria from 11 nose and 33 hand specimens;while the flora bacteria were present in the remaining specimens .

Key Words: Staphylococcus aureus carriage

GİRİŞ

Stafilokoklar ilk kez 1880'de Ogston tarafından piyozen infeksiyonlardan sorumlu bir ajan olarak tanımlanmış ve adlandırılmıştır. Dış koşullara dirençli olan stafilokoklar doğada yaygın oldukları gibi ; insanda çeşitli vücut bölgelerinde flora üyesi olarak da bulunmaktadır. S.aureus infeksiyonlarının epidemiyolojisi , bu ajanın kişilerde yerleşmesi ile yakından ilişkilidir. S.aureus taşıyıcılığı sonucu kişi hem kendisi hem de çevresi için infeksiyon kaynağı oluşturmaktadır.Sağlıklı erişkinlerde % 20- 40 oranlarında burun taşıyıcılığı olduğu bilinmektedir (1).

Besin işleri ile uğraşan kişilerde S.aureus'un yerleşmesi, etkenin besin zehirlenmesi tablosunun gelişimindeki rolü nedeniyle de önem kazanmaktadır.S.aureus besin zehirlenmesine yol açan etkenler arasında ilk sıraları almakta ve mikrorganizma genellikle yemek hazırlayan kişilerden izole edilmektedir (1 ,2).

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

** Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Yrd.Doç.Dr.

S.aureus'un besin zehirlenmesindeki rolü ve taşıyıcılığın toplum sağlığı açısından önemi göz önüne alınarak, bölgemizde besin işleri ile uğraşan kişilerde S.aureus'un boğaz, burun ve el (deri) taşıyıcılığı sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Eskişehir iline bağlı 3 ilçe (Çifteler, Seyitgazi, Mahmudiye) ve 2 belde (Kaymaz, Kırka)'de Sağlık Ocağı kayıtlarında yer alan besin işleri ile uğraşan 181 kişinin tümü araştırma kapsamına alındı. Her bir kişiye ait 3 örnek (boğaz , burun ve el sürüntü örnekleri) steril eküvyonla alınıp, en geç iki saat içinde soğuk bir ortamda mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı.

Boğaz sürüntü örnekleri Kanlı agar besiyerine; burun ve el sürüntü örnekleri ise Kanlı agar ve EMB agar (Oxoid) besiyerlerine ekildi. Örnekler 37°C'de 24 saat süreyle inkübasyon sonrası değerlendirildi.

S.aureus idantifikasyonu koloni morfolojisi, Gram boyalı preparattaki görünüm, koagülaz testi, manni-tolden asit oluşturma, % 7.5 tuz yoğunluğunda üreme ve hemoliz özelliklerine göre; Gram negatif enterik bakterilerin idantifikasyonu ise koloni morfolojisi, Gram boyalı preparattaki görünüm ve biyokimyasal özelliklerine göre yapıldı. β hemolitik streptokokların gruplandırılması için BacitracinSXT (Oxoid) testi ve antiserumla (Strep-tex,wellcome) lam aglütinasyonu uygulandı.

BULGULAR

Çalışmamızda besin işleri ile uğraşan 181 kişiye ait örneklerin S.aureus taşıyıcılığı açısından değerlendirilmesi sonucu boğaz sürüntü örneklerinin 3 (%1.7)'ünden, burun sürüntü örneklerinin 38 (%21)'inden, el sürüntü örneklerinin 14 (%7.8)'ünden S.aureus izole edilmiştir.

Boğaz ve burun sürüntü örneklerinin değerlendirilmesi sonucu elde edilen sonuçlar Tablo 1 ve 2'de verilmiştir. Tablo 3'de el sürüntü örneklerinin değerlendirilmesi ile elde edilen sonuçlar görülmektedir.

TABLO 1 : Boğaz sürüntü örneklerinin kültür sonuçları

Mikroorganizma	Sayı	%
Normal Boğaz Florası	173	95.6
S.aureus	3	1.7
E. coli	4	2.2
Grup A streptokok(GAS)	1	0.5
TOPLAM	181	100

TABLO 2: Burun sürüntü örneklerinin kültür sonuçları

Mikroorganizma	Sayı	%
Normal Burun Florası	132	72.9
S.aureus	38	21.0
E.coli	9	5.0
Klebsiella	2	1.1
TOPLAM	181	100

TABLO 3 : El sürüntü örneklerinin kültür sonuçları

Mikroorganizma	Sayı	%
Normal Deri Florası	134	74.0
S.aureus	14	7.8
E.coli	29	16.0
Klebsiella	3	1.7
Proteus	1	0.7
TOPLAM	181	100

Yukarıdaki tablolarda görüldüğü gibi S.aureus taşıyıcılığı açısından incelenen 181 kişiden alınan örneklerden, bu mikroorganizmanın yanısıra başka mikroorganizmalar da izole edilmiştir.

Aynı anda burun, boğaz ve el sürüntü örneklerinde birden fazla mikroorganizma taşıyan kişi sayısı 16 olarak bulunmuştur. Bu olguların 3'ünde boğaz ve burundan, 5'inde burun ve elden, 1'inde ise boğaz ve elden S.aureus izole edilmiştir. Diğer 7 örnekte ise Gram negatif enterik bakteriler birden fazla örnekte aynı anda saptanmıştır.

TARTIŞMA

Staphylococcus cinsi mikroorganizmalar içinde en önemli patojen olan S.aureus, sağlıklı kişilerin deri, burun mukozası, ağız ve nazofarinks floralarında bulunmaktadır. Erişkinlerde S.aureus burun taşıyıcılığı % 20-40 arasında değişmektedir. Taşıyıcılık; devamlı taşıyıcılık (%30) veya aralıklı taşıyıcılık (%50) şeklinde olmakta; ancak insanların %20'sinde hiç bir zaman bu mikroorganizma yerleşmemektedir (3,4). Taşıyıcılığa neden olan faktörler tam olarak açıklık kazanmamakla beraber; bazı konak özellikleri ile ilişkili olduğu sanılmaktadır. Bu özelliklerin, mikroorganizmanın tutunmasını sağlayan reseptörlerin bulunmaması, lokal savunma sistemleri veya diğer bazı genetik faktörler olabileceği düşünülmektedir (1,5).

Sağlıklı S.aureus taşıyıcılarının yanısıra, taşıyıcılığa eğilimli bazı hasta grupları da bulunmaktadır. Bunlar; diyabetikler, kronik hemodiyaliz hastaları ve uyuşturucu bağımlıları gibi S.aureus infeksiyonlarına duyarlı olan gruplardır (1,6). Hastane çalışanları % 50 - 90 nazofaringeal taşıyıcılık oranı ile riskli bir diğer grubu oluşturmaktadır. Bazı çalışmalar hastane personelinin taşıyıcılıkta normal popülasyondan farklı özellik taşımadığını; ancak hastane kaynaklı izolatların antimikrobiyal ajanlara daha dirençli olması ile önem kazandığını göstermektedir (7-9).

S.aureus taşıyıcılığı sadece kişinin kendisinin enfekte olması ile değil; etkeni bulaştırma özelliği nedeniyle önem taşımaktadır. Taşıyıcı olan kişilerde olmayanlara göre aynı suşlarla hastalanma riski daha yüksek bulunmuştur ve bu kişilerde tekrarlayan deri ve mukoza infeksiyonlarına daha sık rastlanmaktadır (10, 11) . Etkenin kişisel kullanım eşyaları, hava veya direkt temas yoluyla diğer bireylere aktarımı söz konusu olduğundan, hastane personeli ile besin işleriyle uğraşan kişiler başta olmak üzere S.aureus taşıyıcıları toplum sağlığı açısından ciddi bir sorun oluşturmaktadırlar.

Besin zehirlenmesine neden olan etkenlerden biri olan S.aureus enterotoksinleri ile etkili olarak, bazen epidemilere de yol açmaktadır (2,12). Epidemiyolojide besin işleri ile ilgili hizmet veren kişilerin rolü önemli olduğundan, taşıyıcıların kontrolü gereklidir. Taşıyıcılığın belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmamızda 3'ü boğaz, 38'i burun ve 14'ü el sürüntü örneğinden olmak üzere 46 kişiye ait 55 örnekten S.aureus izole edilmiştir. Burun taşıyıcılığı açısından belirlediğimiz % 21'lik oran yapılan çalışmalarla uyumludur. Ayyıldız ve ark. (13) Erzurum yöresinde besin işleri ile uğraşan kişilerde % 21.4 oranında burun, % 4.1 oranında boğaz ve % 22.9 oranında el tırnakta S.aureus taşıyıcılığı saptamışlardır. Cengiz ve Göz (14) 71 yemekhane personelinin boğaz kültürlerinde 4 kişiden, burun kültürlerinde 19 kişiden S.aureus izole etmişlerdir. Hacıbektaşoğlu ve ark. (15) ise çalışmalarında "gıda elleyicilerinde" burunda % 10.2, boğazda % 0.9 oranlarında S.aureus varlığını belirlemişlerdir.

Çalışmamızda S.aureus burun taşıyıcılığı diğer örneklerden daha fazla bulunmuş olup; bunu el taşıyıcılığı izlemektedir. Burun ve deri taşıyıcılığının genellikle birbirine paralel olduğu ve aynı kişilerin burun ve derilerinde bulunan S.aureus suşlarının aynı faj tipinde oldukları bildirilmektedir. Bu konuda, bakterinin burundan deriye bulaştığı şeklinde bir görüş bulunmaktadır ve buruna uygulanan topikal ajanların derideki taşıyıcılığı azalttığı gözlemi bu görüşü desteklemektedir (11,16). Bizim çalışma grubumuzda burnunda S.aureus taşıyan 5 kişilerin elinden de aynı bakteri izole edilmiştir. 3 olguda aynı anda boğaz ve burun taşıyıcılığı, 1 olguda ise boğaz ve el taşıyıcılığı saptanmıştır. Bu ilişkilerin varlığı etkenin gıda çalışanları aracılığı ile besin maddelerine nasıl bulaşabileceğini göstermektedir. Benzer ilişki, örneklerde üreyen diğer bakteriler için de söz konusudur.

Boğaz kültürlerinin değerlendirilmesinde 3 örnekten Saureus, 4 örnekten E.coli ve 1 örnekten GAS izole edilmiştir. S.aureus, boğaz taşıyıcılığının daha düşük bulunması , kaynak bilgilerle uyumludur (1315). Boğaz sürüntü örneklerinden normal

barsak florası üyesi olan E.colinin izolasyonu boğazın dışı ile kontaminasyonunu göstermektedir.

Çalışmamızda incelenen örneklerden S.aureus dışı mikroorganizmaların ve özellikle enterik bakterilerin izole edilmesi de dikkat çekicidir. Enterik bakterilerin el, burun, boğaz veya gıdada bulunması Salmonella ve Shigella gibi enterik patojen bakterilerin bulaşma olasılığının işareti olarak kabul edildiğinden önemlidir.

Bu bulgular yurdumuz gibi hijyenik koşulların iyi olmadığı ülkelerde besin işleri ile uğraşan kişilerin sık ve düzenli kontrollerinin yapılmasının gerekliliğine bir kez daha dikkatleri çekmektedir. Gıda maddeleri ile sürekli temas halinde olan ve sadece S.aureus'u değil, çeşitli mikroorganizmaları taşıyan bu kişilerin toplum için ne kadar büyük risk oluşturdukları açıktır. Bu durumda periyodik kontroller, eradikasyon için antimikrobiyal tedavi yaklaşımları ve eğitimin önemi çok büyüktür. En basit ve uygulaması kolay bir önlem olan el yıkama alışkanlığının eğitimle kazandırılması gerekmektedir (17).

S.aureus boğaz taşıyıcılığının daha düşük olması, burun taşıyıcılığı ile deri taşıyıcılığının ilişkisi nedenleriyle , S.aureus taşıyıcılığı ile ilgili kontrollerde burun sürüntü örneklerinin incelenmesinin daha yararlı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

- 1- Waldvogel F.A.:Staphylococcus aureus. In Mandel GL,Douglas RG,Bennett JE(Eds):Principles and Practice of Infectious Diseases.Third Ed.Churchill Livingstone Inc.p1489, 1990.
- 2- Snyderman D.R.:Food poisoning. In Gorbach SL,Bartlett JG,Blacklow NR(Eds):Infectious Diseases,W.B.Saunders Co.Philadelphia ,p 628 ,1992.
- 3- Sheagren J. N. ,Schaberg D. R. :Staphylococci. In Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR(Eds) :Infectious Diseases,W. B.Saunders Co.Philadelphia ,p 1395 ,1992.
- 4- Arbutnott J.P. :Staphylococcus. In Greenwood D, Slack RCB, Peutherer JF (Eds) : Medical Microbiology. 14 th ed. Churchill Livingstone,Hong Kong p 203, 1992.
- 5- Kinsman O.S, McKenna R.,Noble W.C.: Association between histocompatibility antigens(HLA) and nasal carriage of Staphylococcus aureus.J Med Microbiol, 16:215, 1983.
- 6- Yu V.L.,Goetz A.,Wagener M.,et al: Staphylococcus aureus nasal carriage and infection in patients on hemodialysis .New Eng J Med,315,2:91,1986.
- 7- Karabiber N.: Normal populasyonda ve hastane laboratuvar personelinde Staphylococcus aureus burun taşıyıcılığı Mikrobiyoi Bül, 25:187,1991.
- 8- Karabiber N.,Aktaş F.,Kılıç H.: Postoperatif yara infeksiyonları. Mikrobiyol Bül, 23: 58,1 989.
- 9- Duncker D.,Ullmann V.: Activity of 78 antimicrobial agents against multiresistant strains of S.aureus isolated from intensive care patients.Infection 13:240,1985.
- 10- Wheat L.J.,White A.:Staphylococcal skin infections. In Hoeprich PD(Ed): Infectious Disease,Volume 2,Third Edition.Philadelphia,Harper and Row Publishers, p 918,1983.
- 11- Tuazon C.U.:Skin and skin structure infections in the patient at risk: carrier state of Staphylococcus aureus.Am J Med,76(5A):166,1984.
- 12- Güray Ö.,Anç Ö.,Ayhan B.: 132 Besin zehirlenmesi üzerine hastane mutfaklarında yapılan bir araştırma.Türk Mikrobiyol Cem Derg ,16: 60,1986 .
- 13- Ayyıldız A. , Demir Y. ,Güraksın A. , Babacan M.: Erzurum yöresinde besin işi ile uğraşan kişilerde Staphylococcus aureus portörlüğü.infeks Derg, 4(3):363,1990.
- 14- Cengiz A.T.,Göz M.: Bir grup yemekhane personelinde, boğaz ve burun kültürlerinden üretilen bakteriler ve bunların antibiyotiklere duyarlılığı. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Derg,46 (2): i23,1989.
- 15- Hacibektaşoğlu A., Eyigün C. P., Özsoy M. F. : Gıda elleyicilerinde burun ve boğaz portörlüğü. Mikrobiyol Bül , 27: 62,1993.
- 16- Wheat L.J. ,Kohler R.B., White A.L., White A. : Effect of rifampin on nasal carriers of coagulase positive staphylococci.J Infect Dis,143:177,1981.
- 17- Velicangil S.: Koruyucu ve Sosyal Tıp.2. Baskı, Formül Matbaası İstanbul 475, 1975 .

TÜKETİME SUNULAN SÜTLERDE KLORAMFENİKOL DÜZEYLERİNİN RADIOİMMUNOASSAY İLE ARAŞTIRILMASI*

Tevhlde SEL **

Erol KIRVAR**

Hilal KARAGÜL***

ÖZET

Ankara merkez ve ilçelerinden toplanan süt örneklerinde kloramfenikol (CAP) artık düzeyleri Radioimmunoassay (RIA) ile ölçülmüştür. Analiz edilen toplam 424 süt örneğinden % 26.4' ü CAP yönünden pozitif bulunmuştur. Özellikle aromalı süt örnekleri analizlerinde % 95 CAP pozitif bulunmuştur.

Bilinen yan etkilerinden dolayı, CAP artıklarının et, süt, yumurta gibi hayvansal ürünlerde bulunmaması gereklidir. İnsanlar tarafından tüketilen sütte düzenli CAP ve diğer antibiyotik artıkları analizlerinin hassas analitik metodlarla yapılması gereklidir. Elde edilen sonuçlar, Türkiye' de CAP kullanımını riskinin mevcut olduğunu göstermesi yanında, CAP ve benzeri maddelerin yasal olmayan kullanımlarını da önleyecektir.

Anahtar Sözcükler: Kloramfenikol, RIA

THE DETERMINATION OF CHLORAMPHENICOL RESIDUE LEVELS IN MILK SAMPLES ON SALE FOR HUMAN CONSUMPTION BY RADIOİMMUNOASSAY

SUMMARY

Milk samples collected from Ankara and the surrounding countryside were analysed for chloramphenicol residue levels by Radioimmunoassay. A total of 424 milk samples screened for CAP, 26.4 % were found to be CAP positive. Especially the aromatic milk samples analysed, 95 % were found to be CAP positive.

Because of the side effects of CAP, it is essential that its residues should not appear in animal produce such as milk, meat and eggs. It is recommended that in Turkey, periodic checks are made for the presence of CAP and other antibiotic residues in milk sold for human consumption using very sensitive analytical methods. The results obtained can serve as a good basis for the calculation of the risk of CAP use in Turkey but also underline the necessity to prevent illegal use of CAP and similar compounds in the future.

Key words: Chloramphenicol, RIA

GİRİŞ

İnsan hekimliği dalında CAP kullanılması yüksek ölçüde endikasyon limitlerine bağlıdır(1,2,3). Çünkü insanda ağır bir aplastik anemiye neden olması yönünden potansiyel bir risk mevcuttur (4,5). Kloramfenikol toksisitesinde görülen hematolojik reaksiyonlar iki tiptir; doza bağlı, reversibl miyelopati ile daha ciddi seyreden, nadir görülen

ve doza bağlı olmayan, irreversibl aplastik anemi (4,5).

İnsanlarda aplastik anemi oluşturması riski, kloramfenikola karşı dirençli patojenlerin şekillenebilmesi ve hayvansal gıdalardaki kloramfenikol artıklarından kaynaklanan ticari yaptırımlar kloramfenikolün (CAP) insan ve hayvanlarda kullanı-

* Araştırma A.Ü. Araştırma Fonu (Proje No: 89.10.00.02) tarafından desteklenmiştir. XII. Ulusal Biyokimya Kongresinde poster olarak sunulmuş ve özeti kongre kitabında yayınlanmıştır.

** Dr.Araş.Gör.A.Ü.Veteriner Fakültesi Biyokimya A . B . D . Ankara

*** Prof.Dr. A.Ü. Veteriner Fakültesi Biyokimya A.B.D.Ankara

masına çeşitli kısıtlamalar getirilmesine neden olmuştur (7). Örneğin, Avustralya' da (7,8,9) kedi ve köpeklerde CAP kullanılmasına müsaade edilmektedir, fakat gıda üretiminde kullanılan hayvanlarda, (buna atlarda dahildir) kullanılması yasaktır. Amerika, Kanada ve AB ülkelerinde de CAP' un et, süt ve yumurta veriminden yararlanan hayvanlarda kullanılması yasaktır (5,7, 10-12). Hayvansal gıdalardaki mevcudiyeti hassas yöntemlerle aranmasına (2,4) rağmen gıda üretiminde kullanılan hayvanlarda CAP kullanımına ait deliller vardır (5,7).

Kloramfenikol, karaciğerde metabolize olmakta ve enterohepatik sirkulasyona uğramaktadır (3,4). Enterohepatik sirkulasyon nedeniyle vücuttan uzaklaşması da uzamaktadır (4). CAP, kas, karaciğer ve böbrek dokularında birikmekte, özellikle sütle yüksek konsantrasyonlarda atılmaktadır (9,12,13).

Kloramfenikol verilen süt ineklerinde, sütteki CAP konsantrasyonu serum CAP konsantrasyonunun % 50' si kadar olmaktadır (14). Bu nedenle süt ineklerinde CAP artıklarının aranmasında süt örnekleri pratik öneme sahiptir (15).

Ticari ve halk sağlığı yönünden, çoğu ülkelerde toplanan sütte hassas testler uygulanarak antibiyotik ile kontamine olmuş sütler tüketime sunulmamaktadır (12,16). İngiltere'de süt üreticilerince satılan süütün; doğumdan sonra 4 tam gün geçmemiş sığırlardan, Sağlığı bozuk ya da süt üretimini sırasında memelerde hastalık belirtisi gösteren sığırlardan, östrojenle tedavi görmüş veya östrojen ihtiva eden yemlerle beslenmiş sığırlardan ve sütü mikroorganizmaların üremesini engelleyen antibiyotik ya da başka maddeyle tedavi görmüş (tedavi ve süt üretimi arasında yeterince zaman geçmemiş ise) sığırlardan alınması gerektiği bildirilmektedir (12). Çeşitli çiftliklerden alınan haftalık süt örneklerinde antibiyotik taraması yapılarak, içinde antibiyotik bulunan sütler varsa çiftçi para cezasına çarptırılmaktadır (12,16).

Memleketimizde Veteriner Hekimliği dalında CAP preparatlarının çeşitli enfeksiyonlarla mücadelede (örn: tavuklarda tifo, süt ineklerinde mastit, metrit, enterit tedavilerinde) kullanılmasına geniş ölçüde yer verilmektedir. CAP' un terapötik geniş spektrumu, hayvancılıkta ekonomik açıdan daha uygun oluşu, uygulanmasını artırmaktadır (17,18).

FAO/WHO Gıda Katkı Madde Uzmanları Komitesi nin 32. toplantısında, hayvansal gıdalarda bulunabilen CAP artıklarının, kesinlikle hassasiyet gösteren insanlar için güvenilir olup olmayacağıının söylenmesinin mümkün olmadığı sonucuna varılmıştır. Ve kabul edilebilir bir artık seviyesi tespit edilmemiştir (7).

Dirençli çözültü veya mümkün allerji gibi hallerin insanlarda çok düşük CAP konsantrasyonlarında meydana gelebileceği ihtimal dışı bırakılmayacağından Türkiye' de kullanımı henüz kontrol altına alınmamış olan CAP' un daha önceki çalışmalarımızla tesbit edilen deteksiyon limitleri baz alınarak bu çalışma ile tüketime sunulan sütte artık düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır (15).

GEREÇ VE YÖNTEM

Gereç :

Araştırma materyalini; Ankara merkez ve ilçelerinden toplanan 424 süt örneği oluşturmaktadır. Süt örnekleri Kasım 1990-Mart 1991, Kasım 1992-Mart 1993 tarihleri arasında marketlerde veya satış yerlerinde tüketime sunulan pastörize veya UHT (ultra high temperature) tip normal ve aromalı süt örneklerinde, sokak satıcılarında alınan çiğ sütlerden, süt üretimi yapan çiftliklerdeki toplama tanklarından veya küçük süt işletmelerinden sağlanmıştır. Örnekler analiz gününe kadar -20 °C, de saklanmıştır.

Analizde kullanılan aletler; Sıvı sintilasyon cihazı (LKB), vakumlu etüv (Heraeus), soğutmalı santrifüj (Heraeus), manyetik karıştırıcı (IKA Labortechnik) dir.

Ayıracılar; 3H Kloramfenikol (1 mCi/ml) ve CAP antikor Angelika Preiss, Institut für Veterinarmedizin des Bundesgesundheitsamtes, Robert von Ostertag Institut'den temin edilmiştir. Standartlar 800 ng/ml CAP (Sigma)' un etanoldeki stok solusyonundan 12.5 - 8000 pg/0.1 ml. olarak hazırlanmıştır. Toluene, Triton X100, Etilasetat, Jelatin, Natriumazide, Titriplex III, NaCl, NaOH, Na₂HPO₄. 2H₂O, KH₂PO₄, PPO ve POPOP (Merck), Dextran T70.(GmbH Co. Chem, Fabrik), Norit A (Serva) analizler sırasında kullanılan kimyasal maddelerdir.

Yöntem

Süt örneklerindeki CAP artıkları, Radioimmunoassay ile saptanmıştır (1,18).

RIA ile CAP ölçümünün prensibi, örneklerdeki CAP, un etilasetat ile ekstrakte edilerek ve çeşitli solvent basamaklarından geçirildikten sonra kalıntı fazının işaretli (Radyoaktif) CAP ve CAP antikor kullanılarak test edilmesi esasına dayanır.

BULGULAR

Tüketime sunulan süt örneklerindeki RIA ile yapılan CAP analizlerine ait sonuçlar Tablo I' de gösterilmiştir. Analiz edilen 424 süt örneğinden % 28.4' ü CAP yönünden pozitif bulunmuştur.

Analiz sonuçlarına bakıldığında özellikle aromalı sütte CAP artıklarının görülme sıklığında artış gözlenmiştir. Analiz edilen toplam 42 aromalı sütün % 95' i CAP pozitif bulunmuştur. Örneklerin CAP

yönünden değerlendirilmesinde deneysel çalışmalarımızda elde edilen RIA ile pozitif örneklerin deteksiyon limitleri için Tablo 2 esas alınmıştır.

Tablo 1. Piyasadan Toplanan Süt Numunelerinde CAP Miktarları.

Örneğin Alındığı Yer	örnek Sayısı	Pozitif Örnek	% Pozitif	CAP Miktarları ppb (ng/ml)
Firma 1	40	32	80	0.096 - 1.260
Firma 1 Aromalı	5	3	60	0.140 - 0.200
Firma 2	44	10	22.7	0.064 - 0.156
Firma 3	10	7	70	0.064 - 0.300
Firma 3 Aromalı	11	11	100	0.120 - 0.820
Firma 4	3	0	0	-
Firma 5	2	1	50	0.080
Firma 6	9	4	44.4	0.064 - 0.080
Firma 6 Aromalı	26	26	100	0.080 - 0.820
Halk Elinden	41	4	9.8	0.080 - 0.180
1 nolu Çiftlik	33	2	6.1	0.420 - 0.480
2 nolu çiftlik	63	3	4.8	0.080
3 nolu çiftlik	11	1	9.1	0.080
Özel İşletme	63	6	9.5	0.064 - 0.180
4 nolu Çiftlik	63	2	3.2	0.068 - 0.080
TOPLAM	424	112	26.4	

Tablo 2: RIA Metodu ile Pozitif Numunelerin De-teksiyon Limitleri

Numune	n	Konsantrasyon
Süt	64	0 - 0.06 ppb

TARTIŞMA VE SONUÇ

Hayvansal gıdalardaki antibiyotik kalıntılarının doğrudan toksik etkilerine ilaveten, tüketicide oluşabilecek allerjik reaksiyonlar ve dirençli suşların artması ilaçların hayvanlarda kullanımını kısıtlamaktadır (16, 19).

Yapılan bu çalışmada, analiz edilen süt örneklerinin % 26.4, ü CAP yönünden pozitif bulunmuştur (Tablo 1).

Kloramfenikol' ün insanlarda bilinen yan etkilerinden dolayı (6) et, süt ve yumurta gibi hayvansal ürünlerde artıklarının bulunmaması gerektiği bildirilmektedir. Amerika, Kanada, Avustralya ve AB ülkelerinde CAP'ün gıda üretiminde kullanılan hayvanlarda kullanılması yasaklanmıştır (5,10,11,20). Örneğin; Amerika'da CAP'un gıda üretiminde kullanılan hayvanlarda kullanımına hiçbir zaman izin verilmemiş olmasına rağmen, 10 ppb hassasiyetindeki analitik tekniklerle dokular incelendiğinde sıklıkla pozitif sonuçlar bulunmuştur. Bu nedenle kedi, köpek gibi küçük hayvanlarda kullanılmak amacıyla piyasadaki mevcut ilaçların kullanılması dahi uygun görülmemektedir. Çünkü kanneden yasak olmakla beraber, bu ilaçlar gıda üretiminde kullanılan hayvanlara verilebilmektedir (7).

Gıda zincirindeki CAP artıklarının görülme sıklığının azaltılmasında ve kontrolünde duyarlı ve spesifik metodların kullanılması önemlidir (2,18) RIA, CAP artıklarının aranmasında hassas, spesifik,

hızlı ve kolay bir yöntem olarak önerilmektedir (1,2,4). Süt ineklerinde yapılan bir çalışmada RIA ile CAP saptanmasında krossreaksiyon veren maddeler bulunamamıştır (4).

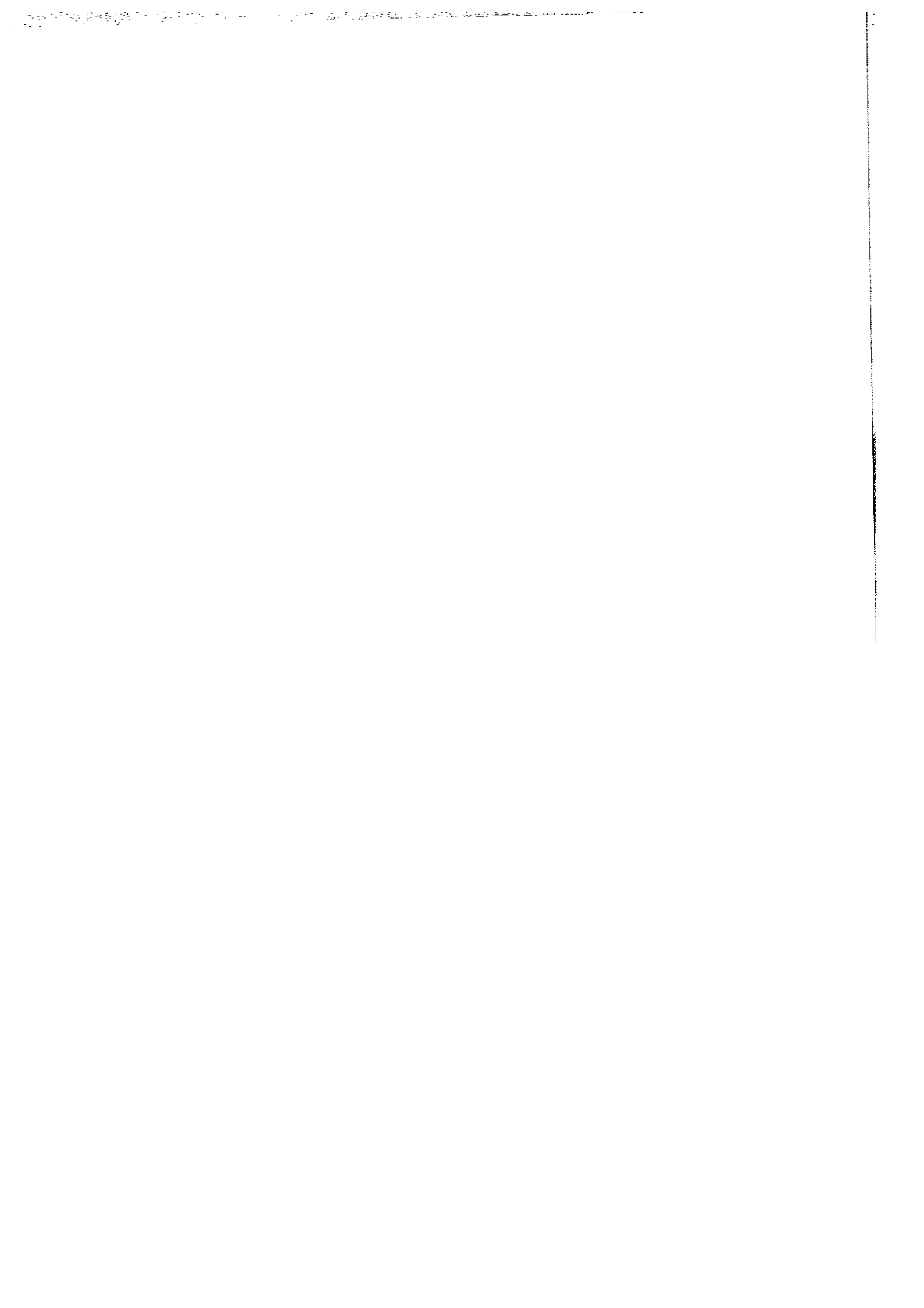
CAP, karaciğerde metabolize olmakta ve enterohepatik sirkülasyona uğramaktadır (4,9). Bu nedenle de vücuttan uzaklaşması uzamaktadır (4). CAP'un vücuttan uzaklaşma zamanı; veriliş yoluna, süresine, preparata ve bireysel farklılığa bağlıdır (19,21). Peros ve İ.V. yolla uygulamada 5 günde, İ.M. yolla uygulamada 7 - 21 günde etten; intramammary infüzyonda ve İ.V. uygulamada 2 günde, İ.M. uygulamada 36 - 72 saatte süttten uzaklaşmaktadır (22). Federal Almanya'da vücuttan uzaklaşma zamanı İ.V., intraperitoneal ve oral uygulamalarda tüm dokular için 10 gün, süt için 5 gün olarak bildirilmektedir (23).

Laktasyondaki ineklere 25 mg/kg CAP i.m. verildiğinde 60. saate kadar sütte saptandığı bildirilirken 30 mg/kg CAP (alüminyum monostearatın yağlı solüsyonu şeklinde) i.m. verilen siğirlerde 48. saate sütte ilaç tesbit edilemediği bildirilmektedir (22). Kloramfenikolün vücuttan uzaklaşması hasta hayvanlarda uzamaktadır (8,9,21).

Bu çalışmada piyasadan toplanan sütte yapılan CAP analiz sonuçları. (Tablo 1), CAP ile tedavi edilen hayvanların sütünün toplanarak tüketiciye sunulabileceği riskinin mevcut olduğunu göstermektedir. İnsanlar tarafından tüketilen sütte, tüketim öncesi CAP ve diğer antibiyotikler yönünden analizler yapılmalı ve tüketici sağlığı açısından A.B.D., Kanada, Avustralya ve AB ülkelerinde olduğu gibi Türkiye, de de CAP'un ve benzeri diğer antibiyotiklerin kullanılması veya yasaklanması yasalarla düzenlenmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Agthe O. and Scherk F.: Rückstandde von CAP in der Muskulatur von Sühlachtieren aus dem Raum Weser Ems. Arc. für Lebensmittelhygiene. 37 (4): 85108, 1986.
- 2- Hock C. and Liema F.: Die Entwicklung eines RIA zum Nachweis von CAP und 3,CAPBetaDMonoglucuronid. Arc. für Lebensmittelhygiene. 36 (6): 138142, 1985.
- 3- Lacey R.W.: Does the use of CAP in arhimals jeopardise the treatment of human infections. Vet. Rec. 114: 68, 1984.
- 4- Dotter A., Kroker R. and Arnold D.: The pharmacokinetics of CAP in plasma and saliva of dairy cows. J.Vet. Pharm. Therap. 13: 8185, 1990.2. Allison, J.R.D.: Antibiotic residues in milk. Brit. Vet. J. 141 (1): 916, 1985.
- 5- Singer C.J, Katz S.E.: Microbiological assay for CAP residues. J.Assoc. Off. Anal.Chem.68(5):1037- 1041,1985.
- 6- Yunis A.A.: Chloramphenicol: Relation of structure to act i v i ty and tox i c i ty . An . Rev . Phannacol Tox i col. 28: 83 100, 1 988 .
- 7- Page S.W.: Chloramphenicol 1. Hazards of use and the current regulatory environment . Aust.Vet .J. 68 (1): 12 , 1991.
- 8- Page. S.W.: Cl inicil p harmacology of systemic use in the horse. Aust. Vet. J. 68 (1): 57, 1991.
- 9- Watson. A.: Chloramphenicol 2. Cl inical pharnaccology in dogs and cats : Aust . Vet . J. 68 (1) : 25 , 1991 .
- 10- Annonim: Ban on the use of CAP. Aust. Vet.J. 6: 179,1989.
- 11- Nouws J.F.M., Reek F., Aerts M.M.L.: Monitoring of CAP residues in eggs by HPLC and an Immunoassay. Arc. Für Lebensmittelhygiene, 38 (1): 79, 1987.
- 12- Booth J.M. and Harding F.: Testing for antibiotic residues in milk. Vet. Rec. 119: 565-569, 1986.
- 13- Mercer D.H., Heath G.E., Long P.E., Showalter D.H. arhd Powers T.E.: Drug residues in food animals. I. Plas- ma and tissue kinetics of CAP in young crossbred swine. J.Vet. Pharm. Therap. 1: 1936, 1978.
- 14- Ziv G., Bogin G.Z.E. and Sulman F.G.: Blood and milk levels of CAP in normal and mastitic cows and ewes af- ter intramuscular administrat ion of CAP and CAP, sodium succinate. Zbl. Vet. Med. A, 20: 801-811, 1973
- 15- Ergun H., Sel T., Kirvar E., Altıntaş A., Sulu N., Maraşlı N., Maraşlı S.: The determination of Chlorampheni- col (CAP) and other biochemical studies in the serum of cows with metritis given CAP. International Meetings of the 150 Years of Turkish Veterinary Education 2426 May, Ankara, Turkey, p. 47, 1992.
- 16- Allison J.R.D.: Antibiotic residues in milk. Brit. Vet. J. 141 (1) 916, 1985.
- 17- Clark C.H.: Clinical uses of Chloramphenicol. Modern Veterinary Practice. 59: 689-894, 1978.
- 18- Dieter A. and Somogyi A.: Trace analysis of CAP residues in Eggs, Milk and Meat: Comparison of Gas chro- matography and RIA. J. Assoc. off Anal. Chem. 68 (5): 984-990, 1985.
- 19- Livingston R.C.: Arhtibiotic residues in animalderived food. J. Assoc. off. Anal. Chem. 68 (5): 966-967, 1985.
- 20- Nouws J.F.M., Reek F., Aerts M.M.L., Boakmarh M., Laureasen J.: Monitoring slaughtered animals for CAP residues bby an immunoassay test kit. Arc. für Leberhsmittelhygiene. 38 (1): 911, 1987.
- 21- Nouws JJ.F.M., Vree T.B., Holtkamp J., Baakman M., Driessens F. and Guelen P.S.M.: Pharmacokinetic, residue and irritation aspects of c.hloramphenicol sodium suecinate and a chlromaphenicol administration torumi- nants.Vet.Q.8(3): 224-232,1986. base formulation fol lowing intramuscuular
- 22- Zadikov I. and Ziv G.: Chloramphenicol risk/benefid evaluation Ist. J.Vet. Med. 45 (2): 106-117, 1989
- 23- Scherk F. and Agthe O.: Rückstandsuntersuchungen von Hühneraien auf CAP mittels RIA. Arc. für Lebensmit- telhygiene. 37(6): 129-156,1986.



**ANKARA ET VE BALIK KURUMU MEZBAHA ÇALIŞANLARINDA
SABIN - FELDMAN DYE TEST (SFDT) VE VITEK IMMUNO DIAGNOSTIC
ASSAY SYSTEM (VIDAS) TEKNİĞİ İLE
ANTİ - TOKSOPLAZMA ANTİKORLARININ ARAŞTIRILMASI**

Cahit BABÜR* Mehmet TANYÜKSEL** Hüseyin GÜN*** Mİne TUNAOĞLU* Engin GÜVENER****

ÖZET

Toksoplazmosis, hücre içi parazit olan *Toxoplasma gondii* ile oluşturulan insanın en yaygın infeksiyonlarından biridir. Hastalık değişik formlarda görülür. Sabin - Feldman Dye Test (SFDT) anti-toksoplazma antikorlarını saptamada referans test kabul edilmiştir. Bu yöntem bununla birlikte antijen olarak yoğun, yaşayan *T.gondii*'ye ve yeterli miktarda aktivator faktöre gereksinim duyan rutin performansı yönünden zor olan bir testtir.

Bu çalışmanın amacı, Ankara'da mezbaha çalışanlarında SFDT ile birlikte yeni bir test olan VIDAS (Vitek Immuno Diagnostic Assay System) IgG/IgM kullanarak anti-toksoplazma antikorlarını saptamaktır.

Yüzsekiz serumdan 48'i (%44.4), SFDT ve VIDAS IgG ile seropozitif olarak bulundu. Bununla birlikte SFDT ile seropozitif saptanan tüm serumlar VIDAS IgM ile seronegatif olarak tespit edildi. Kontrol grubu olarak seçilen 52 kişide SFDT ve VIDAS IgG ile 6 serum (%11.5) seropozitif olarak saptandı. Tüm kontrol grubu serumlar VIDAS IgM ile seronegatif bulundu.

İstatiksel olarak mezbaha çalışanlarında SFDT ve VIDAS IgG seropozitifliği kontrol grubundan daha yüksek idi ($p<0.05$). SFDT ile VIDAS IgG sonuçları arasında uyumluluk gözlemlendi.

Anahtar sözcükler: insan, toksoplazma-immünoloji

**INVESTIGATION OF ANTI-TOXOPLASMA ANTIBODIES BY USING
SABIN -FELDMAN DYE TEST (SFDT) AND VITEK IMMUNO DIAGNOSTIC ASSAY
SYSTEM (VIDAS) IN THE SLAUGHTER -HOUSE WORKERS
IN ANKARA**

SUMMARY

Toxoplasmosis, caused by the intracellular parasite *Toxoplasma gondii*, is one of the most common infections of human. The disease is manifested in several forms. Sabin - Feldman Dye Test (SFDT) is the accepted reference assay for the detecting Anti-toxoplasma antibodies.

This method, however, requires a constant supply of living *Toxoplasma gondii* as antigen and an adequate accessory factor serum, which make the routine performance of the test difficult.

The aim of the present work was to detect anti - toxoplasma antibodies using SFDT and VIDAS (Vitek Immuno Diagnostic Assay System) IgG / IgM, which is a new method, in the sera of slaughter - house workers in Ankara.

In 48 of 108 sera (44.4 %) were found seropositive by using SFDT and VIDAS IgG. All control group sera were found seronegative by VIDAS IgM.

Statistically, SFDT and VIDAS IgG seropositivity in slaughter - house workers was higher than the control group ($p<0.05$). There was similarity between SFDT and VIDAS IgG results.

Key words: human, toxoplasma-immunology.

* Mik. Uz, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Mik ve Kl. Mik Bölümü, Ankara, Türkiye.

** Yrd. Doç.Dr., GATA Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

*** Prof.Dr., GATA Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

**** Mik. Uz. Klinik Şefi, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Mik ve Kl. Mik Bölümü, Ankara, Türkiye

GİRİŞ

Toxoplasma gondii insanlarda ve evcil hayvanlarda ciddi enfeksiyonlardan biri olan toksoplazmosisi oluşturan Apicomplexa şubesinin zorunlu hücre içi protozoonudur (1). Toksoplazmosis dünyada yaygın bir dağılım göstermektedir (1,2). Genellikle enfeksiyon sessiz, asemptomatik seyrederek. İmmünitesi yeterli kişilerde en önemli klinik bulgusu lenfadenopatidir. Bununla birlikte, hamilelik süresince, hem semptomatik hem de subklinik seyirli primer toksoplazmosis koryoretinit ve nörolojik defektlerle birlikte görülen dramatik seyirli konjenital toksoplazmosis'e yol açmaktadır. İmmünitesi yetersiz kişilerde ise daha önceden geçirilmiş enfeksiyonun reaktivasyonu da söz konusudur (3,4,5,6).

Tanı daha çok klinik bulguların nonspesifik olması (halsizlik, kilo kaybı, lenfadenopati, vb.) nedeniyle serolojik olarak anti - toksoplazma antikorlarının saptanmasıyla konmaktadır (7). Günümüzde serolojide toksoplazmosis tanısı için Sabin-Felman Dye(Boya) Testi (SFDT), İndirekt Hemagglutinasyon Testi, İndirekt Floresan Testi, Lateks Agglutinasyon, Direkt Agglutinasyon, Kompleman Fiksasyon testi, ELISA, İmmunosorbent Agglutinasyon Assay (ISAGA), Western blot, VIDAS, PCR gibi testler kullanılmaktadır (1,6,11). Toksoplazmosis tanısı için önemli olan akut enfeksiyonu ya da geçirilmiş enfeksiyonun reaktivasyonunu gösterecek yüksek duyarlılık ve özgüllükte testin kullanılmasıdır. Ayrıca ekonomik olması, biyolojik emniyetin sağlanması da göz ardı edilmeyecek noktalardır.

Çeşitli araştırmalar, bazı meslek gruplarında (hayvan üretimiyle uğraşanlar ve mezbaha çalışanları) alışılmış bulaş yollarının dışındaki faktörlerin de bulaş riskini arttırdığını göstermiştir (12).

Alkan (13), İngiltere'de veterinerlerde, hayvan kesim yeri çalışanlarında, tavşan bakıcılarında Dye Test ile antikor titrelerini kontrol grubuna göre yüksek bulunduğunu bildirmiştir. Yine Alkan (13) deneysel olarak Toxoplasma gondii bulaştırılmış birçok deney hayvanının salya, balgam, idrar ve dışkılarından etkeni izole edebileceğini bildirmiştir.

Bu nedenle çalışmamızda temel amaç; risk grubundaki çalışanların toksoplazmosis seroprevalansını saptamak ve kullanılan SFDT ile VIDAS tekniklerini karşılaştırmak idi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 1995 yılında Ankara Et ve Balık Kurumu Mezbahasında veteriner hekim, kasap, sağlık memuru ve işçi olarak çalışan, yaşları 18-45 arasında değişen, erkek, 108 kişi ile; kontrol grubu olarak da herhangi bir şikayeti olmayan aynı yaş grubundan erkek 52 kişinin serumları anti- toksoplazma antikorlarının seroprevalansının değerlendirilmesi

açısından Sabin - Feldman Dye Test (SFDT) ve VIDAS IgG / IgM testleri kullanılarak yapıldı.

Çalışmanın SFDT'i Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Başkanlığı Mikrobiyoloji Laboratuvarında yapıldı. Testte antijen olarak, 48 - 72 saat önce inokülasyon yapılan 3 - 4 haftalık swiss - albino tipi farelerin periton eksüdasından alınan canlı Toxoplasma gondii suşu kullanıldı. Aktivatör olarak, içinde toksoplazma antikorlu olmayan, magnezyum, properdin gibi maddeleri içeren kişilerin serumları kullanıldı. Serumlar % 0.9 NaCl ile 1/16 - /1024 dilüsyonlarda titre edilerek çalışıldı. Pozitif kontrol titresi bilinen bir serum ve negatif kontrol olarak da serum fizyolojik kullanıldı. Pozitif ve negatif kontroller gözönünde tutularak sitoplazması boyayı alan T.gondii'lerin oranına göre pozitif dilüsyonlar belirlendi.

Aynı serumlar GATA Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD'da VIDAS (Vitek Immunodiagnostik Assay) tekniği (bioMerieux, France) kullanılarak belirtilen prospektüse uygun olarak çalışıldı. VIDAS IgG için Test Value(TV) 8.00'den küçük negatif, 8.00 -10.00 ise şüpheli, 10.00 dan büyük olması durumunda seropozitif kabul edildi. IgM için; TV<0.55 negatif, 0.55<TV<0.65 şüpheli, TV>0.65 pozitif olarak değerlendirildi.

VIDAS, ülkemizde yeni yaygınlaşmaya başlayan otomatize edilip kullanılan ELFA teknolojisi (Enzyme Linked Fluorescent Assay) dir. Katı faz antijen ve reagentleri içeren striplerden oluşur. Substratın hidrolizi ile oluşan renk, spektrofotometrik olarak ölçülüp sonuç printer yardımıyla verilir.

BULGULAR

Çalışma grubundaki 108 kişinin SFDT ile 12'sinde 1/16, 22'sinde 1/64, 14'ünde 1/256 dilüsyonlarda olmak üzere toplam 48'inde (%44.4) seropozitiflik saptandı. SFDT ile seropozitif olguların tümü VIDAS IgG ile seropozitif olarak bulundu. VIDAS IgM ile çalışma sonucunda tüm olgular seronegatif olarak tesbit edildi.

Kontrol grubunda ise 52 kişinin SFDT ile 2'sinde 1/16, 4'ünde 1/64 dilüsyonlarda olmak üzere toplam 6'sında (%11.5) seropozitiflik saptandı. SFDT ile seropozitif olguların tümü (6 olgu) VIDAS IgG ile seropozitif olarak bulunurken, VIDAS IgM ile tüm olgular seronegatif olarak tesbit edildi.

Olguların SFDT ve VIDAS IgG test sonuçları Tablo I'de, SFDT ve VIDAS IgM test sonuçları Tablo II'de özetlendi.

Tablo I. Sabin Feldman Dye Testi ile VIDAS IgG testi sonuçlarının dağılımı.

VIDAS IgG	Sabin Feldman Dye Test					
	Pozitif		Negatif		Toplam	
	Çalışma Grubu	Kontrol grubu	Çalışma grubu	Kontrol grubu	Çalışma grubu	Kontrol grubu
Pozitif	48	6	-	-	48	6
Negatif	-	-	60	46	60	46
Toplam	48	6	60	46	108	52

Tablo II. Sabin Feldman Dye Testi ile VIDAS IgM testi sonuçlarının dağılımı.

VIDAS IgM	Sabin Feldman Dye Test					
	Pozitif		Negatif		Toplam	
	Çalışma Grubu	Kontrol grubu	Çalışma grubu	Kontrol grubu	Çalışma grubu	Kontrol grubu
Pozitif	-	-	-	-	-	-
Negatif	48	6	60	46	108	52
Toplam	48	6	60	46	108	52

Tablolarda görüldüğü gibi gerek çalışma grubu gerekse de kontrol grubunu oluşturan olguların serumlarında SFDT ile seropozitif olgular VIDAS IgG ile seropozitif, VIDAS IgM ile seronegatif saptanırken; SFDT ile seronegatif olgular da hem VIDAS IgG hem de VIDAS IgM ile seronegatif olarak bulundu.

Tablo III ve Tablo IV'de de görüldüğü gibi seropozitif olguların SFDT ve VIDAS IgG/IgM ile titrasyonlarına göre dağılımları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Tablo III. Seropozitif olguların SFDT titrasyonlarının VIDAS IgG sonuçlarına göre dağılımı.

SFDT Titrasyonları	VIDAS IgG değerleri					Toplam
	11-50	51-100	101-150	151-200	>201	
1/16	2	5	2	-	3	12
1/64	4	7	5	2	4	22
1/256	5	2	3	2	2	14

Tablo IV. Seropozitif olguların SFDT titrasyonlarının VIDAS IgM sonuçlarına göre dağılımı.

SFDT Titrasyonları	VIDAS IgM değerleri					Toplam
	0-0.1	0.11-1.	0.21-0.3	0.31-0.4	>0.41	
1/16	9	2	1	-	-	12
1/64	19	1	1	1	-	22
1/256	5	7	-	1	1	14

TARTIŞMA

Ülkemizde popülaritesi ve yaygınlığını arttırmakta olan toksoplazmosis, tanı yöntemlerindeki gelişmelerle ve tedaviye yeni yaklaşımlarıyla güncelliğini koruyan bir zoonozdur.

Yurdumuzda değişik çalışma gruplarında şimdiye değin SFDT ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır (9, 1427).

SFDT diğer serolojik testler ile karşılaştırıldığında, Kompleman Birleşme Testi'ne nazaran daha hassas ve erken pozitifleşen, pozitifliği uzun süren bir testtir. En önemli dezavantajı laboratuvar koşullarında canlı trofozoitlerin kullanılmasına bağlı olarak laboratuvar infeksiyon riski bulunmasıdır. Bazı kronik hastalarda yıllarca 1/1000 ve üzerinde yüksek titrelere seyretmesi de mümkündür. Antikor titresi her zaman hastalığın şiddeti ile orantılı olmayabilmektedir. Bu bulguların IgM antikorlarını göstermedikçe uygulanacak ilaç sağaltımı istenilmeyen sonuçlara yol açabilmektedir (2,8-11). Testin önemli dezavantajlarından birisi IgM ve IgG'yi ayırd edememesi, diğeri de subjektif hata payının olmasıdır (9, 11,27).

Bu dezavantajların yanısıra SFDT halihazırda "gold standard" dir (7, 28-30).

Seroepidemiolojik çalışmalarda, bulaş yollarından biri olan hayvanlarla ilişkisi olan kişilerde (özellikle mezbahe çalışanları) çalışmalardan ülkemizde şimdiye değin Diyarbakır ve Sivas illeri dışında bir çalışmaya rastlanılmamıştır(25,26). Sarnıç'ın çalışmasında (25), Diyarbakır Et ve Balık Kombinasında çalışan 70 işçinin SF Testinin değişik şekli olan Iy-sis testi ile incelenmesiyle 29'unda (%41.43), kent içindeki 40 kasabın 17'sinde (%42.5), veteriner hekim ve hayvan sağlık memurunun 21'inin 7'sinde seropozitiflik bulunmuştur. EBK'da çalışan seropozitif olguların 15'inde 1/16, 11'inde 1/64, 3'ünde de 1/256 dilüsyonda pozitiflik saptanmıştır. Kontrol grubu olarak seçilen 189 kişinin 36'sında (%19.04) seropozitiflik bulunmuştur.

Saygı ve Altıntaş (25), Sivas Mezbahasında çalışan işçilerin serumlarını incelediklerinde, 54'ünden 38'ini (%51.8) SF ile (16'sı 1/16, 9'u 1/64, 3'ü 1/256), 25'ini (%46.2) IHA ile seropozitif olarak bulunmuştur. Toksoplazmin Cilt testi uygulanabilen 26 çalışandan 14'ünde (%53.8) pozitif, 10'u (%38.4) negatif, 2'si ise şüpheli olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada SF ile IHA testleri karşılaştırıldığında; 15 serumun her iki testte de negatif, 24 serumunda her iki testte pozitif, 14 serumun da SF ile pozitif iken IHA ile negatif olduğu belirlenmiştir.

Yurt dışında aynı grup üzerine yapılan çalışmalarda ise Kobayashi (31) ve arkadaşları Japonya'da mezbahe işçilerinde %59, Radovic (32)

mezbahe işçilerinde % 56.8, daha az hayvanla ilişkisi olan kişilerde ise %45.5 seropozitiflik bulunmuşlardır.

Araştırmamızda çalışma grubundaki %44.4 seroprevalans kontrol grubu ile (% 1 - 1.5) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0.05). Çalışmamızda SFDT ile elde edilen %44.4' lük seroprevalans, diğer yurt içi iki çalışmayla paralellik arz etmekte, yurt dışı çalışmalardan biraz daha düşük bulunmaktadır. Ancak çalışmamızdaki SFDT ile elde edilen 1/256 dilüsyondaki seropozitiflik sayısı nispeten yüksektir.

VIDAS IgM değerleri SFDT ile 1/16 ve 1/64 dilüsyonlarda en küçük değerlerde toplanması, 1/256 dilüsyonlarda biraz daha yüksek değerlerde bulunmasına karşın istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamıştır (p>0.05). Ancak Mezbahe çalışanlarında seroprevalansın yüksekliği bu kişilerin infeksiyonla daha önceden karşılaştıklarını ancak akut bir infeksiyonda olmadıklarını göstermektedir. Yine VIDAS IgG değerleri, SFDT ile karşılaştırıldığında benzer şekilde 1/16 ve 1/64 dilüsyonlarda düşük değerlerde, 1/256 dilüsyonda ise yüksek değerlerde bulunmuş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. (p>0.05).

Çalışmamızda SFDT ile henüz yeni bir teknik olan VIDAS uygulanmış ve SFDT ile seropozitif olguların VIDAS IgG ile seropozitif bulunurken, VIDAS IgM ile seronegatif tesbit edilmiştir. Yani SFDT gold standard kabul edildiğinde; VIDAS IgG sonuçları %100 uyumluluk göstermektedir ki bu da IHA'nın gösterdiği sonuçların aksine (25), SFDT ile VIDAS'ın karşılaştırıldığı bir başka çalışmayla paralellik göstermektedir (9). Seropozitiflik yönünden her iki test arasında %100 uyumluluk gözlenirken, titre ve test değerleri arasında korelasyon bulunamamıştır. Yine bir kez daha açığa çıkan bir sonuç da eski bir test olmasına karşın SFDT'nin bir referans test olarak güvenle kullanılabilceği, ancak akut infeksiyonların belirtilmesinde yeterli olmayacağı ya da çok yüksek titrelere (1/1000 ve üstü) ve iki test arasında dört katı bir titre artışı durumlarda bize yardımcı olacağıdır (33).

KAYNAKLAR

- 1- Beamen MH McCabe RE Wong SY Remington JS: *Toxoplasma gondii*. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) Fourth Edition, Churchill Livingstone, New York, 2455-2464, 1995.
- 2- Markell EK Voge M John DT: *Medical Parasitology*, Seventh Edition, WB Saunders Company, Harcourt Brace Jovaovich, Inc., Philadelphia, 160-165, 1992.
- 3- Miettinen M Saxén L Saxén E: Lymph node toxoplasmosis. *Acta Med Scand* 208: 431-436, 1980.
- 4- Couvreur J. Desmonts G: Congenital and maternal toxoplasmosis. A review of 300 congenital cases. *Dev Med Child Neurol* 4: 519-530, 1962.
- 5- Thalhammer O: Prevention of congenital toxoplasmosis. *Neuropaediatrie*. 4 : :233-237, 1973.
- 6- Barker KF Holliman RE: Laboratory techniques in the investigation of toxoplasmosis. *Genitourin Med* 68: 55-59, 1992.
- 7- Weiland G: Serology and Immunodiagnostic Methods. In: *Parasitology in Focus*. Mehlhorn H (ed), Springer-Verlag Berlin, 679, 1988.
- 8- Savva D Morris JC Johnson JD Holliman RE: Polymerase chain reaction for detection of *Toxoplasma gondii*. *J Med Microbiol* 32: 25-31, 1990.
- 9- Tanyüksel M: Toksoplazmosis tanısında serolojik testlerin karşılaştırılması. *T. Parazitol Derg.* 18(3):266 - 276, 1994.
- 10- Gülmezoğlu E: Toksoplazmozis Teşhisinde Floresan Antikor Tekniğinin Kullanılması. *Mikrobiyol Bült* 2(3):93 - 101, 1968.
- 11- Krick JA, Remington JS: Current concepts in Parasitology. *Toxoplasmosis in the Adult An overview*. *The New England J Med* 9:550-553, 1978.
- 12- Budak S: Toksoplazmozis'in Epidemiyolojisi. *Toksoplazmozis (ed) Yaşarol Ş. T Parazitol Derneği Yayını No:3, 2339, İzmir, 1983.*
- 13- Alkan ŞŞ: Toksoplazmozis ve Epidemiyolojisi. *Mikrobiyol Bült* 3(2): 90-101, 1969.
- 14- Altıntaş K: Hodgkin ve Nonhodgkin Lenfomalı Vakalarda Toksoplazmosis İnsidansı. *Mikrobiyol Bült* 17(4):251-257, 1983.
- 15- Özcan K: Ülkemizde Göz Hastalıklarının Etiyolojisinde Toksoplazma Enfeksiyonunun Rolü. *Mikrobiyol Bült* 9(4): 281- 291, 1975.
- 16- Altıntaş K: *Toxoplasmosis Tanımında Uygulanan Başlıca Yöntemlerin Kalitatif ve Kantitatif Değerleri*. *Mikrobiyol Bült* 1(8): 5-25, 1974.
- 17- Ural O, Cengiz AT., Altıntaş K Nazlıoğlu A: Akut lösemili ve lenfomalı hastalarda Toxplazma IgG antikorlarının Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ve Sabin Feldman Testi (SFT) ile araştırılması *T.Parazitol Derg* 16(3-4): 51-58, 1992.
- 18- Kılıç H: *Toxoplasmosis yönünden ELISA seropozitif olguların serumları Sabin Feldman ve İndirekt Flöresan Antikor yöntemleriyle karşılaştırılması*. *T.Parazitol Derg.* 15(3-4):24-28, 1991.
- 19- Kılıç H Üstünbaş HB; Ünal A Altıntaş K Şahin İ.: Romatoid faktör ve antinükleer antikor'u seropozitif olan hasta serumlarında ELISA ve SF deneyleriyle *T.gondii* antikorlarının araştırılması. *T.Parazitol Derg.* 15(3-4):29-34, 1991.

- BABÜR, TANYÜKSEL, GÜN, TUNAOĞLU, GÜVENER : ANKARA ET VE BALIK KURUMU MEZBAHA ÇALIŞANLARINDA SABIN-FELDMAN DYE
- 20- Kılıç H, Şahin İ., Altıntaş K, Fazlı ŞA, Özbal Y, Dalkılıç E: Toxoplasma gondii serolojisinde çapraz reaksiyonların araştırılması. T Parazitol Derg. 15(3-4):35-41, 1991.
- 21- Gün H, Tanyüksel M, Haznedaroğlu T, Erdal N, Gürsoy HG: Sağlık Meslek Lisesi Öğrencilerinde Toxoplasmosis Seropozitifliğinin Araştırılması. T Parazitol Derg. (17)1: 15-19, 1993.
- 22- Çöplü N, Özkaya E, Babür C, Tunaoğlu M, Güvener E. Toxoplasmozis tanısında Sabin Feldman Dye Test ile EIA IgM, EIA IgG sonuçlarının kıyaslanması. T Parazitol Derg. 18(4): 391- 394, 1994.
- 23- Tanyüksel M, Gün H, Baysallar M, Erdal N: Investigation of anti-Toxoplasma gondii antibodies in patients with Behçet's disease. TParazitol Derg. 18(4): 398- 402, 1994.
- 24- Gün H, Tanyüksel M, Altıntaş K, Baysallar M, Anter U: Incidence of anti Toxoplasma gondii antibodies in Blood donors. T Parazitol Derg 18(4): 403 - 408, 1994.
- 25- Saygı G., Altıntaş K: Sivas Mezbahe İşçilerinde Cilt Testi ve Serolojik Yöntemlerle Toksoplazmoz Taraması. T. Parazitol Derg 8(1-2): 13-18, 1984.
- 26- Sarnıç H: Diyarbakır Yöresinde Hayvanlarla ve Ürünleriyle ilişkisi Olanlarda Toxoplasma gondii Antikorları. T Parazitol Derg. 2 (2): 39-49, 1979.
- 27- Welch PC, Masur H, Jones TC, Remington JS: Serologic Diagnosis of Acute Lymphadenopathic Toxoplasmosis. J Inf Dis 142 (2):256-264, 1980.
- 28- Brooks RG, McCabe RE, Remington JS: Role of Serology in the Diagnosis of Toxoplasmic Lymphadenopathy. Rev Inf Dis 9(5): 1055-1062, 1987.
- 29- Finegold SM., Baron EJ: Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology. The C. V. Mosby Co., St.Louis, Seventh Ed., 340, 1986.
- 30- Holliman RE, Johnson J, Duffy K, New L: Discrepant toxoplasma latex agglutination test results. J Clin Pathol 42: 200-203, 1989.
- 31- Kobayashi A, Ishii T, Koyama T, Kumada M, Komiya Y, Kanai T, Fukazawa T, Koshimiza K, Saito K, Onado T, Hanaki T : Studies on Toxoplasma. V.Incidence of Toxoplasma Antibodies in Abattoir Workers, Pluck Handlers, Hamaking Workers and Normal Residents. Jap J Parasitol 12:126, 1963.
- 32- Radovic DSM: A Study of the Role of direct Contact of man with Domestic Animals and Their Products in the Occurrence of Infection with Toxoplasma gondii. Acta Parasitol Jugoslav 1:21, 1970.
- 33- Altıntaş K: Toksoplazmosis'in Serolojik Tanısı. T.Parazitol Derg 16(2): 107-113, 1992.

ANKAR ETİMESGUT DEVLET HASTANESİ PERSONELİNDE HEPATİT B SEROPREVALANSI

Aysel KOCAGÜL*, İffet PALABIYIKOĞLU*, Nuray Öztürk DURMAZ***, Nilgün ACAR****
Orhan ERBAŞ*****

ÖZET

Etimesgut Devlet Hastanesinde görev yapan doktor, hemşire, teknisyen ve diğer personelden oluşan 135 kişi Hepatit B virüs enfeksiyonu serolojik göstergeleri yönünden 1993 yılı Mayıs ayında taramaya alındı. 135 hastane personelinin serumlarında ELISA yöntemiyle HBsAg, anti-HBcIgM ve anti-HBs pozitifliği araştırıldı. Çalışma sonucunda 10 kişide HBsAg (%7.4), 33 kişide anti-HBs (%24.4) pozitif bulundu. Hastanemiz çalışanlarında Hepatit B seroprevalansı %31.8 olarak saptandı.

Anahtar Kelimeler : Hepatit B, prevalans

HEPATİTİS B SEROPREVALENCE AMONG THE STAFF OF ANKARA ETİMESGUT STATE HOSPITAL

SUMMARY

Serum samples of 135 individuals including of doctors, nurses, technicians and other members of staff were subjected to serological tests for HBV infection markers at Etimesgut State Hospital in May 1993. ELISA test was used for detection HBsAg, antiHBcIgM and antiHBs.

Ten samples (7.4%) were HBsAg positive and 33 samples (24.4%) showed anti HBs positivity. Hepatitis B seroprevalance was found as 31.8% among the members of staff.

Key Words : Hepatit B, prevalence

GİRİŞ

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık problemidir. Dünyada 350 milyon HBV taşıyıcısı olduğu bilinmektedir (1,2). Türkiye'de ise yaklaşık 3 milyon (%5) HBV taşıyıcısı olduğu ve en az üç kişiden birinin (% 26.268.8) enfeksiyonla karşılaştığı öngörülmektedir (1,3-5).

Parenteral, perinatal, cinsel temas ve horizontal olmak üzere 4 ana bulaşma paterni olan HBV için tanımlanan çeşitli risk grupları arasında sağlık per-

soneli de yer almaktadır (1,3,5,7-9). Sağlık personelinde HBV belirleyicilerinin sıklığı gelişmiş ülkelerde normal popülasyona göre 35 kat fazla iken Türkiye gibi orta endemisite bölgelerinde fark önemsizdir (1,3,7).

Çalışmamızda Ankara Etimesgut Devlet Hastanesinde görev yapan personelde HBV prevalansını tesbit etmek ve çalıştıkları bölüm ile çalışma yıllarına bağlı olarak mesleki risklerini araştırmak amaçlandı.

* Uzm.Dr. Etimesgut Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Ankara
*** Uzm.Dr. S.B. Ankara Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, Ankara
**** Şef Yrd.S.B. Ankara Hastanesi Mikrobiyoloji ve Kl.Mik.Ankara
***** Şef. S.B. Ankara Hastanesi Mikrobiyoloji ve Kl.Mik. Ankara

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Mayıs 1993 - Haziran 1993 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma kapsamına Etimesgut Devlet Hastanesinde çalışan 32 Doktor, 53 Hemşire, 29 Teknisyen ve temizlik, yemekhane, mutfak, hasta kayıtları, vezne gibi diğer bölümlerde görevli 21 personel olmak üzere 135 kişi alındı. Kontrol grubu olarak 95 sağlıklı kan bankası donörü seçildi.

Çalışmaya katılan hastane personeline ve kontrol grubuna ait serumlarda Ankara Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında ELISA yöntemi ile (Abbott) HBsAg, anti-HBcIgM ve anti-HBs pozitifliği araştırıldı.

Verilerin istatistiksel analizinde Khi kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 135 hastane personelinin 10'unda (%7.4) HBsAg, 33'ünde (%24.4) anti HBs pozitif bulunurken, kontrol grubunu oluşturan 95 kişinin 4'ünde (%4.2) HBsAg, 32'sinde (%33.6) anti-HBs pozitif tesbit edilmiştir. Pencere döneminde olabilecek kişileri belirlemek amacıyla araştırılan anti-HBc IgM, kontrol grubu ve sağlıklı personelinin tümünde negatif bulunmuştur.

Hastane personeli ve kontrol grubunda HBsAg ve anti HBs prevalans Tablo I'de gösterilmiştir.

TABLO I. Hastane Personeli ve Kontrol Grubunda HBsAg ve antiHBs Pozitifliğin Dağılımı

	Sayı	HBs Ag		anti - HBs		Seropozitiflik	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Hastane Personeli	135	10	7.4	33	24.4	43	31.8
Kontrol Grubu	95	4	4.2	32	33.6	36	37.8

Hepatit B Virusü ile karşılaşma sıklığı çalışma grubunda %31.8 iken, kontrol grubunda %37.8 olarak tesbit edilmiş olup, iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Hastane personelinde meslek gruplarına göre HBV göstergelerinin dağılımı Tablo II'de gösterilmiştir.

TABLO II. Hastane Personelinde Meslek Gruplarına Göre HBV Göstergelerinin Dağılımı

	Sayı	HBs Ag		anti - HBs		Seropozitiflik	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Doktor	32	2	6.2	11	34.3	13	40.5
Hemşire	53	4	7.5	16	30.1	20	37.7
Teknisyen	29	3	10.3	5	17.5	8	27.5
Diğer Personel	21	1	4.8	1	4.8	2	9.6
Toplam	135	10	7.4	33	24.4	43	31.8

Meslek gruplarına göre yapılan değerlendirmede HBsAg taşıyıcılığı yönünden anlamlı fark tesbit edilmezken ($p>0.05$), HBV seropozitifliği doktor ve hemşirelerde, diğer meslek gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Hastane personelinin çalıştığı bölümlere göre dağılımları Tablo III'de gösterilmiştir.

TABLO III. Hastane Personelinin Çalıştığı Bölümlere Göre HBV Göstergelerinin Dağılımı

Bölümler	Sayı	HBs Ag		anti - HBs		Seropozitiflik	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Dahili Branşlar	25	3	12	8	32	11	44
Cerrahi Branşlar	68	3	4.4	19	27.9	22	32.3
Laboratuvar	21	1	4.7	5	23.8	6	28.5
Diğer	21	3	14.2	1	4.7	4	19

Verilerin değerlendirilmesinde gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Hastane personelinin meslekte çalışma sürelerine göre HBV göstergelerinin dağılımı Tablo IV'de gösterilmiştir.

TABLO IV. Hastane Personelinin Çalışma Sürelerine Göre HBV Göstergelerinin Dağılımı

Yıllar	Sayı	HBs Ag		anti - HBs		Seropozitiflik	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
1- 4	50	4	8	8	6	12	24
5 -↑	85	6	7.1	25	29.4	31	36.5

HBV ile karşılaşma açısından, meslekte çalışma süresinin önemli bir etken olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Hepatit B'nin yayılmasında en büyük etken taşıyıcılarıdır. HBV'nin en yoğun bulunduğu vücut sıvıları sırasıyla kan, semen ve vajinal sekresyondur. Diğer vücut sıvıları da potansiyel olarak infeksiyözdür (1,8).

Sağlık personeli ülkemizde en çok araştırılan risk grubudur. HBsAg ortalama %8 (3,5-16,4), anti HBs % 40 (17,0-52,9) bulunmuştur. Çalışmaların bir kısmında sağlık personelinde kontrol grubuna göre biraz daha yüksek seropozitivite elde edilirken bazılarında önemli bir fark bulunmamıştır (5,10-14). Çalışmamızda ise seroprevalans hastane personelinde %31,8, kontrol grubunda % 37,8 olarak belirlendi.

Sağlık personelinde HBV belirleyicilerinin sıklığı hastayla temastan ziyade kanla temas etme oranıyla paralel artış göstermektedir. Bu nedenle kanla direkt teması daha fazla olan cerrahlar, diş hekimleri, laboratuvar ve kan merkezleri çalışanları daha fazla risk altındadır. Ayrıca meslekte geçen yıllar arttıkça seropozitivite artmaktadır (10,15, 16).

Çalışmamızda hastanemizde çalışan personelin HBsAg pozitifliği açısından fark göstermediği ancak antiHBs pozitifliğinin doktor ve hemşirelerde diğer gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı oranda yüksek olduğu tesbit edildi. Dahili ve cerrahi branşlarla laboratuvar çalışanlar karşılaştırıldığında ise, gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı. Hastanede çalışma süresinin de HBV prevalansını etkilemediği belirlendi. Burada doktorlar dışındaki personelin hastanede sürekli aynı bölümde çalışmayıp zaman zaman farklı birimlerde görevlendirildiği vurgulanmalıdır.

Ükelere göre epidemiyolojik özellikler ve bununla ilişkili olarak sağlık personelinin risk durumu farklılıklar göstermekle birlikte, Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Çalışma Örgütü hepatit B'yi sağlık personeli için meslek hastalığı olarak kabul etmiştir. ABD ve Avrupa Topluluğu riskli personeli ücretsiz ve zorunlu hepatit B aşısı uygulanmasını önermişlerdir.

KAYNAKLAR

- 1- Balık İ: Hepatit B epidemiyolojisi. "Viral hepatit ,94". Ed: Kılıçturgay K. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, İstanbul 91-101, 1994
- 2- Ghendon Y: WHO strategy for the global elimination of new cases of hepatitis B. Vaccine 1990, 8 (5): 129-133 Suppl. 1990.
- 3- Geate G. Giusti G: Epidemiology of chronic viral hepatitis in the Mediterranean Area. Infection; 18; 29 - 33, 1990.
- 4- Çakaloğlu Y. Ökten A Yalçın S: Türkiye'de hepatit B virüsü infeksiyonunun seroepidemiyolojisi. Turkish J Gastroenterohep. 1 :48-53. 1990.
- 5- Badur S: Viral Hepatitle Savaşım Derneği raporu, 1994
- 6- Gültan K: Viral hepatitler. Ank. Univ. Tıp F. Mec. 41:183-194, 1988.
- 7- Donchin M Shouval D: Occupational and nonoccupational hepatitis B virus infections among hospital employees in Jerusalem: a basis for immunation strategy. Br J Ind Med , 49:620-625, 1992.
- 8- Shapino CN: Transmission of hepatitis B viruses. Ann Intern Med 120:82-84, 1994.
- 9- Tekeli EM Kurt H. Balık İ, Özkan Ş: Gebelerde HBsAg prevalansı ve hepatit B virüsünün taşıyıcı annelerden yenidoğana geçişi. Infeksiyon Derg 4(4):62-732 1990.
- 10- Çakaloğlu Y. Ökten A Yalçın S: Türkiye'de hepatit B virüs infeksiyonunun önemi. Vakıf Gr. Derg. 14: 675 - 684, 1987.
- 11- Aktaş F Karabiber N Saydam CS: Hastane personeli ve hastane dışından kişilerde hepatit B yüzey antijeni ve antikoru sıklığının karşılaştırılması. Mikrobiyol. Bül. 24:299-300, 1990.
- 12- Dinçdağ E Kapıcıoğlu S: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi personelinde HBsAg İnsidansı. VI Türk Gastroenteroloji Kongre Kitabı, İzmir, 339, 1985.
- 13- Türker M Kaptan F. Ulusoy M, Özdemir R. Kurultay N. Arpaz M: Atatürk Sağlık Sitesi İzmir Devlet Hastanesi sağlık personelinde hepatit B infeksiyonunun prevalansının araştırılması. IV. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı, İzmir, 121, 1993,
- 14- Göz M Mısırlıgil A Cengiz AT, Kıyan M, Gerçeker D: Tıp ve Diş Hekimliği Fakültelerinin hekim, memur, hastane personelinden oluşan bir grup çalışmada HBsAg'nin ELISA ile araştırılması. Infeksiyon Derg. 7(34):14, 1993,
- 15- Gözdaşoğlu R Dağalp K Kutluay T: Hastane personelinde HBsAg ve ab oranı. T Klin Tıp Bil Araş. Derg 1:71-76, 1983.
- 16- Türkyılmaz S: Hastane personelinde hepatit B prevalansı. Uzmanlık Tezi, Ankara Univ. Tıp Fak. 1991

TÜRKİYE'DE İLK KEZ İNSAN DIŞI KAYNAKLARDAN İZOLE EDİLEN SALMONELLA CHİNCOL, SALMONELLA EMEK VE SALMONELLA NEWINGTON SUŞLARI

Birsel ERDEM * Selma GÖKÇEN **
G.İştar DOLAPÇI ****

Osman ERGANİŞ ***

Füsun ERLER ****
Devran GERÇEKER ****

ÖZET

Çiftlik hayvanlarından (sığır ve tavuk) Türkiye'de ilk kez izole edilen Salmonella chincol, Salmonella emek ve Salmonella newington suşları bildirilmiş ve Salmonelloz epidemiyolojisine değinilmiştir.

Anahtar Kelime : Salmonella sp.

THE FIRST NON-HUMAN ISOLATES OF SALMONELLA CHINCOL, SALMONELLA EMEK AND SALMONELLA NEWINGTON STRAINS IN TURKEY

SUMMARY:

The first isolations of Salmonella chincol, Salmonella emek and Salmonella newington strains from food animals (cattle and chicken) are reported and epidemiology of Salmonellosis is discussed.

Key Words : Salmonella sp.

GİRİŞ:

Salmonellalar bütün dünyada yaygındır. Başlıca insan ve çeşitli omurgalı hayvanlarda bulunurlar. İnsanlarla yakın ilişkide bulunan sığır, koyun, keçi, domuz, kümes hayvanları, fare ve kemiricilerde doğal olarak bulunurlar ve bunlarda çeşitli hastalıklar yapabilirler. Bu hayvanların dokuları, etleri, süt ve yumurta gibi ürünleri Salmonellalarla infekte olduğu gibi Salmonellalar idrar ve dışkıları yolu ile de dışarı atılırlar (1).

Kaufmann - White şemasında 2200 kadar Salmonella serovarı yer almaktadır. Türkiye'de ise bugüne kadar insan ve insan dışı kaynaklardan 102 Salmonella serovarının izolasyonu bildirilmiştir (2,3). Türkiye'de izole edilen Salmonella serovarylarının ve kaynaklarının bilinmesi, Türkiye'deki durumun belirlenmesi bakımından önemlidir.

Bu yazıda sığır ince barsak içeriğinden izole edilen C2 grubundan Salmonella chincol; sığır ince

barsak içeriğinden izole edilen C3 grubundan Salmonella emek; tavuk karaciğerinden izole edilen E2 grubundan Salmonella newington serovaryları bildirilmektedir.

GEREÇ ve YÖNTEM:

1994 yılında İzmir'de kesilerek etleri insan yiyeceği olarak hazırlanan hayvanların et ve diğer dokularının rutin mikrobiyolojik yöntemlerle taranması sırasında sığır ince barsak içeriklerinden izole edilen iki ve tavuk karaciğerinden izole edilen bir başka suşun biyokimyasal testlerle Salmonella cinsine ait oldukları anlaşılmış ve bu suşların Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında klasik yöntemlerle serotipleri belirlenmiştir (4, 5). Önce suşların Salmonella polivalan, grup ve faktör anti-O aglutinan

* Doç.Dr. A.Ü.T.F.Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

** Vet.Hek. Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü, Bornova, İzmir-TÜRKİYE

*** Doç.Dr. Selçuk Ü. Veteriner F. Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya-TÜRKİYE

**** Arş.Gör. Dr. A.Ü.T.F. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

serumlarla lam aglutinasyonunda somatik (O) antijenleri ve O grupları belirlenmiştir. Sonra Craigie besiyerine, pasajlarla kirpik (H) antijenleri geliştirilip Gard besiyerinde anti-H serumlarıyla faz 1 H antijenleri ve faz 1 H antijenlerinin nötralize edildiği bir başka Gard besiyerinde ise faz 2 H antijenleri lam aglutinasyonu ile araştırılmıştır. Bu testlerle ortaya konulan antijen yapılarına göre Kaufmann White şemasındaki ait oldukları serovar adları belirlenmiştir (4, 5). Kullanılan antiserumlar laboratuvarında standard suşlar kullanılarak uygun şekilde hazırlanmış antiserumlardır (5). Türkiye'de daha önce izolasyonu bildirilmemiş suşlar olduklarından daha sonra doğrulanmak üzere Central Public Health Laboratory, Laboratory of Enteric Pathogens, Londra'ya gönderilmiştir.

BULGULAR:

Bakterilerin, morfolojik ve biyokimyasal özellikleri ile Salmonella cinsi içinde oldukları anlaşılmıştır. Sığır ince barsak içeriğinden izole edilmiş olan suşlardan birinin antijen yapısının (6,8; g,m:) olduğu belirlendiğinden Kaufmann White Şemasının C2 serogrubundan Salmonella chincol serovarı olduğuna karar verilmiştir. Sığır ince barsak içeriğinden izole edilmiş olan diğer suşun ise antijen yapısı (8,20; g,m,s: -) olan C3 serogrubundan Salmonella emek serovarı olduğu anlaşılmıştır. Tavuk karaciğerinden izole edilen üçüncü suş ise E2 serogrubundan Salmonella newington (3,15; e,h: 1,6) şeklinde serotiplendirilmiştir. Bu sonuçlar Londra, Central Public Health Laboratuvarınca doğrulanmıştır.

TARTIŞMA:

Salmonellaların hem insan hem hayvanlarda enfeksiyonlara neden olabilen çok sayıda serovarı vardır. Ancak teorik olarak her Salmonella serovarinin insanda hastalık yapabileceği, en azından gastroenterit görülebileceği veya bir süre portörlüğe neden olabileceği kabul edilir (2). Pişmeden önce bulaşmış etlerde bolca üremiş bakterilerin bulunması halinde, az pişirme sonucunda canlı kalan bakteriler nedeniyle besin zehirlenmesi tipinde Salmonellozların görülebileceği unutulmamalıdır. Eti yenen tüm hayvanlar (memeliler, kümes hayvanları, balık vb) salmonellozların bulaşmasında rol oynayabilirler (1). Fekal-oral yoldan bulaşan enterik patojenler olmaları nedeniyle; bu suşların çiftlik hayvanlarından yani, ürünleri insanlara gıda olarak sunulan hayvanlardan izole edilmiş olmaları, halk sağlığı açısından önemlidir.

Bu yazıda bildirilen S.chincol ve S.emek sığır ince barsak içeriklerinden izole edilmişlerdir. Bu iki serovarin da Türkiye'de insan ya da insan dışı kaynaklardan ilk izolasyonudur. Bu serovarlar Türkiye'de izole edilen 103'üncü ve 104'üncü Salmonella serovarlarıdır. KaufmannWhite Şemasında S.chincol'un antijen yapısı (6,8 : g,m, [s]: [e,n,x]) şeklinde gösterilmektedir. [] işareti "bulunmayabilir" anlamını taşımaktadır (4). Burada bildirilen izolatin antijen yapısı (6,8; g,m: -) şeklindedir, [s] ve [e,n,x] yoktur.

S.newington serovarı ise Türkiye'de daha önce gastroenteritli bir erkek hastanın dışkılarından izole edilmiştir (2, 6). Bu yazıda tavuk karaciğerinden izolasyonu bildirilen S.newington suşu ise, Türkiye'de insan dışı kaynaktan bildirilen ilk izolasyondur.

KAYNAKLAR

- 1- Bilgehan H: Klinik Mikrobiyoloji. Özel Bakterioloji ve Bakteri Enfeksiyonları (Uygulama Konuları ile). 8.baskı. Fakülteler Kitabevi. Barış Yayınları. İzmir. s.24-46. 1994.
- 2- Töreci K Anđ Ö: Türkiye'de saptanmış olan Salmonella serovarı ve Salmonellozların genel değerlendirmesi. Türk Mikrobiyol.Cem.Derg. 21(1); 1 - 18 ; 1991.
- 3- Erdem B, Kurultay N, Türker M, Erler F, Gerçeker D: Türkiye'de ilk defa izole edilen Salmonella corvallis suşları. İnfeksiyon Dergisi (Baskıda).
- 4- Brenner DJ: Facultatively anaerobic gram negative rods. Krieg NR (Ed): Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Volume I: Williams and Wilkins, Baltimore. s 408- 46t, 1984.
- 5- LeMinor L, Rohde R: Guidelines for the preparation of Salmonella antisera. WHO collaborating centre for reference and research on Salmonella . Institut Pasteur. Paris. 1989.
- 6- Töreci K, BÜget E, Sariaslan B, Badur S: Türkiye'de ilk defa izole edilen Salmonella newington ve Salmonella 6,7 : - : - suşları. Türk Mikrobiyol. Cem. Derg. 18(1-2); 33-35; 1988.

CRYPTOSPORIDIUM

Neriman BALABAN *

Deniz TEZEREN **

Süheyla ÖZTÜRK **

ÖZET

Cryptosporidium sp. immunsuprese kişileri özellikle de AIDS'li kişileri tutan coccidian bir parazittir.

Cryptosporidiosis'in inkübasyon periyodu 2-10 gün arasında değişir ve semptomlar 5-14 gün sürer. Klinik semptomlar başlıca sulu diyare, kramp, ateş, bulantıdır. Enfeksiyonun tanısı, dışkıda ookistlerin görülmesi ile konulur. Bu amaçla çeşitli boyama yöntemleri, immünolojik yöntemler ve konsantrasyon yöntemleri kullanılır.

Cryptosporidium enfeksiyonlarının tedavisinde immunkompromize hastalarda spiramycin diyareyi kontrol edebilir. Çocuklarda spiramycin etkisizdir, ancak oral veya paranteral rehidratasyon gerekebilir.

Hastalığın geçişinde hem zoonotik hem de nonzoonotik modeller vardır. Bulaşı önlemek için ookistlerin dezenfeksiyonu gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler : *Cryptosporidium*, klinik bulgular, tanı, tedavi, epidemiyoloji

CRYPTOSPORIDIUM

SUMMARY

Cryptosporidium sp. is a coccidian parasite that holds immunosuppressed people especially patients with AIDS. Incubation period ranges between 2-10 days, and symptoms last 5-14 days.

Symptoms are watery diarrhoea, fever, abdominal cramps, and nausea. Diagnosis can be made by detection of the oocysts in stool. There are various methods for detection such as staining methods, immunologic methods and concentration methods.

Spiramycin can control diarrhoea in immunocompromised patients. Spiramycin is not effective in children, oral or parenteral rehydration can be necessary.

There are zoonotic and non-zoonotic models for transmission of this infection. Transmission can be prevented by disinfecting oocysts. Hygiene and sanitation methods used for intestinal protozoa should also be maintained for this disease and water supplies should be both chlorinated and filtered.

Key words : *Cryptosporidium*, clinical findings, diagnosis, treatment, epidemiology.

GİRİŞ

Cryptosporidium sp. öncelikle immunsuprese kişileri, özellikle de AIDS'li kişileri tutan ve intestinal sistemde hastalık yapan coccidian bir parazittir. *Cryptosporidium parvum* en sık görülen türdür. Bu organizma fekal-oral yolla bulaşır ve immun sistemi sağlam kişileri de tutabilir (1).

Cryptosporidium ilk defa 1976 yılında Nashville bölgesinden 3 yaşında kusma, diyare ve abdominal ağrı şikayetleri ile gelen bir kız çocuğundan izole edilmiş ve insan patojeni olarak tanı almıştır (2, 3). Amerika ve İngiltere'de bu konu ile ilgili pek çok

araştırmanın yayınlanmasından sonra konunun insan sağlığı açısından önemi anlaşılmıştır.

TAKSONOMİ

Cryptosporidium protozoon bir parazittir.

Phylum : Apicomplexa, Class : Sporozoa, Subclass: Coccidia, Order: Eucoccidiida, Suborder: Eimeriina, Family: Cryptosporidiidae, Genus: *Cryptosporidium*'dur. *Cryptosporidium*'un şimdiye kadar 20 türü tanımlanmıştır (4).

* Şef Muavini, Ankara Numune Hast. Mikrobiyoloji ve Kl.Mik.Lab.

** Uzm.Dr. Ankara Numune Hast. Mikrobiyoloji ve Kl. Mik. Lab.

*** Uzm.Dr. Klinik Şefi Ankara Numune Hast. Mikrobiyoloji ve Kl. Mik. Lab.

YAŞAM SIKLUSU

Cryptosporidium'un yaşam siklusunda hem eşeysiz ve hem de eşeyli üreme vardır. Feçesle dış ortama atılan sporlanmış olgun ookistler, kirli su ve gıdalarla ağız yoluyla alınır. Barsakta açılan ookistlerden serbest kalan sporozoitler barsak epiteliumuna yerleşip 1. şizogoni dönemini başlatırlar. Bunu takiben 2. şizogoni gelişir ve ardından gametogoni sonucu mikrogamet ve makrogamet oluşur. Bunların birleşmesi ile oluşan zigot, bir ookist duvarı ile çevrelenir. Sporulasyon sonucunda bir ookistte 4 adet sporozoit oluşur. Olgun ookistler dışkıyla dış ortama atılır (4).

İMMÜNİTE VE ANTİJENİK YAPI :

Cryptosporidium'un immünite ve antijenik yapısına bakıldığında, ookistlerin antijenlerinden biri A-20 membran proteini olup, biotinylasyon ile işaretlenen major antijen olduğu anlaşılmıştır. Bu antijen; fare monoklonal antikorları, indirekt immunofloresan ve Western blot tekniği kullanılarak ayırt edilmiştir. Anne sütü ile beslenen bebeklerde Cryptosporidium enfeksiyon prevalansının, anne sütü ile beslenmeyen bebeklerinkinden daha düşük olduğu saptanmış ve bununda anne sütünün koruyuculuk özelliğinden kaynaklandığı düşünülmüştür. İmmün sistemi yeterli kişilerde enfeksiyon sırasında önce IgM ve daha sonra IgG oluşur. Yine enfeksiyon sırasında IgA ve IgE miktarlarında da artış olduğu belirtilmiştir (5, 6).

KLİNİK :

CDC'nin (Centre of Disease Control) raporlarına göre Crptosporidiosis'in inkübasyon periyodu 2-10 gündür (7). Semptomlar 5-14 gün sürer. Diyare bittikten 2 hafta sonraya kadar ookistlerin atılımı devam eder. Asemptomatik kişilerde bu, 5 haftaya kadar uzayabilir.

Klinik semptomlar başlıca; sulu diyare, kramp, ateş bulantıdır. Daha az sıklıkta iştahsızlık, halsizlik, baş ağrısı ve kabızlık görülebilir (4).

İmmunkompromize hastalar gurubu içinde en sıklıkla AIDS hastaları bulunur. Bunu hipogamaglobulinemili ve immun supresif tedavi alanlar izler. Bu hastalarda diyare günde 50 veya daha fazla olup aylar hatta yıllarca sürebilir.

Cryptosporidium enfeksiyonuna yakalanmış, immun yetmezliği olan hastaların yerleşim yerleri şehirler, immunkompetent olanların ise daha çok taşra ve köylerdir (4, 8).

TANI :

Cryptosporidium normal kişilerde jejunumda bulunurken, immun defekti olan kişilerde farinx, özofagus, mide, duodenum, safra kesesi, ileum,

appendix, kolon ve rektum kolonize olduğu görülmüştür. Ayrıca Cryptosporidium sp. akciğer biyopsi örneklerinde de görülmektedir. Respiratuar sistemi geçiş ya hematogen yayılımla ya da aspirasyonla olmaktadır.

Cryptosporidium enfeksiyonlarının tanısında boyama ile tesbit edilen ookistlerin başka yapılarla karıştırılma olasılığı vardır. Bunlar; fungal sporlar, mucor, yağ oluşumları, bakteri sporları, candida ve pseudohifalardır (1).

Garcia ve arkadaşlarının boyama yöntemlerinin karşılaştırılması ile ilgili olarak yaptıkları çalışmada "Modified Acid Fast" yönteminin en iyi olduğu bildirilmiştir (10).

2- İmmunolojik temele dayalı metodlar: IFAT, ELISA, pasif aglutinasyon ve latex partikül testleridir. Bu testler kullanılabilir ancak pahalıdır.

Antikor arama yöntemleri; epidemiyolojik çalışmalarda kullanılabilir. Ancak akut hastalığın tanısında uygun değildir (1).

3- Konsantrasyon metodları: A-Sükroz flotasyon, B-Formol eter ekstraksiyonu, C-Formalin etil asetat konsantrasyon

Konsantrasyon metodlarının direkt boyama metodlarına göre önemli bir üstünlüğü yoktur. Ancak diğer parazitlerin araştırılması açısından yararlı olabilir.

TEDAVİ :

İmmünitesi sağlam hastalarda antiparazitik tedavi önerilmez. Hastalık kendiliğinden geçer. Oral ve nadiren de parenteral hidrasyon küçük çocuklarda gerekebilir.

İmmunkompromize hastaların Cryptosporidium enfeksiyonlarında Spiramycin diyareyi kontrol edebilir. Fakat AIDS'in geç döneminde etkisizdir. Çocuklarda Spiramycin yine etkisizdir. Son yıllarda oral Paromomycin'in etkili olduğu yayınlanmaktadır (4, 11).

EPİDEMİYOLOJİ :

Zoonotik bir parazit olan Cryptosporidium sp. ookistlerinin rezervuarı hayvanlar olup, dışkı ile saçtıkları ookistler ile insanları ve hayvanları kontamine edebilirler. Aynı zamanda kontaminasyon şahıstan şahısa fekal-oral ve oral-anal olabilir. Bulaş sıklıkla kirli yiyecekler ve kirli ellerle olur. Case-more'a göre hastalığın geçişinde hem zoonotik ve hem de nonzoonotik modeller vardır (1).

Bulaşı önlemek için ookistlerin dezenfeksiyonu gerekmektedir. Dışkı ve kümes yüzeylerinde ookistler iki gün süreyle infeksiyöz kalırlar. Sodyum hipokloridin % 0.08'lik solusyonu dezenfeksiyonu sağlar. Yine sodyum hipokloridin % 5.25'lik

solüsyonu infeksiyoziteyi 10 dakikada elimine eder (11).

Son yıllarda Cryptosporidium enfeksiyonları kreş çocukları için de önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Amerika'da Cordell ve arkadaşları; kreşlerdeki Cryptosporidium salgınlarında yaş gruplarına göre enfeksiyon sıklığını incelemişler ve iki yaşa kadar olan grupta enfeksiyon oranını daha yüksek bulmuşlardır (3, 12).

Cryptosporidium enfeksiyonuna yakalanmada bir takım risk faktörleri vardır. Bunlar şu şekilde özetlenebilir:

- 1- İmmün sistem yetmezliği
- 2- Meslek (Veterinerler, hayvancılıkla uğraşanlar, hastane personeli, kreş personeli)
- 3- Hijyenik koşullar
- 4- Yaşın küçüklüğü
- 5- İnfekte kişilerle yakın temas
- 6- Seyahat
- 7- Kontamine yiyeceklerle beslenme (7).

SONUÇ

Cryptosporidium sp. yeni yeni ortaya çıkan bir sendromdur ve klinik, epidemiyolojik ve halk sağlığı açısından önemli bir hastalık olma yolundadır.

Cryptosporidium sp. insanlarda, hayvanlarda ve bütün dünyada yaygın olarak bulunduğundan enfeksiyonun önlenmesi güçtür.

Kişisel hijyen ve sanitasyon şartları sağlanmalı, kontamine sular hem klorlanmalı, hem de filtre edilmelidir. Riskli seksüel aktiviteden kaçınılmalıdır (10, 13)

Bir yandan AIDS hastalığının hızla yayılması, diğer yandan bu hastalarda çok sık olarak görülen Cryptosporidium enfeksiyonlarının etkili bir tedavisinin olmayışı konuya verilen önemi daha da arttırmaktadır.

Tablo:1- Cryptosporidium tanısında boyama yöntemleri

<u>Yöntem</u>	<u>Boyamadan sonraki görünüş</u>	
	<u>Ookist</u>	<u>Maya</u>
<u>Ayırıcı boyama</u>		
İodine _____	renksiz _____	kahverengi
Modifiye Kinyoun Acid Fast Boyama _____	kırmızı _____	yeşil
Auramine-Rhodamine Boyama _____	portakal rengi _____	görülmez
Modifiye Ziehl Neelsen Boyama _____	parlak kırmızı _____	Mavi-mor
<u>Ayırıcı olmayan Boyama</u>		
Giemsa _____	eflatun _____	eflatun
Acridine Orange Boyama _____	portakal-yeşil _____	portakal
Trichrome Boyama _____	kırmızı-yeşil _____	kırmızı-yeşil

KAYNAKLAR

- 1- Casemore D.P. Laboratory methods for diagnosing cryptosporidiosis J. Clin. Pathol. 44: 445-451, 1991.
- 2- Meisel J.L., Perera D.R., Meligo C, et al: Overwhelming watery diarrhea associated with cryptosporidium in an immunosuppressed patient. Gastroenterology. 70: 1156-1160, 1976.
- 3- Nime F.A, Burek J.D, Page D.L; et al: Acute enterocolitis in human being infected with the protozoon Cryptosporidium Gastroenterology. 70: 592-598, 1976.
- 4- Casemore D.P. et al. Cryptosporidium sp. a "new" human patogen. 38: 1321-1336, 1985.
- 5- Casemore D.P. The antibody response to Cryptosporidium. Development of a serological test and its use in a study of immunologically normal persons. Journal of Infection, 14: 125-134, 1987.
- 6- Mead. R.J, Arrowood J.M, Sterling R C: Antigens of cryptosporidium sporozoites recognised by immune sera of infected animals and humans. J.Parasit, 74: 1: 135-143, 1988.
- 7- Crawford F.G, Wermund. S.H.CRC. Critical reviews microbiology, Volume 16, Issue 2, 1988.
- 8- Chen Y.G., et al: Cryptosporidium infection and diarrhoea in rural and urban areas of Jiangsu, Peoples Republic Of China. Journal of Clinical Microbiology, p. 492-494, Feb. 1992.
- 9- Scott J.N., et al: Comparison of sedimentation and flotation techniques for identification of cryptosporidium oocysts in al large outbreak of human diarrhoea. Journal of Clin. Microb., p. 587-589, Oct. 1985.
- 10- Garcia L.S., et al: Techiques for recovery and identification of cryptosporidium oocysts from stool specimens. Journal of Clinical Microbiolog, p. 185-190, July 1983.
- 11- Murray P.R., Kobayashi G.S., Pfaller M.A., et.al: Medical Microbiology, Ed: Farrell R, London: Mosby, 2nd edition, p. 458-459, 1994.
- 12- Cordel R.L. et al: Centers for Disease Control. Current Issues in Pediatrics. Pediatr. Infect. Dis. J., 13: 310-7, 1994.
- 13- Fayer R. and Ungar L.P: Cryptosporidium sp. and Coryptosporidiosis: Microbiological Reviews, p.458-483, Dec. 1986.

SIKLIKLA MARUZ KALINAN BAZI KİMYASAL MADDELERİN NÖROTOKSİTESİ

Dr. Cihanser EREL *

Dr.Ecz. Nida BESBELLİ **

ÖZET

Kimyasal endüstriyel maddelerin kullanımı ve ticareti global olarak giderek artmaktadır. Bu bileşiklerin insan sağlığı ve çevreye olası zararlı etkileri bilim adamları, yönetici ve genel toplumun dikkatini çekmektedir. Kimyasal maddelerin nörotoksik etkilerinin araştırılması ise yeni bir ilgi alanıdır. Bazı pestisitler, ilaçlar ve metallerin nörotoksik olduğunun uzun zamandan beri bilinmesine rağmen, kimyasal maddelerin insan sağlığına olası etkileri ve bilhassa nörotoksiste konusunda bilgi ve veri eksikliği mevcuttur.

Anahtar kelimeler : Kimyasal madde, nörotoksiste

NEUROTOXICITY AND CHEMICALS

SUMMARY

The use and commerce of chemicals is increasingly global. The potential adverse effects of these compounds on human health and the environment are of interest and concern to scientists, regulators and policy makers and populations throughout the world. The potential neurotoxic effects of chemicals are a new area of focus. Although certain pesticides, pharmaceuticals and some forms of metals have long been recognized as neurotoxicants, there exists knowledge and data gaps on potential health effects of chemicals, especially on neurotoxicity.

Key words : Chemical, neurotoxicity

GİRİŞ

Sinir sistemi toksikolojisine olan ilgi son yıllarda giderek artmaktadır. Bunun nedeni sadece toksik maddelerin insan sağlığına ve hayatın kalitesine olan etkilerine karşı toplumun ilgisinin artması olmayıp, sinir sisteminin kimyasal maddelerin etkilerine hassas olduğunun anlaşılmasıdır. Bu nedenle nörotoksik etkilerin saptanması ve oluşturduğu sağlık risklerinin değerlendirilebilmesi için gelişmiş metod ve çalışmalara ihtiyaç duyulmuştur.

Nörotoksiste, kimyasal, biyolojik ve fiziksel ajanlara maruziyet sonucu sinir sisteminin yapı veya fonksiyonlarında meydana gelen istenmeyen (adverse) değişiklikler olarak tanımlanır ve sinir sistemi ve/veya davranış üzerinde zıt etki oluşturan kimyasal, biyolojik ve bazı fiziksel ajanların etkilerini inceleyen çalışmaları içerir (1). İnsan ve hayvanların sinir sisteminde toksik bozukluklar etanol, üçüncü çözücüler, narkotik maddeler, ilaçlar,

pestisitler, endüstriyel kimyasal maddeler, kimyasal savaş ajanları, katkılar ve canlı organizmalarla (bakteri, mantar, bitki, hayvanlar) oluşabilir.

Beyin, aldığı uyarıları uygun şekilde cevaplayarak vücut fonksiyonlarını sağlayan çok kompleks bir organdır. Tanıma, bilinç, hafıza, konuşma gibi çeşitli, komplike prosesleri destekler. Sinir sistemi yanı sıra diğer organ sistemlerinin (hepatik, kardiyovasküler ve endokrin sistemleri gibi) fonksiyonlarından da etkilenir. Bu organ sistemlerinde toksik ajanların indüklediği değişiklikler nörodavranış değişikliklerine sebep olur. Bu nedenle tehlikesi bilinen veya tehlikeli olabilecek ajanlara maruziyette en başta sinir sistemi fonksiyonları değerlendirilmelidir.

Yapılan araştırmalarda nörotoksik etkisi saptanan kimyasal maddeler, etkilenen fonksiyonlar ve bulgular Tablo 1'de verilmiştir.

* Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürü

** Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Zehir Araştırma Müdürü

SİNİR SİSTEMİNE TOKSİK ETKİ YAPAN MADDE (TOKSİKAN) TIPLERİ

Bazı nörotoksikan maddelerin etkilerini anoksiye oluşturarak gösterirken diğerlerinin özel yapılara direkt afiniteleri olduğu bilinmektedir. Nörotoksikanlar primer toksik etkilerine göre şu şekilde sınıflanabilir (2).

- 1- Gri madde (nöron ve astrositler) de anoksik hasar oluşturanlar,
- 2- Miyelinde hasar oluşturarak, ansefalopati veya polinörite sebep olanlar,
- 3- Periferel nöronların aksonlarında hasar oluşturanlar,
- 4- Periferel nöronların perikaryasında primer hasara sebep olanlar,
- 5- Nöromüsküler sistemin sinaptik kavşağında hasar oluşturanlar,
- 6- Lokalize merkezi sinir sistemi lezyonları oluşturan toksikanlar.

Tablo 2'de sinir sistemine toksik etki yapan maddeler ve etki tipleri gösterilmiştir.

KİMYASAL MADDELERİN NÖROTOKSİK ETKİ YÖNÜNDEN ARAŞTIRILMASI

Ticari amaçla kullanılmakta olan 80.000'nin üzerinde kimyasal madde vardır ve her yıl en az 1000 yeni kimyasal madde kullanıma girmektedir. Bunların nörotoksik etki oluşturma potansiyelleri

hakkında toksikolojik bilgi çok az veya genelde mevcut değildir. Nörotoksikite testlerinin kompleks tabiatı, maliyeti, deney süresi ve deney hayvanları kullanımı ile ilgili sorunlar nedeniyle tüm mevcut kimyasal maddeleri bu yönden araştırmak mümkün değildir. Bu nedenle nörotoksikite yönünden araştırılması gereken kimyasal maddeleri saptamak için tarama testlerine ihtiyaç vardır.

OECD test rehberi No: 407 "Tekrarlanan Doz Oral Toksikite- Rodent: 28 gün veya 14 gün Testi" kimyasal maddelerin genel toksik etki yönünden taranmasında kullanılan bir yöntemdir (6). Bazı araştırmacılar bu deneyi nörotoksikite yönünden de yeterli görmektedir. İngiltere 1991 yılında bu deneyde nörotoksikiteyi de kapsayacak değişiklikler önermiştir (7). Ancak, diğer bir yaklaşım deney hayvanlarının hareketlerinin belli bir süre otomatik olarak kaydedildiği motor aktivite (MA) testi ile morfolojik ve nörokimyasal deneylerinde yapılmasıdır.

Deney hayvanlarının kullanıldığı mevcut nörotoksikite tarama testleri yerine geçebilecek in vitro testler mevcut değildir. Sinir sisteminin kompleks yapısı ve fonksiyonel bozuklukların, gözlemlenebilen yapısal bozukluklardan önce ve yapısal bozukluk yapmadan da oluşması tüm nörotoksik etkileri tarayacak invitro testlerin geliştirilmesini çok güçleştirmektedir. In vitro testlerin fonksiyon testleri ve diğer test metodlarının yerini almaktan ziyade bunlara ek olması beklenmektedir.

TABLO : 1- Nörotoksik etki oluşturan kimyasal maddeler, etkilenen fonksiyonlar ve bulgular (1,3)

Etkilenen Fonksiyon	Bulgular	Kimyasal Madde
Duyu değişikliği	Huzursuzluk, apati/letarji dikkat güçlüğü, illüzyon, delüsyon, halüsinasyon, demans, depresyon, öfori, stupor, koma	Karbondisulfit, karbonmonoksit antikolinesterazlar, ergot alüminyum, ozoserit, disiklopendien, kadmiyum
Duyu - özel	Anomali:, koku, görme, tat, işitme, denge	metanol, selenyum, toluen, metil nitril, trikloretilen, talyum, akrilamid, organik fosforlar
Somatosensoryal	Cilt duyuları (örneğin, hissizlik, ağrı) propriosepsiyon	
Motor	adele zafiyeti: paraliz spastisite, rijidite	lathyrus salivus
Metilfeniltetrahidropiridin	tremor, distoni, inkoordinasyon, hiperaktivite miyoklonus, fasikülasyon, kramplar, felç, konvülsiyon	klordekon, manganez, organik civa, kurşun, toluen, antikolinesterazlar, stiren, asetonitril

Tablo 1'den devam
Etkilenen Fonksiyon

Etkilenen Fonksiyon	Bulgular	Kimyasal Madde
Otonom	Anomali; terleme, ısı kontrolü gastrointestinal fonksiyon iştah, vücut ağırlığı, kardiyovasküler kontrol, ürinasyon seksüel fonksiyon	akrilamid, klordan, kurşun dinitrobenzen, vocor dimetilamino propiyonitril B-kloropren

TABLO:2- Nörotoksik Ajanların Primer Toksik Etkilerine Göre Sınıflandırılması (2,4,5).

Primer Toksik Etki	Ajan
Anoksi	Barbituratlar, Karbon monoksit, siyanür, azid, azotriklorür
Myelinde hasar	Izonikotinic asit hidrazid, (INH, izoniazid), trietiltin, heksaklorofen, kurşun, talyum
Periferel aksonapati	Alkol, akrilamid, bromofenilasetilüre, karbondisülfür, heksandion, organik fosforlu bileşikler
Periferel nöronların perikaryasında primer hasar	Organik civa bileşikleri, vinka alkaloidleri, iminodipropionitril
Motor sinir nöromüsküler kavşağında hasar	Botulinum toksini, tetradotoksin, saksitoksin, batrakotoksin, DDT, piretrinler, kurşun
Lokalize MSS lezyonları	Metion sulfoksinin, glutamat, altın tiyoglukoz, asetil piridin, trimetiltin, pirithiamun, DDT, civa, manganez,

NOROTOKSİK KİMYASAL MADDELER KONUSUNDA YAPILAN ULUSLARARASI ÇALIŞMALAR VE YASAL DÜZENLEMELER

Son yıllarda uluslararası kuruluşlar ve ülkeler arasında kimyasal toksisite testlerinin uyumlaştırılması konusunda önemli gelişmeler olmasına rağmen nörotoksisite testleri konusunda henüz bir gelişme olmamıştır.

Kimyasal test rehberleri ve iyi laboratuvar uygulamaları alanında önemli bir kurum olan OECD, nörotoksisite araştırmaları ile ilgili bilimsel konuların da tartışıldığı forum haline gelmiştir (8).

OECD Test Rehberinde nörotoksisite konusunda iki yöntem yer almaktadır. Bunlar 418 ve 419 No.lu "Organikfosforlu Maddelerin Akut Gecikmeli Nörotoksitesisi" ve "Organikfosforlu Maddelerin Subkronik Gecikmeli Nörotoksitesisi" dir (9,10). Önemli nörotoksik etkileri olan organik fosforlu bileşiklerle ilgili bu testler haricindeki nörotoksisite metodolojisinde OECD ülkeleri arasında mutabakat sağlanamamıştır.

Avrupa Birliğinin yeni kimyasal maddeler ve mevcut kimyasal maddeler ile ilgili direktifleri mev-

cuttur (11). Tarımsal pestisit üreticileri piyasaya sürecekleri pestisitlerin nörotoksitesileri ile ilgili bilgileri vermek zorundadır (12). Ancak, yeni kimyasal maddeleri bildirim ile ilgili ve tüm üye ülkeler tarafından kabul edilen direktifte nörotoksisite ile ilgili bilgiler istenmemektedir. Sadece Fransa, yeni kimyasal maddeler için nörotoksisite testlerinin yapılmasını zorunlu olarak istemektedir.

Amerika Birleşik Devletlerinde pestisitler ve endüstriyel kimyasal maddelerle ilgili 2 ayrı nörotoksisite rehberi yürürlükte. Çevre Koruma Ajansı (EPA) üreticilerden ürünlerinin nörotoksitesini araştırmalarını isteyebilir. Nitekim 14 kimyasal madde veya kimyasal madde kategorisi için nörotoksisite deneylerinin yapılmasını istemiştir. Bu maddeler heksan, isopropanol, 1.1.1. trikloroetani, 1.2. dikloropropan, metil etil keloksimin, kumen, para fenilendiamin, milafenilendiamin dietilen glikol butil eter, trietilen glikol mdnodmetil eter, hidrokinon, tributil fosfat, 2-merkaptobenzotiazol, MTBE, dissodesil fenil fosfit, C 9 aromatik hidrokarbonlardır. Bir maddenin nörotoksisite testlerinin maliyeti EPA tarafından 500.000 - 900.000 A.B.D. doları tahmin edilmektedir (13).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çevresel kimyasal maddelerin sinir sistemi fonksiyonları üzerinde bilinen ve potansiyel tehlike oluşturduğuna dair yeterli delil mevcuttur. Merkezi sinir sistemi fonksiyonlarındaki değişiklik veya rahatsızlıklar genelde belirsiz şikayet ve davranış değişikliği olarak görülmekte ve dikkat çekmemektedir. Bu nedenle nörotoksikolojik değerlendirmeler toksikolojik araştırmalar için önemli bir alandır.

Bazı toksik ajanlara düşük seviyede maruz kalma sonucu zararlı sinirsel etkilerin oluştuğu ancak uygun işlemlerin uygulanması ile saptanabilir. Nörotoksik maddelerle oluşan ve çok sayıda insanın etkilendiği zehirlenmelerin zaman zaman ortaya çıkmasına rağmen, esas önemin daha az belirgin olan, ancak zeka, hafıza, duygu ve diğer kompleks sinirsel fonksiyonların etkilendiği durumlara verilmesi gerekmektedir.

Nörotoksitenin mekanizmasının anlaşılabilmesi için nörodavranış nörokimya, nörofizyoloji,

nöroendokrinoloji ve nöropatoloji bilgisine ihtiyaç vardır. Bu nedenle kimyasal maddelerin nörotoksik etkilerinin araştırılmasında multidisipliner strateji uygulanmalıdır. Nörodavranışla ilgili şikayetleri olan kişilerde kimyasal maddelere maruziyet dikkate alınmalıdır.

Toksik kimyasal madde kontrollerinde nörotoksikolojik testlere yer verilmelidir.

Nörotoksik olduğundan şüphelenilen kimyasal maddelere maruz kalma durumunda klinik ve epidemiyolojik veri toplanmasına öncelik verilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- IPCS Environmental Health Criteria 60. Principles and methods for the assessment of neurotoxicity associated with exposure to chemicals. World Health Organization 1986.
- 2- Norton S.Casarett and Doull's Toxicology. (Klassen C.D, Amdur M.O, Doull J). 3rd Ed., 359-387, 1986.
- 3- Chadwick O.F.D., Anderson H.R. Neurophysiological consequences of volatile substance abuse. Human Toxicology 8; 4; 307-312, 1989.
- 4- Holdiness M.R. Neurological manifestations and toxicities of the antituberculosis drugs. Medical Toxicology 2; 1; 33-51, 1987.
- 5- D' Mello G. Organophosphates and Carbamates (Ballantyne B, Marrs T.C.). Neurobehavioural toxicology of anticholinesterases. 1st. Ed. 1992.
- 6- OECD Guidelines for Testing of Chemicals. Repeated dose oral toxicity, rodent: 28 day or 14 day study, 407. OECD Publications, Paris, 1981.
- 7- OECD Test Guidelines Programme. Proposal for the updating of guideline 407. Repeated dose oral toxicity, rodent: 28 day or 14 day study, 407. U.K. proposal August 1994.
- 8- The OECD Chemicals Programme. 1988 Paris. OECD Publications. 1988
- 9- OECD Guidelines for Testing of Chemicals. Delayed neurotoxicity of organophosphorous substances following acute exposure, 418. Fourth draft proposal, August 1994.
- 10- OECD Guidelines for Testing of Chemicals. Delayed Neurotoxicity of organophosphorous substances: 28-day repeated dose study, 419. Fourth draft proposal, August 1994.
- 11- Official Journal of the European Communities L 259/10, Directive 67/58 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances. August 16, 1967.
- 12- Official Journal of the European Communities L 230/1 Directive 91/1414 concerning the placing of plant protection products on the market. August 19, 1991.
- 13- International Council on Metals and the Environment. A guide to neurotoxicity. Health Advisory Panel. November, 1994.