

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi  
Başkanlığı

# **Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi**

Cilt:49–No : 1  
( 1992 )

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:49–No:1  
( 1992 )

Alle planlaması ve Ana Çocuk Sağlığı Genel Müdürlüğü  
Matbaası — ANKARA

# **Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi**

Sorumlu Yayın Yönetmeni : Kim.Yük.Müh.Mustafa ULUSOY (BAŞKAN)

YAYIN KURULU:  
(Editorial Board)

Dr.Erkan ÖZCENGİZ –Başkan  
Mik.Uz. Engin GÜVENER  
Mik.Uz.İffet ALEADDİNOĞLU  
Mik.Uz.Feyza TÜMER  
Kim.Müh.Gülay ÖZERDEM

Yayın Sorumlusu : Nevzat IŞIK (Yay.Dok.Müd.V.)

ISSUED BY  
PUBLIE PAR  
HERAUSGEGEBEN VOM

REFİK SAYDAM HIFZISSIHA MERKEZİ BAŞKANLIĞI  
YAYIN VE DOKÜMANTASYON MÜDÜRLÜĞÜ  
ANKARA

I.B.M. Dizgi : Nesrin AYABAKAN  
Mizampaj : Halil KODAL

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

## YENİ YAZIM KURALLARI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10— Dergide yayınlanan yazıların her türlü sorumluluğu yazarlarına aittir.

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

12— Yayınlanmayan yazılar geri gönderilmez.

Yazılar aşağıdaki adrese gönderilmelidir.

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

YAYIN KURULU



## İÇİNDEKİLER

SAYFA

- 1- Kemal ÇEBER  
Çukurova Bölgesinde Culex Pipiens s.l. ve Anopheles Sacharovi Larvalarına Karşı  
Biyolojik Mücadele . . . . . 1
- 2- Cengiz YAKINCI, Bengül DURMAZ, Rıza DURMAZ  
Maksiller Sinüzitli Çocukların Burun ve Boğaz Kültürlerinde Üretilen Bakteriler ve  
Antibiyotik Duyarlılıkları . . . . . 13
- 3- Cengiz YAKINCI, Atilla ÖZCAN  
Çocukluk Çağı Yaygın İmpetigo Olgularında Etken Bakteriler ve Tedavide Benzatin  
Penisilin G, Eritromisin ve Sefuroksim Aksetil Etkinliğimin Karşılaştırılması . . . . . 21
- 4- Nedim SULTAN, Sevgi TÜRET, Merih BAYRAM  
Tokso plazmozisli Kadınlarda Serum İmmunoglobulin Düzeyleri . . . . . 27
- 5- Levent AKIN  
İlkokul Çocuklarında A Grubu Beta Hemolitik Streptokok Sıklığı . . . . . 35
- 6- A.Tevfik CENGİZ, Özer KENDİ, Mehmet KIYAN, Şahin UĞUREL, Ali Rıza TÜMER  
Yaşar BİLGE  
Homoseksüel ve Transseksüellerde Herpes Simlex Virus-1 (HSV-1) IgG'nin Elisa  
İle Araştırılması . . . . . 45
- 7- Kazım KURTAR, Namık AKSOYCAN, Rauf HAZNEDAR, Firdevs AKTAŞ,  
Nedim SULTAN, Özgür AKÇA  
Yurdumuzda İkinci Kez İzole Edilen Salmonella Nitra Serotipi . . . . . 51
- 8- Sıdıka KAYA, Nazmi BİLİR, Hamza YILDIZ, Gülender YILMAZTÜRK  
Belirli Hava Kirlenmesi Parametreleri ve Meteorolojik Verilere Göre Ankara'daki  
Hava Kirlenmesinin ve Ölümle İlişkisinin İncelenmesi . . . . . 53
- 9- Aziz HACIBEKTAŞOĞLU, Ali İNAL, Altuğ BARUT  
Alfa İnterferon'un Kronik Hepatit B Virus Enfeksiyon Tedavisindeki Yeri . . . . . 63
- 10- Lügen CENGİZ, A.Tevfik CENGİZ, Mehmet KIYAN  
Riskli Gebeliklerde, Chlamydia Trachomatis İnfeksiyonlarının Yeri ve Önemi . . . . . 79
- 11- A.Tevfik CENGİZ, Lügen CENGİZ, Mehmet KIYAN, Şahin UĞUREL, Fadıl KARA  
Chlamydia Trachomatis İnfeksiyonları . . . . . 87

## CONTENTS

1- Kemal ÇEBER Biological Control Agents CX.Pipiens And An, Sacharovi Larvae In Çukurova District . . . . .	1
2- Cengiz YAKINCI, Bengül DURMAZ, Rıza DURMAZ Bacteria Isolated From Throat And Nose Cultures Of The Children With Maxillary Sinusitis And Their Susceptibility To Antibiotics. . . . .	13
3- Cengiz YAKINCI, Atila ÜZCAN Etiologic Agents Of Severe Impetigo In Children And Comparison Of Effectiveness Of Benzathin Penicillin G, Erythromycin And Cefuroxime Axetil . . . . .	21
4- Nedim SULTAN, Sevgi TÜRET, Merih BAYRAM Serum Immunoglobulin Levels In Women With Toxoplasmosis . . . . .	27
5- Levent AKIN Prevalance Of Group A Beta Haemolytic Streptococcus At Primary School Children . . . . .	35
6- A.Tevfik CENGİZ, Üzer KENDİ, Mehmet KIYAN, Şahin UĞUREL, Ali Rıza TÜMER Yaşar BİLGE Detection Of Herpes Simplex Virus (HSV)-I IgG With Elisa In Homosexuals And Transsexuals. . . . .	45
7- Kazım KURTAR, Namık AKSOYCAN, Rauf HAZNEDAR, Firdevs AKTAŞ, Nedim SULTAN, Özgür AKÇA Salmonella Nitra Serotype, Isolated For The Second Time In Turkey . . . . .	51
8- Sıdıka KAYA, Nazmi BİLİR, Hamza YILDIZ, Gülender YILMAZTURK Air Pollution, Meteorologic Variables And Their Relation To Mortality In Ankara . . . . .	53
9- Aziz HACİBEKTAŞOĞLU, Ali İNAL, Altuğ BARUT The Role Of Alpha-Interferon In The Treatment Of Chronic B Hepatitis. . . . .	63
10- Lügen CENGİZ, A.Tevfik CENGİZ, Mehmet KIYAN The Importance Of Chlamydia Trachomatis Infections In Pregnants Under Risk . . . . .	79
11- A.Tevfik CENGİZ, Lügen CENGİZ, Mehmet KIYAN, Şahin UĞUREL, Fadıl KARA Chlamydia Trachomatis Infections . . . . .	87

# ÇUKUROVA BÖLGESİNDE CULEX PIPIENS s.l. ve ANOPHELES SACHAROVİ LARVALARINA KARŞI BİYOLOJİK MÜCADELE

Kemal ÇEBER

## ÖZET

Çevre problemlerine sebep olan çeşitli sentetik kimyasal ajanlara alternatif olarak, Çukurova Bölgesindeki sivrisinek larvalarının biyolojik yollarla engellenmesi amaçlanmıştır. *B.thuringiensis* ve *B.sphaericus* izolatlarının çeşitli preparasyonları *An. sacharovi* *Cx. pipiens* larvalarına karşı laboratuvarımızda ve doğal koşullarda denenmiştir. Bölgenin tümü taranarak toplanılan yaklaşık 400 örnek içerisinde her iki larva tipine etkili olan iki izolatın, kullanılan standart preparasyonlara eşdeğer bir aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır. Bunlar U-1-23 ve U-2-28 olarak isimlendirilmiştir. Bu iki orijinal izolatın, bölgesel endüstriyel ve zirai atıklarından yararlanılarak üretimi ve bu substratların insektisidal aktivite üzerine etkileri araştırılmıştır. Laboratuvar koşullarında yapılan çalışmalarda, 48. saat için LC-50 ve LC-90 değerlerinin standart preparat için 0.25-2 ppm (*Cx.pipiens*) ve 0.4-3.2 ppm (*An. sacharovi*) olarak saptanmıştır. Orijinal izolatlarda bu değerler 0.3 - 2.9 ppm (*Cx. pipiens*) ve 0.51-4.3 ppm (*An. sacharovi*) olarak belirlenmiştir.

## BIOLOGICAL CONTROL AGAINST *CX.PIPIENS* AND *AN. SACHAROVİ* LARVAE IN ÇUKUROVA DISTRICT

### SUMMARY

To overcome the propagation of mosquito larvae in Çukurova District, a successful use of bioinsecticides was aimed in this study as an alternative to the common usage of synthetic chemicals associated with serious environmental problems. The preparations from a number of *B. thuringiensis* and *B. sphaericus* isolates were tested against *Cx. pipiens* and *An. sacharovi* larvae under the natural and laboratory conditions. Of about 400 different isolates from the district, two were found to be effective on both types larvae, giving an activity almost equal to those obtained from the standard

preparations. These isolates were designated as U-1-23 and U-2-28, respectively.

The cultivation of these isolates on local industrial and agricultural wastes and the effects of such substrates on insecticidal activity were next investigated. Under the laboratory conditions, LC-50 and LC-90 values of standart preparations were determined after 48 hours as 0.25-2 ppm (*Cx.pipiens*) and 0.4-3.2 ppm (*An. sacharovi*), respectively. For original isolates, these values were found to be 0.3-2.9 ppm (*Cx. pipiens*) and 0.51-4.3 ppm (*An.sacharovi*), respectively.

## GİRİŞ

Ülkemizde, bilhassa Çukurova Bölgesinde vektörel hastalıkların varlığı dün olduğu gibi bugün de ciddi boyutlardadır. Vektör mücadelesinde bugüne kadar kullanılan kimyasal insektisidler sağlık ve çevresel yönden sorunları da beraberinde getirmektedir. Bir diğer husus ise bu insektisidlere karşı zaman içerisinde çeşitli vektörel organizmaların kazanmış olduğu dirençliliklerdir. Bu durumda değişik insektisidlerin uygulanmasına gidilmekte ve zaten değişmiş olan çevresel özellikler yeni insektisidlerin uygulamaya girmesi ile sağlık açısından önemli sorunlar ortaya çıkarmaktadır. Bu yüzden vektör mücadelesinde biyolojik ajanlara acil ihtiyaç olduğu görülmektedir. Bu sorunların çözümlenebilmesi için yeni besin ve enerji kaynaklarının bulunması, geliştirilmesi ve ilgili teknolojilerin üretilmesi gerekmektedir. Birçok ülkede bu sorunları çözümlenebilecek bilimsel araştırmalar yapılmakta, geliştirilip ilgili teknolojiler üretilmektedir.

Nişastalı ve selülozlu maddeler yeryüzü vejetasyonunun temel organik yapısında bulunan önemli bileşiklerdir. Bunların bir kısmı besin ve enerji kaynağı olarak kullanılmakta, önemli bir kısmı ise çevreye atılarak mikroorganizmalar tarafından doğal parçalanmaya bırakılmaktadır.

Bu bileşiklerden nitrojen ve karbon kaynağı yönünden zengin olan soya fasülyesi, melas ve mısır koçanından besin ve enerji kaynağı olarak yararlanılması hedef alınan bu çalışmada *Bacillus thuringiensis* ve *Bacillus sphaericus* toksinlerini üretmek için bu kaynaklardan hangisinin kullanılacağı saptanmaya çalışılmıştır. *B.thuringiensis* üretiminde temel araç ve gerecin yanı sıra bu organizmaların oksijene, iyi bir nitrojen kaynağına (soya fasülyesi, pamuk tohumu v.s.) karbon kaynağına (glikoz, nişasta, mısır koçanı v.s.) ve birkaç minerele (Mg, Mn, Fe, Zn ve Ca) geniş ölçüde ihtiyacı olduğu bilinmektedir (1).

Bu çalışmada *B.thuringiensis* ve *B.sphaericus*'un çeşitli suşlarının değişik formülasyonlarının Çukurova Bölgesindeki vektör mücadelesinde kullanılmasının etkin bir yöntem olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çevre kirlenmesine neden olan nişastalı ve selülozik maddelerin değerlendirilmesinin yanı sıra vektör kontrolünde kullanılan ve çevre kirlenmesine neden olan organoklor, organofosfat ve karbomatlara alternatif olarak *Bacillus* türü mikroorganizmaların üretiminde daha ekonomik



yolun bulunması ve neticede ülkemizin ekonomik kalkınmasına bir oranda yardımcı olunabilmesi amaçlanmıştır.

## YÖNTEM

1- Denemede kullanılan larvisidal etkili *Bacillus* türlerinin preparatları ve bunların stok solüsyonlarının hazırlanışı:

a- Kullanılabilir haldeki ticari ürünler

*Bacillus thuringiensis* H-14 (IPS-82) liyofilize referans preparatı, insektisidal aktivitesi Referans Laboratuvarı tarafından göre *Culex pipiens* için 15000 ITU/mg olarak bildirilmiştir (Pastör Enstitüsü, Paris).

*Bacillus sphaericus* 1593-4 (RB-80), liyofilize referans preparatı, insektisidal aktivitesi Referans Laboratuvarı tarafından *Culex pipiens* için 1000 ITU/mg olarak verilmiştir (Pastör Enstitüsü, Paris).

Bactimos'un ticari, nemlenebilir toz preparatı (*Bacillus thuringiensis* Berliner serotip H-14), insektisidal aktivitesi *Aedes aegypti* için 6000 ITU/mg'dır. (Biochem Ltd. Fransa).

Bactimos'un ticari granül preparatı (*Bacillus thuringiensis* Berliner serotip H-14), insektisidal aktivitesi 175 ITU/mg'dır (Biochem Ltd. Belçika).

Teknar'ın ticari, süspansiyon preparatı, (*Bacillus thuringiensis* serotip H-14), 1.09 - 0.05 gr/ml (18 °C) yoğunlukta olup, insektisidal aktivitesi *Aedes aegypti* için 1500 ITU/mg'dır (Sandoz Ltd. İsviçre).

Bu formülasyonların stok solüsyonları, Dünya Sağlık örgütü tarafından tavsiye edildiği ve aşağıda kısaca tarif edildiği şekilde hazırlanmıştır (WHO.1981). Tozlardan 50 mg tartılarak 10 ml distile su içinde 10 dakika vortex karıştırıcıda (Elektro mag Ltd. İst.) homojenize edilmiş, bu homojenattan 0.2 ml alınarak 19.8 ml saf su ile süspansiyonu yapılmış ve bu şekilde 50 ve 100 mg/lt'lik stok solüsyonlar hazırlanmıştır.

b- Değişik orjinli larvisidal suşlar:

*Bacillus sphaericus* kültürleri Dr. Davidson (Arizona state University, US), *Bacillus thuringiensis* kültürleri ise Dr. Ohba'den (Kyushu University, Japon) tarafından temin edilmiştir.

<i>B. sphaericus</i> strain	1593,	Orjin :	Hindistan
" "	" 2297,	Orjin :	Sri Lanka
" "	" 2362,	Orjin :	Nijerya
<i>B. thuringiensis</i>	73-E-10- 2	(Serotip 10)	
" "	74-E-37-14	(Serotip 10)	
" "	73-E-10-16	(Serotip 16)	

Bu kültürlerin stoklarını hazırlamak üzere suşlar önce sıvı besiyerlerinde üretilmişlerdir. *Bacillus thuringiensis*'in kültür şeklinde olan izolatlarını üretmek için

et suyu sıvı besiyeri (2) *Bacillus sphaericus*'un kültür şeklinde olan izolatlarını üretmek için NSYM (3) sıvı besiyeri, üretici firmanın tavsiyesi doğrultusunda hazırlanmıştır (Difco lab. USA).

Denemelerde larvisidal ajan olarak bu izolatların yukardaki sıvı kültürlerde olduğu gibi veya süzildükten sonra elde edilen bakteriler (sediment kullanılmıştır. Bakterilerin süzme işleminde steril membran filtreler (Sartorius, 0.45  $\mu$ m porlar) kullanılmıştır. Elde edilen sedimente orijinal besiyeri hacmine eşit miktarda steril saf su ilave edilerek süspansiyon yapılmış, daha sonra süspansiyondaki bakteriler sayılmıştır (4). Bakteri sayıları bu şekilde saptanan kültürler ve sedimentlerden mililitrede  $10^5$ ,  $10^6$  ve  $10^7$  *B.sphaericus* ve *B.thuringiensis* hücreleri içerecek şekilde seyreltilerek stoklar hazırlanmıştır.

2- Bioassay işlemleri (insektaryum, oda ve açık arazide):

*B.thuringiensis* ve *B.sphaericus*'un referans preparatları ile Teknar süspansiyonu, Bactimos nemlenebilir tozu ve Bactimos granül'ünün 50 mg/lt'deki stok solüsyonları, sıcaklık kontrollü odada (insektaryum, 29 – 2 C ve 26 – 1 C), sıcaklık kontrolsüz odada (min.11 – max.15 C) ve 100 mg/mg/lt'lik solüsyonları da arazi denemelerinde kullanılmıştır.

Ticari ürünler ve standart preparat stoklarından hazırlanan 0.01 – 0.04 ppm dozundaki solüsyonlar ve diğer araştırmacılar tarafından temin edilen izolatların üretimi ile elde edilen kültür ve sedimentlerin 6.6 – 66 x 10 canlı hücre/ml dozları insektaryum ve oda da yapılan testlerde *Cx. pipiens* larvalarına karşı denenmiştir. Denemeler için 5 x 7 x 10 cm. boyutlarında plastik kapların (S.S.Y.B. Teknik Plastik, ist.) içerisine 150 ml dinlendirilmiş musluk suyu ile beraber 25 adet erken 4. gömlek *Cx. pipiens* larvası bırakılmıştır. Araştırmacılar tarafından 150 ml'ye 25 larvanın uygunluğu belirtilmektedir (5).

Arazi denemelerinde; ise ticari ürünler ve standart preparat stoklarından hazırlanan 1.66 – 16.6 ppm dozundaki solüsyonlar *Cx. pipiens* larvalarına denenmiştir. Yabancı izolatların kültür ve sedimentlerinden hazırlanan stok solüsyonlardan arazi şartlarında 3.3 – 33 x 10 canlı hücre /ml (*B.th.*) ve 4.2 – 42 x 10 canlı hücre/ml (*B.sp.*) dozlarında hazırlanan solüsyonlar denenmiştir. Bu denemelerde 22 x 22 x 36 cm. boyutlarında yağ tenekeleri kullanılmıştır. Bu tenekelerin taban ve tavanları çıkartılarak uygun görülen jütlerde (su sıcaklığı min 16 C–max. 33 C) içerisinde yaklaşık 3 lt su olacak şekilde jüt çamuruna dik olarak hazırlanmıştır ve içerisinde 50 adet erken 4. gömlek *Cx. pipiens* larvası bırakılarak tülbent ile üstten kapatılmıştır.

Yukarıdaki sıcaklık kontrollü oda, sıcaklık kontrolsüz oda ve açık arazide yapılan denemelerde söz konusu larvisidal ajanların belirlenen dozlarının etkileri 24 ve 48 saat sonraki LC50 – LC90 değerleri tesbit edilerek bulunmuştur (Tablo 1,2 ve 3).

TABLO 1- Sıcaklık kontrollü odada kültür ve sedimentlerden elde edilen bakterilerin larvisidal etkinliği

Sıcaklık kont. oda (28±1°C)		LC50 (24hr-48hr)	LC90 (24hr-48hr)	Değerler
IPS-82		0.023 - 0.011	0.1 - 0.031	ppm
RB-80		0.043 - 0.031	0.23 - 0.13	ppm
KÜLTÜR	B. t. 73-E-10-16	34 - 18	240 - 96	$10^4$ canlı hücre/ml
	B. t. 73-E-10-2	50 - 26	325 - 145	"
	B. t. 74-E-37-14	92 - 42	580 - 260	"
SEDİMENT	B. t. 73-E-10-16	27 - 12	180 - 56	"
	B. t. 73-E-10-2	34 - 15	290 - 110	"
	B. t. 74-E-37-14	76 - 27	860 - 390	"
KÜLTÜR	B. s. 1593	23 - 9.8	60 - 44	"
	B. s. 2297	100 - 37	1200 - 640	"
	B. s. 2362	78 - 48	420 - 350	"
SEDİMENT	B. s. 1593	13 - 2	32 - 7.6	"
	B. s. 2297	11 - 2.6	310 - 37	"
	B. s. 2362	62 - 35	450 - 380	"
Teknar süs.		0.021 - 0.013	0.06 - 0.019	ppm
Bc. nen. tz.		0.040 - 0.0082	0.34 - 0.11	"
Bc. gr.		0.098 - 0.045	0.98 - 0.39	"

TABLO 2- Sıcaklık kontrolsüz odada kültür ve sedimentlerden elde edilen bakterilerin larvisidal etkinliği

Sıcaklık kont. oda (min11-max 15°C)	LC50 (24hr-48hr)	LC90 (24hr-48hr)	Değerler
1FS-82	0.21 - 0.082	2.3 - 0.62	ppm
RB-80	0.36 - 0.23	3.8 - 2.5	ppm
KÜLTÜR	B. t. 73-E-10-16	240 - 88	1900 - 680 x10 <sup>5</sup> canlı hücre/ml
	B. t. 73-E-10-2	615 - 280	8400 - 3000
	B. t. 74-E-37-14	2300 - 760	35x10 - 8400
SEDİMENT	B. t. 73-E-10-16	110 - 49	680 - 220
	B. t. 73-E-10-2	200 - 130	1450 - 1100
	B. t. 74-E-37-14	780 - 350	12500 - 5800
KÜLTÜR	B. s. 1593	82 - 50	600 - 350
	B. s. 2297	195 - 110	860 - 740
	B. s. 2362	260 - 135	1400 - 860
SEDİMENT	B. s. 1593	49 - 33	300 - 270
	B. s. 2297	84 - 58	500 - 420
	B. s. 2362	140 - 105	900 - 780

TABLO 3- Açık arazide standart preparatlar, kültürler ve ticari formülasyonların larvisidal etkinliği

Açık arazi oda (min16-max 33°C)	LC50 (24hr-48hr)	LC90 (24hr-48hr)	Değerler
1FS-82	0.32 - x	1.7 - x	ppm
RB-80	0.44 - x	2.2 - x	ppm
B. t. 74-E-37-14	2.3 - 0.15	46 - 1.50	x10 <sup>5</sup> canlı hücre/ml
B. t. 73-E-10-2	3.4 - 0.17	66 - 2.2	-
B. t. 74-E-10-16	4.7 - 0.18	86 - 2.8	-
B. s. 1593	1.15 - x	15 - x	x10 <sup>6</sup> -
B. s. 2297	1.35 - 0.36	16.5 - 2.8	-
B. s. 2362	1.8 - 0.4	33 - 3.4	-
teknar sus.	0.7 - 0.52	4.4 - 2.5	ppm
Bc.nem.tz	1 - 0.84	12.5 - 6.8	-
Bc.gr.	8 - 1.2	225 - 10	-

Çalışmanın ikinci aşamasında kültür ortamlarının hazırlanmasında protein ve karbonhidrat kaynakları olarak çeşitli endüstriyel ve zirai (yan) ürünler değişik yöntemlerle hazırlanarak ayrı ayrı kullanılmıştır.

1. Endüstriyel yan ürün kullanımı: Melas karbonhidrat kaynağı olmasının yanısıra azot, inorganik bileşikler ve vitaminleride içerdiğinden ucuz ve iyi bir besiyeridir. Bor şeker fabrikasından temin ettiğimiz melasın % 10'luk stokundan 1/5, 1/10, 1/20 oranlarında seyreltme yapılmış, her seyreltmenin pH'sı 7.2 ve ayarlanmıştır. Seyreltmelerin her birine % 85 oranlarında NaCl ilave edilmiştir.

2. Zirai ürün kullanımı: Soya fasülyesi içerdiği protein, amino asitler ve diğer maddeler bakımından mikroorganizmaların üretilmesi için iyi bir kaynak olması nedeniyle bu çalışmada kullanılmıştır:

a- İnfüzyon şeklinde hazırlanan besiyeri (6).

b- Hazmedilerek (parçalanarak) hazırlanan besiyeri (6).

3. Zirai yan ürün kullanımı: Kültür ortamlarında karbon kaynağı olarak aşağıdaki yöntemlerle delignifiye edilmiş mısır koçanı ilave edilmiştir. Lignini uzaklaştırmak için iki delignifikasyon işlemi yapılmıştır:

a- Seyreltik alkali ile delignifikasyon işlemi (7),

b- Asetik asit (parasetik asit) + % 35 H<sub>2</sub>O (1:1 v/v) (7).

Bu yöntemlerle hazırlanan mısır koçanları *B.thuringiensis* ve *B.sphaericus* için kullanılacak besiyerlerine % 1.3 ve 5 gr. miktarlarda ilave edilmiştir.

#### Kültür Ortamları:

Lab—lanco powder 0.1 gr, veya et suyu 0.8 gr Delignifiye mısır koçanı unu (3a, 3b) 1.3 ve 5 gr. NaCl 0.5 gr veya 0.5 ml. 100 ml distile su içinde *B.thuringiensis* ve *B.sphaericus* için hazırlanmıştır.

Bu belirlenen oranlarda hazırlanan sıvı besiyerleri temiz 250 ml'lik erlenmayer içerisinde tamamı 100 ml olacak şekilde hazırlanmıştır. Otoklavda 125 C'de 15 dakika steril edilip, sıvı besi yerlerine aşılari yapıldıktan sonra 30 ± 1 C'de 150 rpm'de 2 gün inkübe edilmiştir. Sıvı besi ortamlarında bu şekilde hazırlanan kültürler 2000 rpm'de santüfuj edilerek bakteri hücreleri elde edildikten sonra % 10'luk Skim Milk (Difco) ile süspanse edilip -40 C'de 1 gece bekletildikten sonra liyofilize edilmiştir.

Liyofilize ettiğimiz bu tozların (IPS-82 ve RB-80 referans standartı, tarafımızdan izole edilen U-1-23 ve U-2-28 no.lu *Bacillus* suşları) stok solüsyonları Dünya Sağlık örgütü tarafından tavsiye edildiği şekilde hazırlanmıştır (8). Liyofilize tozlardan stokların hazırlanışı daha önce açıklandığı gibi yapılmıştır. Denemeler için 5 x 7 x 10 cm. boyutlarında plastik kapların içerisine dinlendirilmiş musluk suyu ile birlikte 25 adet erken 4. gömlek Cx. pipiens larvası bırakılmış ve stok solüsyonlardan 0.01 - 0.5 ppm dozlarında denenmiştir.

Çalışmamızda, bütün tekraralarda ölen larvaların sayısı test başlangıcından 24 ve 48 saat sonra canlı larvaların sayısı esas alınarak kaydedilmiştir.

Uygulanan her doz için tekrarlarla ölen larvaların ortalaması alınarak her doz için ayrı ayrı ölüm yüzdeleri hesaplanmıştır. Probit ölüm (%) birimlerini Y eksenine, uygulanan dozları (ppm) X eksenine yerleştirdikten sonra çizilen regresyon hattı kullanılarak 24 ve 48 saat sonraki LC50 – LC90 değerleri belirlenmiştir (9).

### SONUÇ ve TARTIŞMA

Çalışmanın ilk aşamasında *Bacillus thuringiensis* ve *Bacillus sphaericus* suşlarının değişik formülasyonlarının sıcaklık kontrollü oda (26 + 1 C), ısı kontrolsüz oda (min 11– max 15 C) ve açık arazide değişen su sıcaklıklarında (min.16 – max 33 C) erken 4. gömlek *Culex pipiens* larvalarına karşı aktivite testleri yapıldı.

Laboratuvarında (29 + 2 C) *Bacillus thuringiensis* (H–14)'in standart formülasyonlarından IPS–82'nin aktivitesinin yüksek olduğu saptandı. *Bacillus thuringiensis*'in üç izolatının sıcaklık kontrollü odada ve ısı kontrolsüz odada kültürleri ve sedimentleri ile yapılan çalışmada *Bacillus thuringiensis* 73 – E – 10 – 16 izolatının aktivitesinin yüksek olduğu, *Bacillus sphaericus*'un üç izolatının sıcaklık kontrollü odada ve ısı kontrolsüz odada kültürleri ve sedimentleri ile yapılan çalışmada *Bacillus sphaericus* 1593 izolatının aktivitesinin yüksek olduğu ve her iki *Bacillus* türünde de *Bacillus sphaericus*'un aktivitesinin yüksek olduğu saptandı. Sıcaklık kontrollü odada ve sıcaklık kontrolsüz odada *Bacillus thuringiensis* (H – 14)'ün ticari formülasyonlarından tek nar süspansiyonunun aktivitesinin yüksek olduğu saptandı.

Açık arazide *Bacillus thuringiensis* H – 14 (IPS 82) standart formülasyonu, *B.thuringiensis* 74 – E – 37 – 14 izolatının ve Tek nar süspansiyonunun ticari tipinin aktivitesinin yüksek olduğu saptandı.

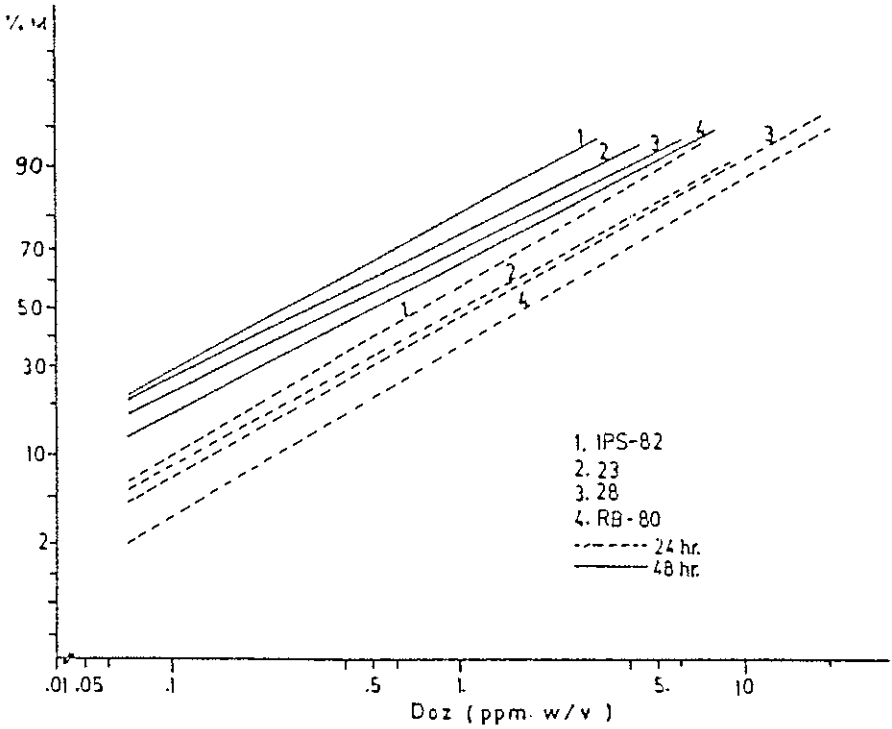
İkinci aşamadaki sonuçlar Tablo 4 ve Şekil 1'de gösterilmiştir. *Bacillus thuringiensis* (IPS – 82), *Bacillus sphaericus* (RB – 80) ve bizim izole ettiğimiz U – 1 – 23 ve U – 2 – 28 nolu *Bacillus* suşları 5 (beş) farklı fermantasyon ortamında üretilerek larvisidal aktiviteleri saptanmıştır. Melas, hazmedilerek ve infüzyon şeklinde hazırlanan soya fasülyesinin 1/5 seyreltisindeki ve mısır koçanının delignifiye edilerek (asetik asit, NaOH) 5 gr/100 ml oranına göre hazırlanan sıvı besiyerlerinin diğerlerden daha uygun olduğu görülmüş ve sonuçlar bu yönde sunulmuştur (diğer besi yerlerinden elde edilen probit analiz grafikleri verilmemiştir). Hazmedilerek hazırlanan soya sıvı besiyerinde üretilen *Bacillus* suşlarının larvisidal aktivitesine baktığımızda 24 ve 48 saat sonraki LC50 – LC90 değerlerinin diğer sıvı besiyerlerindekienden önemli ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur.

*Bacillus* suşlarının larvisidal aktivitesi (An.sacharovi)

An sacharovi için *Bacillus thuringiensis* (IPS–82), *Bacillus sphaericus* (RB–80) ve bizim izole ettiğimiz U–1–23 ve U–2–28 nolu *Bacillus* suşları soya fasülyesinden parçalanarak hazırlanan 1/5 seyreltisinde üretilerek larvisidal aktiviteleri

TABLO 4- Besiyerlerinde üretilen bakterilerin erken 4. gömlek Culex pipiens larvalarına karşı belirlenen (ppm)LC50--LC90 aktivite değerleri

		LC50 (24hr-48hr)	LC90 (24hr-48hr)
SOYA (Hızmodürümü)	IPS-82	0.72 - 0.25	5.2 - 2
	23	1 - 0.3	8.5 - 2.9
	28	1.1 - 0.39	9.2 - 3.9
	RB-80	1.7 - 0.5	12 - 4.5
SOYA (Infusyon)	IPS-82	1.4 - 0.36	14 - 3.4
	23	2 - 0.4	28 - 3.8
	28	2.6 - 0.54	40 - 5.20
	RB-80	3.5 - 0.7	47 - 6.4
MELAS	IPS-82	3.2 - 0.8	37 - 9.2
	23	4.2 - 1.3	60 - 16
	28	8 - 2	100 - 23
	RB-80	19 - 4.2	300 - 60
MISIR KOCANI (A. asit)	IPS-82	45 - 6	2900 - 180
	23	90 - 8.6	6200 - 330
	28	Mortalite-11 yok	Mortalite-560 yok
	RB-80	Mortalite-60 yok	Mortalite-5250 yok
MISIR KOCANI (NaOH)	IPS-82	80 - 8.5	4200 - 240
	23	Mortalite-13 yok	Mortalite-520 yok
	28	Mortalite-20 yok	Mortalite-940 yok
	RB-80	Mortalite-100 yok	Mortalite-6800 yok



ŞEKİL 1: Soya fasülyesinden hazmedilerek hazırlanan besiyerinde üretilen bakterilerin erken 4.gömlek *Culex pipiens* larvalarına karşı etkinliği

saptanmıştır. Regresyon hatlarından 24 ve 48 saat sonraki LC50 – LC90 aktiveleri (ppm) 24 saat için 1.0 – 9.0, 1–3, 1–6, 2–3 ve 48 saat için 0.4–3.2, 0.51–4.3, 0.6–6.0, 0.7–7.6 olarak bulunmuştur.

Melas hazmedilerek ve infüzyon şeklinde hazırlanan soya, asetik asit ve NaOH ile delignifiye edilerek hazırlanan mısır koçanı ilave edilerek yapılan sıvı besiyerinde üretilen *Bacillus* suşlarının probit sonuçlarına baktığımızda ise aktivite değerlerinin yükseklik bakımından IPS-82, U-1-23, U-2-28 ve RB-80 olarak sıralandığı görülmektedir (Şekil 1). Infüzyon şeklinde hazırlanan soya sıvı besiyerinde üretilen *Bacillus* suşlarının larvisidal aktivitesi ikinci sırada etkinliğini göstermiştir.

Benzer bir çalışmada, soya fasülyesinin hazmedilerek ve infüzyon şeklinde hazırlandığı sıvı besiyerleri karşılaştırılmış *S.aureus*,  $\alpha$ -hemolitik streptokok, *H.parahaemolyticus*, *E.coli* ve gram pozitif çomakların hazmedilerek hazırlanan



soya kültür ortamında çok iyi üreme gösterdikleri tesbit edilmiştir (10). Melasla hazırladığımız sıvı besiyerinde üretilen *Bacillus* suşlarının larvisidal aktivite değerleri, mısır koçanı delignifiye edilerek (asetik asit, NaOH) hazırladığımız sıvı besiyerindeki suşların larvisidal aktivite değerinden yüksek olduğu diğer yandan soyanın hazmedilerek ve infüzyon şeklinde hazırlanan sıvı besiyerindeki suşların larvisidal aktivite değerinden düşük olduğu bulunmuştur (Tablo 4).

Mısır koçanları delignifiye edilerek (Asetik asit, NaOH) un haline getirilmiş; et suyu sıvı besiyeri (2) ve Myers ve Yousten 1978'in (3) sıvı besiyerleri modifiye şekilde ilave edilerek sıvı kültür ortamları hazırlanmıştır. Hazırlanan bu sıvı kültür ortamlarındaki aktivitenin, asetik asit ile delignifiye edilmiş mısır koçanı ilaveli sıvı besiyerinde üretilen *Bacillus* suşlarının larvisidal aktivitelerinden yüksek olduğu LC50 ve LC90 değerlerinden tesbit edilmiştir (Tablo 4).

Mısır koçanının delignifiye edilerek (Asetik asit, NaOH) hazırlanan sıvı besiyerinde üretilen *Bacillus* suşlarının 24 saat sonraki LC50 ve LC90 değerlerine baktığımızda, U-1-23, U-2-28 ve RB-80 suşlarına ait hiç bir larvisidal etkiye rastlanmamıştır (Tablo 4). Bu *Bacillus* suşlarının söz konusu sıvı besiyerinde yeterli toksin üretmek için gerekli besinsel indüksiyonu bulamadıkları sonucuna varılmıştır.

Benzer bir çalışmada asetik asit ve NaOH ile delignifiye edilmiş mısır koçanından hazırlanan kültür ortamında *Rhizopus oryzae* OM 11 için üreme ve enzim aktivitesi araştırılmış asetik asit ile delignifiye edilen mısır koçanından hazırlanan kültür ortamındaki enzim aktivitesinin yüksek olduğu bulunmuştur (11).

Gelişmekte olan ülkelerin *Bacillus thuringiensis* üretiminde ucuz kaynaklar olarak sınıflardan (Hindistan cevizi sütü, kaba şeker, kesilmiş sütün suyu) bitki ürünlerinden (baklagiller ve diğer tohumlular, soya fasüyesi, tatlı patates ve mısır koçanı) hayvan ürünlerinden (Balık unu), memeli ürünlerinden (Kan) yararlanabilecekleri (1); ayrıca, soya fasüyesinin protein, karbonhidrat, yağ, lif ve kül bakımından mısır koçanından zengin olduğu bildirilmektedir (12). Bu besin kaynaklarından faydalanılarak ticari olarak üretilen *Bacillus thuringiensis* H-14 Afrikanın yukarı kesiminde *Onchocerciasis* kontrol programında *simulium* larvasına karşı kullanılmış ve *Simulium damnosum*'a karşı etkisi saptanmıştır (13).

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre izole ettiğimiz U-1-23 ve U-20-28 nolu *Bacillus* suşlarının IPS-82 referans preparatına eşit larvisidal etkiye sahip olduğu tesbit edilmiştir. Parçalanmış soya fasüyesi sıvı besiyerindeki larvisidal aktivitenin diğer sıvı besiyerlerine göre yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir. Mısır koçanının asetik asit ve NaOH ile delignifiye edilmesiyle hazırlanan sıvı besiyerlerinin en düşük larvisidal aktivite gösterdiği bulunmuştur. Ülkemizde özellikle Çukurova bölgesinde soya üretiminin fazla olmasından dolayı ucuz bir besin kaynağı olma özelliğini taşımaktadır. Soya içerdiği protein, amino asitler ve diğer maddeler bakımından diğer sıvı besiyerlerinden daha zengin olması bakımından *Bacillus* suşlarının üretiminde iyi bir kaynak olacağı kanısına varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. WHO, 1982, UNDP/World Bank/WHO, Guidelines for Production of *Bacillus thuringiensis* H-14. 1982.
2. Şen E. Production of toxic antities of *Bacillus thuringiensis* in a new fermentation Medium. Master tezi ODTÜ Fen Fakültesi Biyo.Böl.Ankara, 1984.
3. Myers P., ve Yousten A., Toxic activity of *Bacillus sphaericus* SSII-1 for mosquito larvae infects immun 19: 1047-1053, 1978.
4. Folds J.D. Laboratory procedures in clinical immunology pp:196, 1983.
5. Lee H.L. and Cheong W.H. Laboratory evaluation of the potential officacy of *Bacillus thuringiensis israelensis* for the control mosquitoes in Malaysia. 1985.
6. Özek, Ö. Şahin V. Parkreasla hazmolunmuş sığır kanı ile hazırlanan besiyerleri hakkında, *Microbial Der.* 3:215-1950.
7. Han, Y.W. and Callihan, C.D. Cellulose fermentation: effect of substrate pretreatment on microbial growth. *Appl. Microbiol.* 27, 159-165, 1974.
8. WHO, TDR/VEc-SWG (5) 81-3. 1981,
9. Finney D.J., 1971. Probit analysis. A statistical treatment of the sigmoid respors curve. Cambridge University Press. 1971.
10. Çetin E.T., Büget, N.Otük G., Soya fasilyesi küspesinden hazırlanan besiyerleri. *Kükem dergisi* 2 (1). 1979.
11. Sağlam N. Fungus kökenli glukoz izomeraz enzimi üzerinde çalışmalar. Master tezi. Hacettepe Fen Fak. Biyoloji Böl. Ankara. 1982.
12. Archer Daniels Midland Co., yayınları, Illinois., Data on a typical lot corn steep ligüor (condensed fermented cornextractives) from corn Refiners Association, Inc. Washington, D.C.).
13. Lacey L.A., Escaffre H., Philippon B., Seketel A., and Guillet P. Large river treatment with *Bacillus thuringiensis* (H-14) for the control of *Simulium domnosum* s.l. in the Onchocerciasis control programy. *Tropenmed. Parasitol.* 33: 97-101. 1982.

# MAKSİLLER SINÜZİTLİ ÇOCUKLARIN BURUN VE BOĞAZ KÜLTÜRLERİNDE ÜRETİLEN BAKTERİLER VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

Cengiz YAKINCI \*

Bengül DURMAZ \*\*

Rıza DURMAZ \*\*\*

## ÖZET

Bu çalışma Waters pozisyonunda paranasal sinüs grafisiyle maksiller sinüzit tanısı konulan 100 çocuk üzerinde yapıldı. Hastalardan aynı anda burun ve boğaz kültürü yapıldı. Üretilen bakterilerin disk difüzyon yöntemiyle antibiyotiklere duyarlılıkları saptandı.

Hastalardan en fazla Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae ve Beta hemolitik streptococcus izole edildi. Burun ve boğaz kültürü sonuçları arasındaki korelasyonun düşük olduğu bulundu. Antibiyogram sonucunda; streptokokların genelde antibiyotiklere duyarlı oldukları, S.aureus'lara en fazla etkili antibiyotiklerin sulbaktam—ampisilin, amoksisilin—klavulonik asit, seftriakson, sefuroksim, seftizoksim ve sefotaksim olduğu saptandı.

## BACTERIA ISOLATED FROM THROAT AND NOSE CULTURES OF THE CHILDREN WITH MAXILLARY SINUSITIS AND THEIR SUSCEPTIBILITY TO ANTIBIOTICS

### SUMMARY

In this study, we performed nose and throat cultures from 100 children diagnosed maxillary sinusitis radiologically. Antibiotic sensitivity of the isolated bacteria was determined by disc diffusion method. S.aureus, S. pneumoniae, and Beta hemolytic streptococcus were the mostly isolated bacteria from the cultures. There was a poor correlation between the nose

- 
- \* Y.Doç.Dr.İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Bölümü, Malatya, TÜRKİYE  
\*\* Y.Doç.Dr. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Bölümü Malatya — TÜRKİYE  
\*\*\* Doç.Dr. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Bölümü Malatya — TÜRKİYE

and the throat cultures. According to the results of antibiograms: Streptococcus strains were generally sensitive to the antibiotics, whereas it was found that sulbactam – ampicillin, amoxicillin – clavulonic acid, ceftriaxon, cefuroxim, ceftizoxim and cefotaxim were the most effective antibiotics to S.aureus strains.

## GİRİŞ

Sinüzit, paranasal sinüslerin enfeksiyöz ya da nonenfeksiyöz inflamasyonudur (1). Enfeksiyöz nedenli maksiller sinüzitlerde, etyolojik etkenin belirlenmesine yönelik çalışmalar azdır. Bunda sinüs boşluğundan örnek alınmasındaki güçlükler yanında nazal mikroorganizmalarla kontaminasyon riskinin fazla olmasının da büyük etkisi bulunmaktadır (2).

Yapılan bir araştırmada nazofarenks ve paranasal sinüs aspiratında bulunan mikroorganizmalar arasında uyum olduğu belirtilmektedir (3). Biz de bu çalışmamızda pratik olarak zor olan sinüs boşluğu kültürü yerine burun ve boğaz kültürü yapıp, üretilen mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılıklarını saptayarak antibiyotik tedavisine yardımcı olmayı amaçladık.

## MATERYAL ve METOD

Araştırma; Kasım 1990, Şubat 1991 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ile K.B.B. polikliniklerine başvuran, yakın geçmişte antibiyotik tedavisi görmemiş ve Waters pozisyonunda çekilen paranasal grafilerde tek veya iki taraflı maksiller sinüzit tesbit edilen 100 çocuk üzerinde yapıldı. Çocukların 36'sı kız, 64'ü erkek olup, yaşları 3–16 arasında dağılım göstermekteydi.

Bakteriyolojik inceleme için çocuklardan iki ayrı eküvyonla burun ve boğaz sürüntüleri alındı. Alınan örnekler Mikrobiyoloji laboratuvarında % 5 koyun kanlı besiyerlerine ekilerek, aerop koşullarda inkübasyona bırakıldı. Üreme olan besiyerlerindeki normal flora üyeleri ile patojen veya potansiyel patojenlerin ayırımı yapıldı. Bakterilerin tanımlanmasında koloni morfolojileri, mikroskopik görünümü, plazmayı koagüle etme özelliği, optokine duyarlılığı, üreme ihtiyaçları ve biyokimyasal testlerden yararlanıldı (4,8). Saf kültür olarak elde edilen bakterilerin antibiyotiklere duyarlılığı Kirby–Bauer disk difüzyon yöntemiyle araştırıldı (4,5).

## BULGULAR

Burun kültürlerinin; 40'ında (% 40) S.aureus, 24'ünde (% 24) S.pneumoniae, 2'sinde (% 2) Beta hemolitik streptococcus, 4'ünde (% 4) haemophilus influenzae, 6'sında (% 6) Enterobacter aerogenes saptandı. Boğaz kültürlerinin ise 18'inde (% 18), S.aureus, 16'sında (% 16) S.pneumoniae, 20'sinde (% 20) Beta hemolitik streptococcus olduğu bulundu. Burun ve boğaz kültürlerinin her ikisinde de aynı bakteri üreme oranı % 16 olarak kaydedildi.

Burun ve boğaz kültürlerinde üretilen mikroorganizmaların dağılımı Tablo 1'de görülmektedir.

TABLO:1- Maksiller sinüzitli çocukların burun ve boğazında üretilen bakterilerin dağılımı

Üretilen Bakteriler	Burun		Boğaz	
	Sayı	%	Sayı	%
S.aureus	32	32	14	14
S.aureus – S.pneumoniae	4	4	2	2
S.aureus – H.influenzae	2	2	–	–
S.aureus – Neisseria sp.	2	2	–	–
S.aureus – Beta hem.strep.	–	–	2	2
S.pneumoniae	20	20	14	14
S.pneumonia – Beta hem.strep.	–	–	2	2
S.pneumoniae–Neisseria sp.	4	4	–	–
Beta hemolitik strept.	2	2	16	16
H.influenzae	2	2	–	–
E.aerogenes	6	6	–	–
Normal flora	26	26	50	50
<b>TOPLAM</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Burun ve boğaz kültürlerinde yüksek oranda izole edilen S.aureus, S.pneumoniae ve Beta hemolitik streptococcus'ların antibiyotik duyarlılıkları Tablo 2'de verilmiştir.

TABLO:2- Burun ve boğaz kültürlerinden en fazla üretilen üç bakterinin antibiyotiklere duyarlılık sonuçları

Antibiyotik	ÜREYEN BAKTERİ			
	S.aureus	S.pneumoniae	Beta hem.strept.	
Penisilin G.	Duy	18	32	21
	Dir	40	14	1
Sulbaktam-	Duy	56	41	21
	Dir	2	5	1
Amoksisilin-	Duy	56	39	21
	Dir	2	7	1
Asit	Duy	56	44	22
	Dir	2	2	-
Sefradine	Duy	45	23	18
	Dir	13	23	4
Sefuroksim	Duy	56	41	21
	Dir	2	5	1
Seftizoksım	Duy	56	33	21
	Dir	2	13	1
Eritromisin	Duy	43	32	20
	Dir	15	14	2
Sefotaksim	Duy	56	42	21
	Dir	2	4	1
Ampisilin	Duy	7	34	20
	Dir	51	12	2

DUY: Duyarlı veya az duyarlı

DİR: Dirençli

Klinik incelemelerde; maksiller sinüzitli çocukların % 75'inde baş ağrısı, % 73'ünde burun akıntısı, % 46'sında burun tıkanıklığı, % 23'ünde sinobronşit, % 20'sinde tonsiller hipertrofi ve % 12'sinde göz kapaklarında şişlik saptandı (Tablo 3).

TABLO:3- Maksiller Sinüzitli Çocukların Klinik Bulguları

Klinik Bulgular	Olgu Sayısı	%
Baş ağrısı	75	75
Burun Akıntısı	73	73
Burun Tıkanıklığı	46	46
Sino bronşit	23	23
Tonsiller hipertrofi	20	20
Göz kapaklarında şişlik	12	12

#### TARTIŞMA

Çocukluk çağıında sıklıkla görülmesine karşın etiyolojik etkenin belirlenmesi için gerekli olan örneğin alınmasındaki güçlükler nedeniyle, maksiller sinüzitler ya ampirik olarak antibiyotiklerin kullanılmasıyla (2, 9)' ya da burun-boğaz sürüntü örneklerinde üreten patojen bakterilere etkili antibiyotiklerin kullanılmasıyla tedavi edilmektedirler (3, 10),

Çalışmamızda maksiller sinüzit tanısı konulan hastaların burun ve boğaz kültürü yapılarak, izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre tedavi yapıldı.

İzolasyon çalışmalarında burun ve boğaz kültürü birlikte değerlendirildiğinde hastaların büyük bir kısmında *S.aureus*, *S.pneumoniae* ve Beta hemolitik streptococcus saptandı. Ayrıca düşük oranda *H.influenzae*, *Neisseria sp.*, *E.aerogenes* bulundu (Tablo 1). Bu mikroorganizmaların akut ve kronik sinüzit oluşturabildikleri, çocuklarda en fazla *Branhamella catarrhalis*, *H.influenzae* ve *S.pneumoniae*'nin izole edildiği belirtilmektedir (2, 9, 11).

Yüz hasta üzerinde yapılan bir çalışmada maksiller sinüzitlerin burun kültüründe en fazla *S.epidermidis* (82'sinde) izole edilmiş bunu sırasıyla *S.aureus* (26'sında) *E.coli* (10'unda) *Corynebacterium* (9'unda), *S.pneumoniae* (5'inde), Beta hemolitik streptococcus (3'ünde), *H.influenzae* (3'ünde), Alfa hemolitik streptococcus (2'sinde) ve birer suşla *Proteus*, *Neisseria* ve *Klebsiella*'nin izlediği saptanmıştır (10). Çalışmamızda da ilk sırayı *Staphylococcus*'ların aldığı ve bunu *S.pneumoniae*'nin izlediği, diğer bakterilerin bulunma oranının araştırmadakine yakın olduğu görülmektedir.

Araştırmamızda burun ve boğaz kültürlerinin her ikisinde de aynı bakteriyel üreme oranı % 16 olarak bulundu. Buradan hareketle maksiller sinüzitle burun ve boğaz kültürleri arasındaki korelasyonun az olduğunu söyleyebiliriz. Bu bulgumuz literatürle de uygunluk göstermektedir (10).

Bakteriler, kendilerine karşı kullanılan antibiyotiklere çeşitli mekanizmalarla hızla direnç kazanmaktadır (12). Bu nedenle enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde başarılı olabilmek, etkili antibiyotiklerin kullanılmasıyla mümkün olmaktadır. Yaptığımız araştırmada örneklerden en fazla izole edilen *Staphylococcus*'ların antibiyotiklere direnç oranının da yüksek olduğu bulundu. Antibiyotikler yönünden ele alındığında *S.aureus*'ların penisilin G ve ampisiline karşı genellikle dirençli oldukları, nisbetten ucuz iki antibiyotik olan eritromisin ve sefradine yaklaşık % 66 oranında üçüncü kuşak sefalosporinler, ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulonik asit'e ise yüksek oranda duyarlı oldukları bulundu. Yapılan çalışmalardan da benzer sonuçlar alınmıştır (13, 16). *S.pneumoniae* suşlarının ise penisilin G, ampisilin, eritromisin ve seftizoksime yaklaşık % 30, Sefradine % 50 oranında dirençli, diğer antibiyotiklere ise yüksek oranda duyarlı oldukları kaydedildi. Beta hemolitik streptokokların bütün antibiyotiklere duyarlılık oranının fazla olduğu, penisilin hali etkin bir antibiyotik olarak devam ettiği görüldü. Birçok araştırmacı tarafından da penisilin bu bakteriye etkinliği vurgulanmıştır (17, 22).

Çalışmamızda maksiller sinüzitli çocuklarda en sık görülen semptomlar; baş ağrısı, burun akıntısı ve burun tıkanıklığıdır. Bu bulgular klasik sinüzit semptom ve bulgularına uygunluk göstermektedir (23, 25).

Sonuç olarak: Maksiller sinüzitli çocukların burun ve boğaz kültürlerinde üretilen bakteriler arasında korelasyonun az olduğu, olguların büyük bir kısmında *S.aureus*, *S.pneumoniae*, ve Beta hemolitik streptococcus izole edildiği, üretilen bakterilerin invitro antibiyotik duyarlılığı literatüre uygun olduğu saptandı.

#### KAYNAKLAR

- 1- Şanlı A, Almaç A ve Müderris S: Kronik maksiller sinüzitte kültür ve antibiyogram sonuçları. Türk Oto-Rino-Larengoloji Derneği XVII. Milli kongresi yayınları. 880 - 886, Adana 1983.
- 2- Büyükgebiz B, Büyükgebiz A, Kanra G. ve Kınık E: Akut maksiller sinüzit tedavisinde spiramisin. Mikrobiyoloji Bül, 21:181-184; 1987.
- 3- Axelsson A and Brorson J E: The correlation between bacteriologic findings in the nose and maxillary sinusitis. Laryngoscope 83:2003-2011, 1973.
- 4- Baron E J, Finegold S M: Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology. 8 th ed. St Lois, The C.V. Mosby Company 1990.



- 5- Çetin E T, Töreci K. ve Anđ Ö: Genel ve pratik Mikrobiyoloji. 3. baskı. İstanbul Sermet Matbaası 1973.
- 6- Jokluk W K, Willet H P, Amos D B and Wilfert C.M: Zinsser Microbiology. Prentice—Hall International Inc: p.361—363. 1988.
- 7- Koneman E W, Allen S D, Dowel V R and Somers H M: Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 2— nd ed. Philadelphia, J.B. Lippincott company, p. 257—299, 1983.
- 8- Berkman E: Boğaz kültürlerinin değerlendirilmesi Mikrobiyoloji Bült 19: 172—174, 1985.
- 9- Büyükgebiz A, Kınık E: Akut maksiller sinuzit tedavisinde cefaclor. Mikrobiyoloji Bült. 24: 379—382, 1990.
- 10- Cengiz A T, Kıyan M, Dikmen M ve Çiftcioğlu N: Maksiller sinuzitli olguların boğaz ve burun kültürlerinde üretilen mikroorganizmalar ve serum anti—streptolysin—0 titreleri. Türk Mikrobiyol. Cem. Derg, 17: 180—192, 1987.
- 11- Wallach J: Interpretation of Diagnostic Tests. Little, Brown and Company Boston—Toronto, 1986.
- 12- Yakıncı C: Sefalosporinler ve pediatriye kullanımları. Türkiye Klinikleri 8 (4): 286—290, 1988.
- 13- Coşkun D, Çokça F, Tural D ve Altay G: Koagülaz pozitif ve negatif stafilokokların penisilin, oksasilin, linkomisin ve vankomisine duyarlılıkları. Ankem Derg, 2: 113, 1988.
- 14- Ayaşlıoğlu E, Arman D, Balık İ ve Altay G: Koagulaz negatif ve pozitif stafilokokların ampisilin, penisilin, ampisilin—sulbaktan ve amoksisilin—klavulanat'a duyarlılıkları. Ankem Derg, 2: 111, 1988.
- 15- Ertuđrul N, Başkaya İ, Tural D ve Altay G: Stafilokok suşlarının penisilin, oksasilin, vankomisin ve ampisilin—sulbaktam'a duyarlılıkları. Ankem Derg, 2:108, 1988.
- 16- Çetin E T, Gürler N, Sarpel C ve Töreci K: Muayene maddelerinden izole edilen S.aureus suşlarının kemoterapötiklere duyarlılığı. Ankem Derg, 2:105,1988.
- 17- Berkiten R, Ağaçfıdan A ve Mustafa J M: Boğaz salgılarından izole edilen Beta hemolitik streptokoklar ve kemoterapötiklere duyarlılığı. Ankem Derg, 3:564—568, 1989.
- 18- Cengiz A T, Kılıç H, Anter M: Akut ve kronik üst solunum yolu infeksiyonlarında boğaz ve burun kültürlerinden üretilen etken bakteriler ve bunların antibiyotiklere duyarlılıkları. İnfeksiyon Derg. 2(3): 361, 1988.
- 19- Kiraz N, Akşit F ve Koçođlu T: Boğaz sürüntülerinden izole edilen Grup A streptokokların antibiyotik duyarlılık sonuçları. Mikrobiyoloji Bült, 24:237—240, 1990.
- 20- Haşçelik G, Berkman E: Boğaz kültürlerinde bacitrasine dirençli beta hemolitik streptokok görülme sıklığı ve invitro antibiyotik duyarlılıkları. Mikrobiyoloji Bült, 23: 312—317, 1989.

- 21- Özenci H, Tan G, Özsan M, Yavuzdemir S: Boğaz—burun kültürlerinden izole edilen beta hemolitik streptokoklar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. Mikrobiyoloji Bült, 23: 336—341, 1989.
- 22- Cengiz A T, Kıyan M, Çiftcioğlu N:A grubu beta hemolitik streptokokların antibiyotiklere duyarlılığı. Mikrobiyoloji Bült, 23: 163—173, 1989.
- 23- Esmer N, Gerçeker M ve Özgirgin N: Sinüzitler ve tedavileri. Türkiye Klinikleri, 4 (2): 153—160, 1984.
- 24- Wald R E, Pang D, Milmoë G J and Schramm V L: Sinusitis and Its complication in the pediatric patients. Pediatric Clinics of North America, 28 (4): 777—796, 1981.
- 25- Özeri C. Ünver Ş, Samim E ve Dere H: Çocuk sinüzitleri. Türk ORL Arşivi, 27: 228—229 1989.

**ÇOCUKLUK ÇAĞI YAYGIN İMPETİGO OLGULARINDA  
ETKEN BAKTERİLER VE TEDAVİDE BENZATİN  
PENİSİLİN G, ERİTROMİSİN VE SEFUROKSİM  
AKSETİL ETKİNLİĞİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

Cengiz YAKINCI \*

Atila ÖZCAN \*\*

**ÖZET**

Yaygın, büllöz olmayan impetigolu 40 çocuk hastada etken bakteriler ve tedavide benzatin penisilin G, eritromisin ve sefuroksim aksetil'in etkinliği araştırıldı. Hastaların deri lezyonlarından yapılan kültürlerin 28'inde (% 70) A grubu beta hemolitik streptokok (ABHS), 8'inde (% 20) Stafilokok aureus, 2'sinde (% 5) ABHS ve S.aureus birlikte üretildi. İki hastada ise (% 5) üreme olmadı.

Duyarlılık testlerindeki durumları göz önüne alınarak 16 hastaya tek doz intramusküler benzatin penisilin G, 16 hastaya oral eritromisin ve 8 hastaya da oral sefuroksim aksetil ile 10 günlük tedavi uygulandı.

Yalnız ABHS üretilen vakalarda benzatin penisilin G ve eritromisinle % 100, S. aureus üretilen vakalarda sefuroksimle % 87.5; S. aureus ile birlikte ABHS üretilen 2 olgunun 1'inde eritromisinle başarılı sonuç alındı.

**ETIOLOGIC AGENTS OF SEVERE IMPETIGO IN CHILDREN  
AND COMPARISON OF EFFECTIVENESS OF BENZATHIN  
PENICILLIN G, ERYTHROMYCIN AND CEFUROXIME  
AXETIL**

**SUMMARY**

The effects of benzathin penicillin G, erythromycin and cefuroxime axetil were compared in 40 children. With severe impetigo. Group A beta hemolytic streptococcus was isolated from 28 patients ( % 70), and S.aureus from 8 (% 20). 2 (% 5) cultures showed S.aureus and group A beta hemolytic streptococci, 2 (% 5) showed no growth.

---

\* Yrd.Doç.Dr.İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı  
Malatya-TÜRKİYE

\*\* Yrd.Doç.Dr. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim  
Dalı Malatya - TÜRKİYE

The clinical response among the benzathin penicillin G or erythromycin recipients in whom group A beta hemolytic streptococci were isolated was found marked improvement in % 100. This value for cefuroxime axetil recipients in whom S.aureus were isolated was found to be % 87.5.

We conclude that group A beta hemolytic streptococcus is the most common cause of impetigo in children in our study population. The clinical response to treatment with benzathin penicillin G and erythromycin is equally effective. Benzathin penicillin G may be preferred on a cost effectiveness and single dose usage.

## GİRİŞ

Yüzeysel pyodermi olan impetigo özellikle çocuklarda sık görülür. Enfeksiyon deride eritemli makülle başlar, kısa sürede ince duvarlı vezikül ve püstül gelişir, bunların da yırtılması sonucu yapışkan, bal renginde kabuklu tipik lezyonlar oluşur (1).

Hastalığın etkeni Streptokok ve Stafilokoklardır. İmpetigo tedavisi antibakteriyel sabunla yıkayarak kabukların uzaklaştırılması ve sistemik antibiotik kullanılması şeklinde özetlenebilir (1, 2). Yaygın impetigolarda lokal antibiotikler alerjik etkileri ve direnç gelişmesine neden oldukları için pek tercih edilmezler (3). Pratik tecrübelerimize göre oral antibiotik kullanımı ülkemizde genellikle düzenli yürütülmektedir. Bu nedenle çalışmamızda etken bakteriler ve duyarlılık sonuçlarını göz önüne alarak kullanım kolaylığı olan tek doz benzatin penisilin G ile on günlük oral eritromisin ve sefuroksim aksetil'in yaygın çocuk impetigolarının tedavisindeki etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız kasım 1990 – aralık 1991 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ile Deri Hastalıkları polikliniklerine başvuran ve düzenli takibe gelen kırk yaygın büllöz olmayan impetigolu hasta üzerinde yapıldı. Hastaların 13'ü kız, 27'si erkek olup, yaşları 3 ay – 16 yıl (ortalama 4.3 yıl) arasında idi. İmpetigo tanısı klinik olarak konuldu. Hastaların deri lezyonlarından alınan örneklerin kültürü ve üreyen mikroorganizmaların penisilin G, eritromisin ve sefuroksim aksetil'e karşı duyarlılıkları mikrobiyoloji laboratuvarında yapıldı. Duyarlılık sonuçları göz önüne alınarak 16 hastaya, üç yaşın altındakilere 600.000Ü, üç yaşın üzerindekiilere ise 1.200.000Ü benzatin penisilin G tek doz intramusküler yapıldı. Diğer 16 hastaya günde 40 mg/kg eritromisin dört dozda oral yoldan verildi. Geriye kalan 8 hastaya ise günde 25 mg/kg sefuroksim aksetil iki dozda oral kullanıldı. Oral antibiotik tedavisine on gün süreyle devam edildi. Ayrıca tüm hastaların lezyonlu bölgelerini günde en az bir kez klorheksidin'le yıkamaları ve kabukların böylece uzaklaştırılması önerildi. Tedavinin üçüncü ve onbirinci günü hastalar kontrole çağırıldı ve klinik durumları gözlemlendi.

**BULGULAR**

Hastaların deri lezyonlarından yapılan kültürlerin % 70'inde ABHS, % 20'sinde S.aureus, % 5'inde ABHS ve S.aureus birlikte üretildi. % 5 hastada ise üreme olmadı (Tablo 1). Antibiyotik duyarlılığı yönünden değerlendirildiğinde ABHS'lar penisilin'e % 100, eritromisin'e % 86.6, sefuroksim aksetil'e % 93.3 oranında duyarlı bulundu. S.aureus'lar ise penisilin'e dirençli, eritromisin'e % 90, sefuroksim aksetil'e de % 90 oranında duyarlı bulundu (Tablo 2).

TABLO:1— İmpetigolu çocukların yara kültürlerinden üretilen bakteriler.

Üreyen Bakteri	Hasta Sayısı	%
ABHS	28	70
S.aureus	8	20
ABHS + S.aureus	2	5
Üreme olmayan	2	5

ABHS: A grubu beta hemolitik streptokok.

TABLO:2— Yara kültürlerinde üretilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları.

Bakteri adı	Penisilin (%)	Eritromisin (%)	Sefuroksim (%)
ABHS	100	86.6	93.3
S.aureus	-	90	90

ABHS: A grubu beta hemolitik streptokok.

Antibiyotik duyarlılıkları göz önüne alınarak ABHS üretilen 14 ve ABHS ile birlikte S.aureus üretilen 2 hastaya eritromisin, ABHS üretilen 14 ve üreme olmayan 2 hastaya benzatin penisilin G, S.aureus üretilen 8 hastaya da sefuroksim aksetil tedavisi uygulandı. ABHS üretilen vakalarda BPG ve eritromisinle % 100, S.aureus üretilen vakalarda sefuroksimle % 87.5 başarı elde edildi. S.aureusla birlikte ABHS üretilen 2 vakanın 1'i eritromisin tedavisine olumlu diğeri olumsuz cevap verdi. Bakteri üretilmeyen BPG tedavisi alan 2 vakada ise tedavi başarısızdı (Tablo 3).

TABLO 3- Tedavi Sonuçları

Üretilen	Benzatin penisilin G (n=16)				Eritromisin (n=16)				Sefuroksim (n=8)			
	ABHS		Üreme Yok		ABHS		ABHS S.aureus		S.aureus			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Başarılı	14	100	-	-	14	100	1	50	7	87.5		
Başarısız	-	-	2	100	-	-	1	50	1	12.5		

## TARTIŞMA

İmpetigo tedavisi yapan tüm merkezlerin zaman zaman araştırmalar yaparak hastalarındaki yüzeysel deri enfeksiyonlarının etkenlerini, antibiyotik duyarlılıklarını ve tedavi sonuçlarını belirlemeleri önerilmektedir (4). Bu nedenle impetigo tedavisinde değişik antibiyotikler denenmektedir. Bunlar arasında sultamisin (5), dikloksasilin (6), amoksisilin + klavulanik asid (7, 8), sefalekssin ve eritromisin (9) sayılabilir. Bu antibiyotiklerin hepsi on günlük kullanım gerektirmektedir (10).

İmpetigoda etken bakteriler konusunda fikir birliği yoktur. İmpetigonun başlıca etkeni olarak bazı araştırmalarda S.aureus (10, 11), diğer bazılarında ise ABHS gösterilmektedir (2,12). İmpetigoda primer başlatıcı etkenin çoğu zaman ABHS olduğu bildirilmiştir (1). Çalışmamızda da 40 hastanın 28'inde (% 70) yalnız ABHS, 2'sinde ise (% 5) ABHS ve S.aureus birlikte üretildi. Hastaların ancak 8'inde (% 20) S.aureus üretildi. Bu bulgular impetigo olgularının ekserisinde etkenin ABHS'lar olduğunu vurgulamaktadır.

Üretilen bakterilerin antibiyotik duyarlılık testlerinde ABHS'ların penisilin G'ye % 100, eritromisin'e % 86.6 oranında duyarlı bulunması klasik bilgilerimize uyumludur (1). Antibakteriyel aktivite spektrumu geniş olan sefuroksim aksetil'e ise hem ABHS (% 93.3), hem de S.aureus (% 90) yüksek oranda duyarlı bulunmuştur.

Birke ve arkadaşları tek doz kullanım kolaylığı olan benzatin penisilin G ile streptokoksik impetigolarda % 93.1'lik başarı elde etmişlerdir (12). Baltimore'da impetigo tedavisinde eritromisin, fenoksimetil penisilin, klindamisin, sefaklor, amoksisilin + klavulanik asid'i karşılaştırdığı makalesinde benzatin penisilin G'nin tedavi edici etkisinin en iyi olduğunu belirtmektedir (2). Çalışmamızda da olgularımızın çoğunluğunu teşkil eden streptokoksik impetigolarda tek doz benzatin

penisilin G tedavisi ve eritromisin tedavisi ile % 100 başarı sağlanmıştır. Etkeni *S.aureus* olan 8 olguda ise sefuroksim aksetil ile % 87.5 oranında olumlu sonuç elde edilmiştir.

Sonuç olarak, impetigo olgularımızın ekserisinde etkenin ABHS'lar olduğu ve bunların tedavisinde daha ucuz olması ve tek doz kullanım kolaylığı nedeniyle benzatin penisilin G'nin tercih edilebileceğini söyleyebiliriz.

#### KAYNAKLAR

- 1- Esterley NB: The skin. Nelson Textbook of Pediatrics'de, Eds. Behiman RE and Vaughan VC, 13.baskı, Philadelphia WB Saunders Comp. p. 1385—1466, 1987.
- 2- Baltimore RS: Treatment of impetigo: a review. *Pediatr Infect Dis*, 4 (5): 597—601, 1985.
- 3- Saylan T: Cilt hastalıklarında antimikrobik tedavi. Antimikrobik ajanlar ve klinik kullanışları'nda, Eds. Tulunay C ve ark. Türk Farmakoloji Derneği Yayınları, Ankara, s.200—214, 1977.
- 4- Coskey RJ, Coskey CA: Diagnosis and treatment of impetigo. *J Am Acad Dermatol*, 17 (1): 62—63, 1987.
- 5- Tokuda Y, Kawashima T, Inous Y: Efficacy of sultamicillin fine granules in pyoderma particularly in impetigo contagiosa. *Jpn J Antibiot*, 41 (12): 2035—43, 1988.
- 6- Barton LL, Friedman AD, Porfilla MG: Impetigo contagiosa a comparison of erythromycin and dicloxacillin therapy. *Pediatr Dermatol*, 5 (2): 88—91, 1988.
- 7- Dagan R, Bar—David Y: Comparison of amoxicillin and clavulanic acid for the treatment of non bullous impetigo. *Am J Dis Child*, 143(8): 916—918, 1985.
- 8- Fleisher GR, Wilmott CM, Campos JM: Amoxicillin combined with clavulanic acid for the treatment of soft tissue infections in children. *Antimicrob Agents Chemother*, 24(5): 679—681, 1983.
- 9- Arata J, Nohara N, Suwaki M, et al: Double blind comparison of cefadroxiy ahr cewpayexin and cephalixin granules in the treatment of impetigo. *Jpn J Antibiot*, 36 (6): 1443—1460, 1983.
- 10- Barton LL, Friedman AD: Impetigo: a reassessment of etiology and therapy. *Pediatr Dermatol*, 4 (3): 185—188, 1987.
- 11- Blumer JL, O'Brien CA, Lemon E, Capretta TM: Skin and soft tissue infections: pharmacologic approaches. *Pediatr Infect Dis*, 4 (3): 336—341, 1985.
- 12- Birke E, Sepulveda M: Impetigo in children: etiology and response to treatment. *Rev Child Pediatr*, 60 (3): 166—168, 1989.





# TOKSOPLAZMOZİSLİ KADINLARDA SERUM IMMUNOGLOBULİN DÜZEYLERİ

Nedim SULTAN \*

Sevgi TÜRET \*

Merih BAYRAM \*\*

## ÖZET

Toksoplazma antikoru saptanan 123 gebe kadının serum immunoglobulin düzeyleri Radyal İmmunodifüzyon Yöntemiyle ölçüldü. Toksoplazmozisli kadınlarda IgG ve IgM düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeylerde yüksek bulunurken, IgA düzeylerindeki artış önemsiz bulundu. Toksoplazmozisli gebe kadınlarda IgA düzeylerinin gebe olmayanlara oranla düşük kaldığı saptandı.

## SERUM IMMUNOGLOBULIN LEVELS IN WOMEN WITH TOXOPLASMOSIS

### SUMMARY

Serum immunoglobulin levels of women with toxoplasmosis have been measured by Radial Immunodiffusion Technic. The mean levels of the IgG and IgM in the patients were found higher than the control group. The rising of IgA levels in patients according to the control group were not found significant. And IgA levels were found lower in infected pregnant women compared to the infected but non pregnant women.

### GİRİŞ

Toksoplazmozis, genellikle belirtisiz geçirilen bir enfeksiyondur. Ancak direnci kırılan kişilerde reaktifte olabilmekte, transplantasyon ameliyatlarında ve diğer tedavi amaçlı immunsupresyon uygulamalarında önemli sorunlar yaratmaktadır. Ayrıca konjenital toksoplazmozise de neden olması bu enfeksiyonun önemini sürdürmesine neden olmaktadır (1, 2).

İmmunoglobulinler, enfeksiyonlara karşı korumada ve enfeksiyonu kontrol altına almada önemli rol oynayan, hümmoral yanıtın temel birimleridir (3, 4). Nonspesifik immunoglobulinlerin toksoplazmozisli kadınlardaki düzeylerini belirlemek ve kontrol grubundaki durum ile karşılaştırmak amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

---

\* Gazi Üniv.Tıp Fak.Mikrobiyoloji ABD Dr. Ankara—TÜRKİYE

\* Gazi Üniv.Tıp Fak.Mikrobiyoloji ABD Doç.Dr. Ankara—TÜRKİYE

\*\* Gazi Üniv.Tıp Fak.Kadın Doğ.ve Hast. ABD Uzmanı Dr. Ankara—TÜR.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda, G.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Toxoplazma antikoru araştırılması için gönderilen 1/64 ve daha üst sulandırımarda antikor saptanan, yaşları 15-39 arasında değişen 123 kadının serumunda IgG, IgA ve IgM düzeyleri ölçüldü. Kontrol grubu olarak, Toxoplazma antikoru bakımından seronegatif olan 82 kadında aynı ölçümler yapıldı. Toxoplazma antikoru Pasif Hemaglutinasyon Yöntemi ile ölçüldü.

IgG, IgA ve IgM, Behring Firmasından sağlanan Radial İmmunodiffüzyon (RID) plaklarında ölçüldü. Mancini Yöntemi ile yapılan ölçümde, içinde her immunoglobulin sınıfı için spesifik antiserum bulunan ve agaroz jel içeren 12 testlik plaklar kullanıldı. Her numaralı çukura test edilecek serumdan 5'er mikrolitre kondu. IgG ve IgA ölçüm plakları 48 saat IgM plakları ise 72 saat süre ile oda ısısında, nemli ortamda karanlıkta enkübe edildi. Aynı işlemler konsantrasyonu bilinen standart serumlarla da yapıldı. Standart serum çukurlarının çevresinde oluşan presipitasyon halkalarının çapları ile bu serum konsantrasyonlarına göre çizilen standart eğri üzerinden, okunan test serumlarının immunoglobulin konsantrasyonu mg/dl cinsinden bulundu (5, 6).

## BULGULAR

Deney ve kontrol gruplarının, gebelik değişkeni, Toxoplasma antikor düzeyleri ve sayılarına göre dağılımı Tablo I.'de, kontrol grubunda belirlenen IgG, IgA ve IgM düzeyleri Tablo II.de, deney grubunda belirlenen düzeyler ise Tablo III. te gösterilmiştir.

TABLO:1- Deney ve Kontrol Gruplarındaki Toxoplasma Antikor Düzeyleri

İncelenen Grup	Antikor Düzeyi				TOPLAM		
	Negatif	1/64	1/256	1/1024-			
DENEY GRUBU	GEBE(+) <sup>x</sup>	-	-	12	39	16	67
	GEBE(-)	-	-	8	33	15	56
TOPLAM		-	-	20	72	31	123
KONTROL GRUBU	GEBE(+)	40	40	-	-	-	40
	GEBE(-)	42	42	-	-	-	42
TOPLAM		82	82	-	-	-	82

x: GEBE(+):GEBE(-):Gebe olmayanları göstermektedir.

TABLO 2-- Kontrol Grubunda IgG, IgA, IgM Düzeyleri (mg/dl)

GRUP	n	TOTAL			
		IgG	IgA	IgM	İmmunoglob.
GEBE(+)	40	1200±66	185±22	162±16	1547±104
GEBE(-)	42	1264±66	205±17	160±17	1629±100
TOPLAM	82	1232±49	195±13	161±12	1588±74

TABLO 3-- Toksoplazmozisli Kadınlarda Saptanan IgG, IgA ve IgM Düzeyleri (mg/dl)

Antikor Durumu	Gebelik Durumu	n	IgG	IgA	IgM	Total İmmunoglob.
1/64	Gebe(+)	12	1208±150	178±15	183±14	1570±179
	Gebe(-)	8	1375±373	225±36	200±10	1800±419
1/256	Gebe(+)	39	1711±99	173±17	280±17	2164±133
	Gebe(-)	33	2159±124	292±31	298±17	2749±172
1/1024-	Gebe(+)	16	1843±144	208±21	281±31	2332±197
	Gebe(-)	15	1916±129	216±36	296±29	2428±194
TOPLAM	Gebe(+)	67	1690±76	181±12	263±13	2134±101
	Gebe(-)	56	1928±86	255±22	282±14	2465±122

Değişik antikor titresine göre elde edilen immunoglobulin konsantrasyonu ortalamaları arasındaki fark % 5 anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. 1/64 titresinde antikor taşıyanlarda gebe olanlar ve olmayanlar arasında immunoglobulin düzeylerinde önemli bir fark belirlenememiştir. 1/256 titresinde IgG ve IgA'nın, Toplamda ise IgG'nin gebe olmayanlarda, gebe olanlara oranla önemli ölçüde arttığı görüldü.

Toksoplazma antikor bakımından seropozitif olan kadın grubu ile seronegatif olan kontrol grubunda belirlenen IgG düzeyleri Tablo IV. te gösterilmiştir. Tabloda her iki grupta gebelik değişkenine göre elde edilen bulgularda belirtilmiştir. Deney grubunu oluşturan gebe ve gebe olmayanlarda saptanan IgG değerlerinin, kontrol

grubunda bulunan benzer nitelikteki gruplara göre anlamlı düzeyde artmış olduğu belirlendi. Toplam deney grubundaki artışta önemli bulundu.

Deney ve kontrol gruplarında belirlenen IgA düzeyleri Tablo V.te, IgM düzeyleri ise Tablo VI.da gösterilmiştir. Kontrol ve deney gruplarında belirlenen IgA düzeyleri arasındaki fark önemsiz bulunmuştur. Fakat, Toxoplasma antikoru bakımından seropozitif olan gebe ve gebe olmayan gruplarda IgA konsantrasyonu bakımından önemli bir fark gözlenmiştir. Gebe olanlarda IgA düzeylerinin gebe olmayanlara göre düşük kaldığı saptanmıştır. IgM düzeyleri ise, deney gruplarında, kontrol gruplarına göre önemli düzeylerde yüksek bulunmuştur.

Tablo :4– Deney ve Kontrol Gruplarında Ölçülen IgG Düzeyleri

İncelenen Grup	n	Değişim	Ortalama	SH	SS
Deney Gebe(+)	67	910–2980	1690	76	626
Deney Gebe(-)	42	960–2980	1928	86	644
Deney Toplam	123	910–2980	1798	76	842
Kontrol Gebe(+)	40	720–2190	1200	66	420
Kontrol Gebe(-)	42	750–2040	1264	66	425
Kontrol Toplam	82	720–2190	1232	49	443

Not: n: Denek Sayısı, SH: Standart Hata, SS: Standart Sapma,  
Değişim: Grupta ölçülen en düşük ve en yüksek değer.  
Ortalama: mg/dl cinsinden grup ortalamasını göstermektedir.

TABLO:5– Deney ve Kontrol Gruplarında Ölçülen IgA Düzeyleri

İncelenen Grup	n	Değişim	Ortalama	SH	SS
Deney Gebe(+)	67	42–472	181	12	103
Deney Gebe(-)	56	42–634	255	22	165
Deney Toplam	123	42–634	216	13	142
Kontrol Gebe(+)	40	42–274	185	22	140
Kontrol Gebe(-)	42	42–393	205	17	110
Kontrol Toplam	82	42–393	195	13	119

TABLO:6-- Deney ve Kontrol Gruplarında Ölçülen IgM Düzeyleri

İncelenen Grup	n	Değişim	Ortalama	SH	SS
Deney Grup(+)	67	78-471	263	13	110
Deney Gebe(-)	56	78-483	282	14	103
Deney Toplam	123	78-483	272	10	107
Kontrol Gebe(+)	40	48-331	162	16	103
Kontrol Gebe(-)	42	71-414	160	17	112
Kontrol Toplam	82	48-414	161	12	107

### TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada, Toxoplazma antikorunu bakımından seropozitif bulunan 123 kadında serum IgG, IgA ve IgM düzeyleri ölçülerek, Toxoplasma antikorunu bulunmayan kadınlardaki durum ile karşılaştırıldı. Ayrıca Tokso plazmozisin özellikle gebe kadınlardaki öneminden dolayı, gebelik değişkeninde göz önüne alınarak incelenen grupların yaklaşık yarısı gebe olan kadınlardan seçilerek, gebelik durumunun immunoglobulin düzeylerine etkisi olup olmadığıda incelendi.

Sağlıklı, Toxoplasma antikorunu yönünden negatif olan kadınlarda, Tablo II.den de görüleceği gibi ortalama olarak IgG 1232, IgA 195, ve IgM 161 mg/dl olarak ölçülmüştür. Bu değerler diğer araştırıcı sonuçlarıyla uyumludur (7-9). Gebe ve gebe olmayan kadınlardaki durum karşılaştırıldığında, gebe olmayan kadınlarda IgG ve IgA'nın, gebe kadınlara göre önemsiz düzeyde yüksek bulunmuştur.

1/64 düzeyinde Toxoplasma antikorunu taşıyan kadınlarda ölçülen immunoglobulin düzeyleri, kontrol grubuna göre önemli bir fark göstermemiştir. Bu titredeki antikor düzeyi, yeni başlamış ya da kronikleşmiş veya geçirilmiş enfeksiyonu göstermektedir (1). Bu nedenle antijenik uyarımın olmaması ya da zayıf olması nedeniyle immunoglobulin düzeylerinde belirgin bir artış beklenemez.

1/256, 1/1024 ve daha üst düzeylerdeki antikor titrerleri ise devam eden ya da aktif enfeksiyona işaretler (10, 11). Tablo III.ten de görüleceği gibi, 1/256 titrede antikor pozitifliği olan gebelerde 1711, mg/dl IgG 173 mg/dl IgA ve 280 mg/dl IgM, gebe olmayanlarda ise 2159 mg/dl IgG, 292 mg/dl IgA ve 298 mg/dl IgM düzeyleri belirlendi. 1/1024 ve daha fazla titrerlerde Toxoplasma antikorunu taşıyan kadınlarda da benzer değerler elde edildi. Yapılan istatistiksel hesaplamalarda, bu titrerlerde antikor taşıyan kadınlarda IgG ve IgA'nın, antikor taşımayan kontrol grubuna göre önemli ölçüde arttığını göstermiştir. Ancak elde edilen değerlerden, Toxoplasma antikorunu bakımından pozitif olan gebe olmayan kadınlarda IgA düzeylerinin, gebe olanlara oranla anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüş-

tür (Tablo V). Gebelerde immün yanıt yeteneği zayıflamaktadır. Aktif Toksoplazmozis, immün yanıtın gerilemesine neden olan enfeksiyonlardan birisidir (1, 9, 12). Bu bulgular ışığında, *Toxoplasma* enfeksiyonunun, gebe kadınları, solunum ve sindirim sisteminden alınacak enfeksiyonlara karşı daha da duyarlılaştıracağı söylenebilir.

Toxoplazmoziste spesifik antikorların gösterilmesine yönelik yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Ancak literatür taramalarımızda, bu enfeksiyonda nonspesifik immüno-globulinlerin araştırıldığı bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle bulgularımızı başka araştırmacı sonuçlarıyla karşılaştıramadık. Ancak çeşitli protozoal enfeksiyonlarda nonspesifik immüno-globulinlerin arttığı gösterilmiştir (13, 14). Toksoplazmoziste, protozoal bir enfeksiyon olduğuna göre, enfeksiyonu geçirenlerde hipergammaglobulinemi beklenen bir sonuçtur. Bulgularımız bu doğrultudadır. Ancak İmmüno-globulin sınıflarındaki artış farklı değerlerde olmuş, özellikle IgA sınıfındaki artış önemli düzeyde görülmemiştir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Remington, J.S., Krahenbuhl, J.L.: Immunology of Luman Infection. Part II, Plenum Medical Book Company, London, 1982.
- 2- Krugman, S., Katz, L.Z.: Infetion Diseases of Children, C.V.Mosmy Company, London, 1981.
- 3- Gülmezoğlu, E.: Bağışıklığın Temelleri, 3.baskı. H.Ü. Yayını, Ankara, 1983.
- 4- Roitt, I.: Essential Immunology, Blackwell Scientific Publications, 4.th.edi., Oxford, 1980.
- 5- Mancini, G., Carbonara, A.O., Heremans, J.F.: Immunochemical Quantitaion of Antigens by Single Radial Immunodiffusion, Immunoc-hemistry, 2: 235-254, 1965.
- 6- Bauer, J.D.: Clinical Laboratory Methods, C.V. Mosmy Company, 9 th.edi., St.Louis, 1982.
- 7- Fudenberg, H.H., Stites, D.P.et al.: Basic and Clinical Immunology, Lange Medical, Publications. Canada, 1979.
- 8- İmir, T., Gülmezoğlu, E.: Çeşitli Tümör Olgularında Serum İmmüno-globulinlerinin Kantitatif Değişimleri, Mikrobiyol. Bült., 10:437-448, 1976.
- 9- Benster, B., Wood, E.J.: Immüno-globulin Levels in Normal Pregnancy and Pregnancy Complicated by Hypertension, J.Obstet. Gynaecol., 77:518-522, 1970.
- 10- Kurtar, K., Güngör, S.: Toxoplasmosis, Mikrobiyol. Bült., 7:153-155, 1975.

- 11- Benhabib, M., Erez, S.: Konjenital Toxoplasmosis, Toplum ve Hekim, 6:3-6, 1984.
- 12- Wing, E.J., Boehmer, S.M., Christner, L.K.: Toxoplasma gondii: Decreased Resistance to Intracellular Bacteria in Mice, Exp. Parasitol., 56: 1-8, 1983.
- 13- Mitchell, G.F.: Responses to Infection with Metazoan and Protozoan Parasites, in Mice, Advanced in Immunology, 28:451-500, 1979.
- 14- Molyneux, M.E., Hutt, M.S.R., et al.: Serum Immunoğlobulin Concentrations, Malarial and Shistosomal antibodies in Patient with Massive Splenomegaly in Malawi, J.Trop.Med. and Hygiene, 82:183-187, 1979.





# ILKOKUL ÇOCUKLARINDA A GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOK SIKLIĞI

Levent AKIN \*

## ÖZET

A grubu beta hemolitik streptokoklar ilkököl çocukları için korunulması gereken infeksiyonlardan biridir. Ankara ilinde Yenikent Sağlık Ocağı Bölgesi'nde 721 ilkököl öğrencisi Kasım, Şubat ve Nisan aylarında 3 Kez boğaz muayenesi yapılarak, boğaz kültürleri alınarak taranmış, boğaz kültüründe beta hemolitik streptokok tesbit edilenlerde ASO (Antistreptolizin O) bakılmak üzere kan alınmıştır. Araştırmada hemolitik streptokok prevalansı %9.5 olarak bulunmuştur. Tesbit edilen tüm beta hemolitik streptokokların %67.5 A grubudur. Boğaz muayenesi normal olan çocuklarda, % 8.3 sıklığında, hiperemik olan çocuklarda %6.8 tonsilleri hipertrofik ve boğazı hiperemik olan çocuklarda ise % 14.9 sıklığında beta hemolitik streptokok izole edilmiştir. ASO titresi 333 Todd ünitesinden yüksek olanlarda % 78.3 A grubu beta hemolitik streptokok infeksiyonu tesbit edilmiştir.

Sonuçta boğaz muayenesi ve ASO titrasyonu hekime tanı koymada önemli oranda yardımcı olabilmektedir.

## PREVALANCE OF GROUP A BETA HAEMOLITIC STREPTOCOCCUS AT PRIMARY SCHOOL CHILDREN

### SUMMARY

Group A beta haemolitic streptococ infections are the most common infectious diseases that children especially school children should be prevented. This research was carried out in Yenikent Health Center area in Ankara. All of 721 primary school children were screened three times. At the each screening, throat examination were done and throat cultures were taken to investigate beta haemolitic streptococcus. If beta haemolitic streptococcus was isolated from the throat culture, blood from children were taken for ASO titration. The prevalance of beta haemolitic streptococcus from the throat cultures was 9.5% 67.5 of all isolated streptococcus was Group A. Beta haemolitic streptococcus was isolated 8.3 % of the children having

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Dr.  
Ankara — TÜRKİYE

no physical signs in throat examination 6.8% of the children having hyperemic throat and 14.9 % of the children having hypertrophic tonsill and hyperemic throat. 78.3 % of the cases of which ASO titration were over than 333 Todd units, was determined as being Group A. In Conclusion. throat examination and ASO titration might give clues to the physicians to determine on diagnose of Group A beta haemolytic streptococcal infections.

## GİRİŞ

Beta hemolitik streptokoklar doğada yaygın olarak bulunur. En sık rastlanan enfeksiyon hastalıklarının etmenleri arasındadır (1). Hastalık en fazla 5—15 yaş grubunda görülmektedir. Büyük çoğunluğu ilkökul eğitimi yapan bu yaş grubu çocuklar klinik veya subklinik streptokok enfeksiyonu geçirme riski en yüksek grubu oluştururlar (2). Günümüz koşullarında tedavisi kolay olan bu enfeksiyonlardan A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonları % 0.3—3.0 oranında akut romatizmal ateş ile sonuçlanır.

Ülkemizde streptokok enfeksiyonlarının bölgesel dağılımı iyi bilinmemekle birlikte, akut romatizmal ateş, Orta Anadolu'da en yüksek, Güney ve Güneydoğu Anadolu'da en düşük oranda görülmektedir (3). Streptokok enfeksiyonları kalabalık, sıkışık ortamlarda daha fazla oranda hastalık yapabilir (4). Yapılan bir çalışmada kentsel alandaki ilkökullarda, kırsal alandaki ilkökullara göre daha sık oranda görüldüğü saptanmıştır (5).

Günlük olarak sağlık kuruluşlarına üst solunum yolu enfeksiyonu ile başvuran çocuklardan boğaz kültürü alınmakta, beta hemolitik streptokok enfeksiyonu saptanırsa, uygun tedavi verilmektedir. Oysa ki, bu tip vakalarda akut romatizmal ateş komplikasyonuna neden olmayacak beta hemolitik streptokoklar için de tedavi verilmektedir. Bunun nedeni günlük laboratuvar uygulamalarında streptokoklarda tip tayini yapılmamasıdır.

Bu araştırmanın amacı; tesbit edilen beta hemolitik streptokok enfeksiyonlarından A grubu olanların bazı klinik özelliklerinin diğer gruplardan farklılıklarını saptamaktır.

## MATERYAL ve METOD

### MATERYAL

Bu Araştırma Ankara Etimesgut Eğitim ve Araştırma Sağlık Grup Başkanlığı'na bağlı Yenikent Sağlık Ocağı Bölgesindeki 13 ilkökulda 721 öğrenci üzerinde yapılmıştır. Araştırma süresince Kasım, Şubat ve Nisan aylarında tüm ilkökul çocukları taranmıştır. Her taramada çocukların boğaz muayeneleri yapılmış, boğaz kültürleri alınmıştır. Boğaz kültüründe beta hemolitik streptokok üremesi saptananlarda, antistreptolizin -0 (ASO) titrasyonu ve grup tayinleri yapılmıştır.

## METOD

Boğaz kültürü alınması: Eküvyon orofarink ve her iki tonsile sürülerek, boğaz kültürü alınmıştır (6). Eküvyon içinde tamponlu gliserinli su bulunan özel tüplere konulup 4 saat içinde Etimesgut Bölge Hastanesi Laboratuvarı'na gönderilerek tetkik edilmesi sağlanmıştır.

Boğaz kültürünün incelenmesi: Numuneler % 5 oranında koyun kanı ilave edilmiş kanlı agarlara ekilmiş olup beta hemolitik streptokok üreyen kültürlerde bacitracin ve presipitasyon yöntemine göre grup tayini yapılmıştır (7).

Antisteptolizîn —0 (ASO) titrasyonu: Boğaz kültüründe beta hemolitik streptokok üreyen ilkökul öğrencilerinin 5 ml intravenöz yol ile kanları alınmış ve ASO titrasyonu yapılarak değerlendirilmiştir (8).

## BULGULAR

Boğazdaki beta hemolitik streptokok enfeksiyonlarının tesbiti için ilkökul öğrencileri 3 kez taranmışlardır. Bu taramalar sonucunda alınan boğaz kültürlerinde % 9.5 oranında beta hemolitik streptokok üremiştir (Tablo 1). En fazla üreme Kasım ayında yapılan taramada alınan boğaz kültürlerinde olmuştur. Bu dönemde öğrencilerin % 15.7'sinde beta hemolitik streptokok üremiştir. Şubat döneminde % 5.5, Nisan döneminde % 7.1 oranında beta hemolitik streptokok tesbit edilmiştir. Kasım ayında yapılan taramada A grubu beta hemolitik streptokoklar, üreyen 115 beta hemolitik streptokokun 71 (% 61.7)'ini oluşturmaktadır. Şubat ayında 39 beta hemolitik streptokok enfeksiyonundan 28 (% 71.8)inde Nisan ayında 52 beta hemolitik streptokok enfeksiyonundan 40 (% 76.9)ında A grubu beta hemolitik streptokok izole edilmiştir. Bir yıl içinde alınan 2163 boğaz kültürününün 206 (% 9.5)'sında beta hemolitik streptokok üremiş olup bunların 139 (% 67.5) unda A grubu izole edilmiştir.

Semptomlara göre A grubu beta hemolitik streptokok görülme oranı ise tablo 2'dedir.

Boğaz muayenesi sonucu normal olarak değerlendirilen 852 muayenede % 8.3 oranında beta hemolitik streptokok saptanmıştır. En fazla beta hemolitik streptokok % 14.9 oranında tonsilleri hipertrofik olup farinksi hiperemik olanlarda tesbit edilmiştir. Tonsilleri hipertrofik olanlarda % 10.9 oranında beta hemolitik streptokok izole edilmiştir. Farinksi hiperemik olanlarda % 6.8 oranında beta hemolitik streptokok üremesine karşın izole edilen tüm streptokokların % 84.6'sını A grubu beta hemolitik streptokoklar oluşturmaktadırlar. Oysa boğaz muayenesinde tonsilleri hipertrofik olanların boğaz kültürlerinde tesbit edilen beta hemolitik streptokokların % 61.3 A grubu, tonsilleri hipertrofik farinksi hiperemik olanlarda ise % 68.9'u A grubudur.

Beta hemolitik streptokok enfeksiyonlarından sonra kanda ASO titresinin yükselmesi beklenir. Bu araştırmada da beta hemolitik streptokok enfeksiyonu

TABLO:1— Taramalarda Alınan Boğaz Kültürü Sonuçları

Taramanın Yapıldığı Ay	KÜLTÜR (+)						Toplam Kültür (-) Sayı %(3)	Toplam
	Grup A Beta Hem. Streptokok		Diğer. Grup Beta Hem. Streptokok		Toplam Beta Hem. Streptokok			
	Sayı	%(1)	Sayı	%(1)	Sayı(2)	%(3)		
Kasım	71	61.7	44	38.3	115	15.7	606	721
Şubat	28	71.8	11	28.2	39	5.5	682	721
Nisan	40	76.9	12	23.1	52	7.1	669	721
Toplam	139	67.5	67	32.5	206	9.5	1957	2163

(1) Toplam beta hemolitik streptokok sayısına göre yüzde alınmıştır.

(2) Grup A ile diğer grup beta hemolitik streptokokların toplamıdır.

(3) Toplam kolonuna göre yüzde alınmıştır.

geçirenlerin kanlarında ASO titresi değerlendirilmiştir. Boğaz kültüründe beta hemolitik streptokok üreyen çocukların % 30.1'inde ASO titresi 250 Todd ünitesinden düşük, % 29.6'sında 251—332 Todd ünitesi değerleri arasında, % 40.3'ünde 333 Todd ünitesinden fazla olduğu saptanmıştır. ASO titresi 250 Todd ünitesinden az olanların % 48.4'ü, 251—332 Todd ünitesi arasındakilerin % 72.1'i, 333 Todd ünitesinden fazla olanların % 78.3'ünde A grubu beta hemolitik streptokok saptanmıştır. Yapılan istatistik analizde ASO titresinin 251 Todd ünitesinden yüksek olması, A grubu beta hemolitik streptokok saptanması yönünden, önemli bulunmuştur (Khi kare — 15.34, SD — 2 P 0.01).

### TARTIŞMA

Beta hemolitik streptokok infeksiyonları ilkökul dönemi olan 6—12 yaş grubunda yapılan taramada % 9.5 oranında saptanmıştır. Bu infeksiyonların prevalansı çeşitli araştırmalarda farklı bulunmakla birlikte, benzeri yaş grubu ve mevsimlerde yapılan çalışmalarda Etimesgut'ta % 14.7 (9), Yenikayı Yetiştirme Yurdun'da % 9.5 oranında bulunmuştur (10).

Kazan ilçesine bağlı 2 köyde yapılan bir çalışmada beta hemolitik streptokok prevalansının mart—nisan ve kasım aylarında en yüksek oranda gösterilmiştir (11). Bu çalışmada da 6 aylık dönemde en yüksek kasım ayında (% 15.7) oranında saptanmıştır. Şubat ayında azalan infeksiyon görülme oranı, Nisan ayında tekrar yükselmeye başlamıştır. Kasım ayında tüm beta hemolitik streptokok infeksiyonlarının % 61.7'si, Şubat ayında % 71.8'i Nisan ayında % 76.9'u A grubundandır. İlk antibiyotik tedavisi sırasında % 15.9 oranında beta hemolitik streptokok tesbit edilip nisan ayında bu oran % 7.1'e düştüğü halde, izole edilen A grubu beta hemolitik streptokokların oranı % 61.7'den, % 76.9'a yükselmiştir. Özellikle, verilen depo etkili benzatin penisilin tedavisi tüm streptokoklara etkilidir (12). Tedavi sonrası A grubu beta hemolitik streptokokların, boğazda üreme şansının arttığı düşünülmektedir. Boğazdaki normal florada antibiyotik tedavisinden sonra olan değişiklikler incelenemediği için, bu grup streptokokların üreme özellikleri değerlendirilememiştir.

Ülkemizde beta hemolitik streptokoklarda grup tayini günlük tanı ve tedavi hizmetlerinde verilmemektedir. Yapılan bazı çalışmalarda hastanın bulgularına göre, verilen puanlara göre streptokoksik farenjit tanısı konulması için bazı yöntemler de geliştirmeye çalışılmıştır (13). Bu araştırma tonsilleri hipertrofik olup farinks ve tonsilleri hiperemik olan ilkökul çocuklarında % 14.9 oranında beta hemolitik streptokok tesbit edilmiştir (Tablo 2). Ancak bunların % 68.9'u A grubundandır. Oysa boğazı hiperemik olanlarda saptanan beta hemolitik streptokokların % 84.6'sı A grubudur. Boğazda hiperemi tesbit edilenler çocuklardan alınan boğaz kültürlerindeki beta hemolitik streptokokların yüksek olması ise bu açıdan çok büyük önem taşımamaktadır. Kaldı ki, tonsilleri hipertrofik olan

TABLO.2 – Boğaz Muayenesine Göre Boğaz Kültürü Sonuçlarının Dağılımı

Boğaz Muayenesi	KÜLTÜR (+)						KÜLTÜR (-)		Toplam
	Grup A Beta Hem. Streptokok		Diğer Grup Beta Streptokok		Toplam Beta Hem. Streptokok		Sayı	%(3)	
	Sayı	%(1)	Sayı	%(1)	Sayı(2)	%(3)			
Normal	48	67,6	23	32,4	71	8,3	781	91,7	852
İlperemik	22	84,6	4	15,4	26	6,8	354	93,2	380
İlperetrofik Tonsil	49	61,3	31	38,7	80	10,9	656	89,1	736
İlperetrofik Tonsil ve İlperemik	20	68,9	9	31,1	29	14,9	166	85,1	195
<b>Toplam</b>	<b>139</b>	<b>67,5</b>	<b>67</b>	<b>32,5</b>	<b>206</b>	<b>9,5</b>	<b>1957</b>	<b>90,5</b>	<b>2163</b>

(1) Toplam beta hemolitik streptokok sayısına göre yüzde alınmıştır.

(2) Grup A ile diğer grup beta hemolitik streptokokların toplamıdır.

(3) Toplam kolonuna göre yüzde alınmıştır.

çocukların boğaz kültürlerinde saptanan beta hemolitik streptokokların ancak % 61.3'ünün A grubu olması da bu bulguyu desteklemektedir.

İlkokul çocuklarında A grubu beta hemolitik streptokok tesbiti için yapılan laboratuvar çalışmalarından biri de ASO titresinin değerlendirilmesidir. Boğaz kültüründe beta hemolitik streptokok saptanan 206 çocuktan 83'ünde (% 40.3) ASO titresini 333 Todd ünitesinden fazladır. Tablo 3'de görüleceği üzere ASO titresini 250 Todd ünitesi saptananların % 48.4'ü A grubu beta hemolitik streptokok olmasına karşın, ASO titresini 250-333 olanlarda bu oran % 72.1'e yükselmekte, 333 Todd ünitesinden fazla olanlarda ise A grubu beta hemolitik streptokok oranını % 78.3'e ulaşmaktadır. Yapılan khi kare analizinde aradaki fark önemli bulunmuştur. Bu nedenle ASO titresini 250 Todd ünitesinin üzerinde olmasının, boğaz kültüründe beta hemolitik streptokok üreyenlerde A grubu beta hemolitik streptokok olabileceği ihtimalini artırmaktadır.

Bu sonuçlara göre A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonlarında en önemli bulgular farinks ve tonsillerin hiperemik olması ve boğaz kültüründe beta hemolitik streptokok üreyenlerde ASO titresinin 250 Todd ünitesinin üzerinde olmasıdır.

#### SONUÇ ve ÖNERİLER

A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonlarında en önemli bulgular şöyledir:

1. Boğaz muayenesinde farink ve tonsillerin hiperemik tesbit edilenlerin boğaz kültüründe beta hemolitik streptokok saptandığı takdirde, % 84.6 oranda A grubu olabilmektedir.

2. Boğaz kültüründe beta hemolitik streptokok saptananlardan alınan kan örneklerinde ASO titresini 250-333 Todd ünitesi ise % 72.1, 333 Todd ünitesinin üzerinde ise 78.3 oranında A grubu olabileceği ortaya çıkmaktadır.

Özellikle ilkokul çağı çocuklarda önemli bir sorun olan akut romatizmal ateşten korunmak için en önemli yöntem A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonlarının tedavi edilmesidir. Bu grup enfeksiyonların ilkbahar ve sonbahar aylarında arttığı göz ardı edilmeden, boğazda hiperemi olan çocuklara laboratuvar olanakları yetersiz olan bölgelerde beta hemolitik streptokok enfeksiyonu tedavisi verilmesi büyük ölçüde akut romatizmal ateşi önleyebilecek bir tedbirdir. Bu çocuklarda kanda ASO bakılması mümkün olan durumlarda titresinin 250 Todd ünitesinin üzerinde olması ise, çocuğun A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu açısından büyük riskte olduğunu düşündürmelidir.

TABLO.3- ASO Titresine Göre Streptokokların Gruplara Dağılımı

ASO Titresi (Todd (hiilesi)	Grup A Beta İtem. Streptokoklar		Diğer Grup Beta İtem. Streptokoklar		Toplam Beta İtem. Streptokoklar	
	Sayı	%(1)	Sayı	%(1)	Sayı	%(2)
250 ve daha az	30	48.4	32	51.6	62	30.1
251-332	44	72.1	17	25.4	61	29.6
333 ve daha fazla	65	78.3	18	26.8	83	40.3
Toplam	139	67.5	67	32.6	206	100.0

(1) Satır yüzdeleri

(2) Kolon yüzdeleri

Khi kare= 15.34 SD=2 P &lt; 0.01



KAYNAKLAR

- 1- Benenson, A.S., İnsanda Bulaşıcı Hastalıkların Kontrolü, Çev: Dr.Mu-zaffer Akyol. 13. bs., Hatipoğlu Yayınevi, 1986.
- 2- Padmavati, S. "Rheumatic fever and rheumatic heart disease in develop-ing countries", Bulletin of the World Health Organization. Vol: LVI, No: 4 (1978).
- 3- Çetingil, A. Romatizmanın Etiyolojisi, XII. Milli Tıp Kongresi, (1952).
- 4- Nelson, W.E., Vaughan. V.C., McKay R.J. Textbook of Pediatrics, P.B. Saunders Company, Philedephia, 1982.
- 5- Akinoğlu, A. "Yenikent İlkokulu ve Ayşe Abla İlkokulu Öğrencilerinin Sağlık Yönünden Karşılaştırılması". (Yayınlanmamış Araştırma, Hacette-pe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, 1974).
- 6- Manual of Basic Techniques for a health laboratory. World Health Organi-zation. Geneva, 1980.
- 7- Streptococci and Streptococcal diseases, Recognition, Understanding and management, Ed: Lewis W.Wannamaker, John M. Matsen. Academic Press Inc. New York, London 1972.
- 8- Collins C.H. and Lyne P.M., Microbiological Methods, Fourth Edition, Butterworths Group, London 1976.
- 9- Müftüoğlu, R. "Etimesgut Sağlık Ocağı Bölgesinde 1967 yılı son üç ayı ile 1968 yılı ilk iki ayında çıkan kızıl ve streptokok enfeksiyonu epidemisine ait bir inceleme". (Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Hacette-pe Üniversitesi, 1970).
- 10- Birgili, N. "Yenikayı Yetiştirme Yurdunda 6-14 Yaş Grubunda Beta Hemolitik Streptokoklar Üzerine Etkin İlaç Saptanması", (Yayınlanma-mış Araştırma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabi-lim Dalı 1974).
- 11- Mert, A. "Streptokok Enfeksiyonlarında Depo Penisilinin Tedavi ve Koruyucu Etkisi", Mikrobiyoloji Bülteni, C: VI, Sayı 3, Temmuz, 1972).
- 12- Antibiyotikler, Editör: H.Erdal Akalın, Türk Tabipler Birliği Yayınları, Temmuz 1989.
- 13- Hansen, J.G., et. al., "Sore throat", The Practitioners, Vol:227, pp: 937-948, June 1983.



# HOMOSEKSÜEL ve TRANSSEKSÜELLERDE HERPES SIMPLEX VIRUS-1 (HSV-1) IgG'NİN, ELISA İLE, ARAŞTIRILMASI

A.Tevfik CENGİZ\*  
Şahin UĞUREL \*

Özer KENDİ \*\*  
Ali Rıza TÜMER \*\*

Mehmet KIYAN\*  
Yaşar BİLGE \*\*

## ÖZET

Bu çalışmamızda transseksüel-homoseksüel 27 olgu serumunda, Elisa ile, HSV-1 IgG antikorları aranmıştır. Bu olguların 25'i, 18-30 yaş grubunda ve transseksüel 2 olgu, 36 yaş diliminde bulunmuştur. Çok sayıda cinsel eş ve cinsel ilişki anamnezi veren tüm olgularda, HSV-1 IgG, pozitif bulunmuştur. Bu % 100 seropozitivite oranı geçirilmiş HSV-1 infeksiyonunun göstergesi olarak kabul edilmiştir. Bu bulgumuz, transseksüel ve homoseksüellerde, HSV-2 gibi, HSV-1 etkeninin de önemini koruduğunu göstermiştir. Homoseksüel-transseksüeller, HSV-1 için de, önemli bir risk grubunu oluşturmaktadır.

## DETECTION OF HERPES SIMPLEX VIRUS (HSV)-1 IgG WITH ELISA IN HOMOSEXUALS AND TRANSSEXUALS

### SUMMARY

The sera of 27 cases of transsexuality and homosexuality have been investigated with Elisa test and view of establishing HSV-1 IgG antibody in this study. 25 cases were within the 18-30 age groups and the other two transsexuals were 36 years old.

All of 27 cases who gave a anamnesis of multiple sexual partners and sexual intercourse, HSV-1 IgG have been found positive. Hundred per cent ratio of seropositivity has been regard as a sign of earlier HSV-1 infections. These findings show that, just as in the case of HSV-2 infection, HSV-1 have an important risk factor in the transsexuals and homosexuals.

\* A.Ü.Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Ankara-TÜRKİYE

\*\* A.Ü.Tıp Fakültesi Adli Tıp Ana Bilim Dalı

## GİRİŞ

Hayatın birinci yılında anneden geçen antikorlar HSV infeksiyonlarına kısmi bağışıklık sağlar (1). Bu pasif bağışıklığın kaybindan sonra HSV-1, bireyin infekte tükürüğü ile bulaşır (2, 3). Bir ailede HSV-1 infeksiyonu prevalansı, ailenin sosyo-ekonomik koşullarıyla yakından ilişkili bulunmuştur (4). İyi sosyo-ekonomik koşullarda yaşayan çocuklarda prevalans % 30-50 iken, düşük sosyoekonomik koşullarda bu oran % 100'e yaklaşmaktadır (5). Bu infeksiyonların % 90'ı asemptomatiktir (6, 1). HSV-2 rezervuarlarının az olduğu bölgelerde genital herpes infeksiyonlarının büyük bir bölümünden, HSV-1 sorumludur. USA'da genital herpes infeksiyonlarından % 70-90 oranında HSV-2 sorumlu iken, Edinburg'da primer genital infeksiyonların % 61'inden HSV-1 sorumludur. Tokyo'da ise % 89 oranında HSV-1 genital infeksiyonu bildirilmiştir (2).

Viruslar oral infeksiyonlarda trigeminal ganglionlara göç ederler. Bir kez alındıktan sonra hastalar, ömür boyu virus taşırlar. Bazı hastalarda virus tükürük yoluyla atılmaya başladığında, zaman zaman, subklinik reaktivasyonlar görülebilmektedir. Virus konak ganglionlarda reaktif olursa, tekrarlayan klinik belirtiler ortaya çıkar. Bu tür tekrarlamalar, herpes virus ailesindeki mikroorganizmaların ortak özelliğidir (7, 8, 9, 10). Orolabial herpesin patolojisi, genital herpesinkine benzer. Ancak burada etken genellikle HSV-1 tipidir (4, 11, 12).

Bizde bu çalışmamızda transseksüel-homoseksüel 27 olgunun serumunda elisa ile HSV-1 IgG antikorlarını araştırarak, konu ile ilgili bulgularımızı değerlendirmek istedik.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Vajinoplastili 12 transseksüel ve 15 homoseksüelden oluşan 27 bireylik çalışma grubunda Elisa ile, serum HSV-1 IgG araştırılmıştır. Bunun için Virgo ve Pharmacia Herpes Simplex Virus-IgG Elisa test kiti kullanılmış ve prospektüsündeki önerilere göre, deneyler yapılmıştır (13, 14).

Bu deneyde ISR: 0.90 ise negatif ve ISR 1.10 ise, "pozitif şeklinde" değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Çeşitli tarihlerde vajinoplasti operasyonu geçiren 12 olgu, transseksüel olarak değerlendirilmiş ve homoseksüel 15 olgu ile birlikte değerlendirilmiştir. Bu olguların yaş grubuna dağılımı ve serum HSV-1 bulguları Tablo-1 de özetlenmiştir. HSV-1 IgG tüm olgularda pozitif bulunmuştur. Çok sayıda cinsel eş ve cinsel ilişki anamnezi veren bu olgularda % 100 oranındaki HSV-1 IgG seropozitivitesi, geçirilmiş HSV-1 infeksiyonunun göstergesi olarak kabul edilmiştir.

TABLO:1— HSV-1 IgG'nin Yaş Grubuna Dağılımı

Yaş Grubu	Homoseksüel—Transseksüel				Toplam
	HSV-1 IgG				
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	
15-21	3	-	2	-	5
21-25	10	-	5	-	15
26-30	2	-	3	-	5
31-35	-	-	-	-	-
36-40	-	-	2	-	2
<b>Toplam</b>	15	-	12	-	27

## TARTIŞMA

Genital herpesin çoğunda etken, HSV-2 dir. Ancak genital organların infekte oral sekresyonla teması sonucu, ihmal edilemeyecek bir azınlıkta, HSV-1'de etken olabilmektedir (15). Bu tip HSV, özellikle çocuklarda, oral lezyonlar oluşturur ve primer olarak uçuk veya soğuk yaralar şeklinde belirir. Gelişmekte olan ülkelerde ileri yaş çocuklarda HSV-1 antikor oranı, % 100'e yakındır. Endüstrileşmiş batı dünyasında ise, adolesanların daha azı, tip-1 antikorlarına sahiptir. Buda genital herpes tip 2 duyarlılığını arttırabilir. Zira HSV-1 ve 2 ortak antijen varlığından dolayı, birine karşı oluşan antikorlar, diğeri içinde, en azından kısmi bir bağışıklık sağlamaktadır (16, 17, 18). Seksüel orofarengeal bulaşan hastalıklar, tam bir seksüel geçiş öyküsü alınmaz ise, güçlükle saptanabilir (19). Bu hastalıkların geçiş yolunda oral temas— "fellatio" en sık rastlanılan yoldur. Ülseratif veya papüler anterior oral kavite lezyonları herpes veya sifilize bağlı olabilir. Oral sifiliz sıklıkla dudak, dil ve tonsillerde görülmektedir. Orolabial herpes seksüel ve non—sexuel olarak bulaşır ve gingivostomatitis, genel semptomlarla belirir. Latent tregeminal ganglion infeksiyonuna, ülseratif lezyonlar eşlik eder (4, 11, 12, 19). Bir çalışmada HIV pozitif 124 ve HIV negatif 84 homoseksüel 2 grup incelenmiş ve 67/124 ile 36/84 oranlarında (oral/genital) herpes saptanmıştır (20).

Bizim çalışmamızda transseksüel ve homoseksüellerin serumlarında HSV-1 IgG aranmıştır. Bu iki grubunda seropozitivitesi % 100 bulunmuştur. Bu bulgumuz Homoseksüel—transseksüellerin HSV-1 için önemli bir risk grubu olduğunu yansıtmakta ve genital herpesli bazı olgularda HSV-1'inde önemli olabileceğini vurgulamaktadır. Bu veriler doğrultusunda homoseksüel—transseksüellerde HSV-1 IgM programı da hazırlanmış ve aktif HSV-1 infeksiyonlarının durumunu belirleme çalışmalarına başlanmıştır.

## KAYNAKLAR

- 1- Whitley RJ, Nahmias AJ, Visintine AM: The natural history of Herpes simplex virus infection of mother and newborn. *Pediatrics* 66: 489—494, 1980.
- 2- Webb DH, Fife KH: Genital herpes simplex virus infections. *Infect Dis Clin North Am* 1: 97—122, 1987.
- 3- Wheeler CE Jr: The Herpes simplex problem. *J Am Acad Derm* 18: 163—168, 1988.
- 4- Corey L, Spear PG: Infections with Herpes simplex viruses—Part —1. *N Engl J Med* 314: 686—691, 1986.
- 5- Dawkins BJ: Genital herpes simplex infections. *Sex Transm Dis* 17: 95—113, 1990.
- 6- Stanberry L: Herpes virus latency and recurrence. *Prog Med Virol* 33: 61—77, 1986.
- 7- Davies LE, Redman JC, Skipper BJ et al: Natural history of frequent recurrences of Herpes simplex labialis. *Oral Surg* 66:558—561, 1988.
- 8- Douglas JM, Critchlow C, Benedetti J: A double—blind study of oral acyclovir for suppression of recurrences of genital herpes simplex virus infections. *N Eng J Med* 310: 1551—1556, 1984.
- 9- Mertens T, Eggers HJ: Chronic herpes kimplex virus and varicella zoster virus infection. *J Virol Meth* 21: 61—72, 1988.
- 10- Raborn GW, McGaw WT, Grace M et al: Treatment of herpes labialis with acyclovir. *Am J Med* 85:39—42, 1988.
- 11- Fiumara NJ: Management of warts of the oral cavity. *Sex Transm Dis* 11: 267—270, 1984.
- 12- Spruance SL, Overall JC, Kem ER et al: The natural history of Herpes simplex labialis. *N Engl J Med* 297: 69—75, 1977.
- 13- Halbert SP, Kiefer DJ et al: Antibody levels to Cytomegalovirus, Herpes simplex virus and Rubella in patients with acquired immune deficiency syndrome. *J Clin Microbiol* 23: 318—321, 1986.
- 14- Hayward AR, Herbenger WJ et al: Specific immunity after congenital or neonatal infections with Cytomegalovirus or Herpes simplex virus. *J Immunol* 133: 2469—2474, 1984.
- 15- Mindel A, Alanson —Jones E: Herpes infection in gynaecology. *Practitioner* 231: 94—98, 1987.
- 16- Barton IG, Kinghorn GR, Najem S et al: Incidence of Herpes simplex virus types 1 and 2 isolated in patients with Herpes genitalis in sheffleki. *Br Vener Dis* 58:44—47, 1982.
- 17- Bernstein DI, Lovett MA, Bryson YJ: Serologic analysis of first—episode non—primary genital Herpes simplex virus infection: Presence of type 2 antibody in acute serum samples. *AM J Med* 77:1055 — 1060, 1984.

- 18- Straus SE, Rooney JF, Sever JI et al: Herpes simplex virus infection: Biology, treatment and prevention. *Ann Intern Med* 103: 404—419, 1985.
- 19- Zenilman J: Sexually transmitted Diseases in homosexual adolescents. *Jadolesc Health Care* 9:128—138, 1988.
- 20- Overview 1, Desing S: Multidisciplinary baseline assessment of homosexual men with and without human immunodeficiency virus infection. *Arch Gen Psychiatry* 48: 120—123, 1991.





## YURDUMUZDA İKİNCİ KEZ İZOLE EDİLEN SALMONELLA NİTRA SEROTİPİ

Kazım KURTAR\*  
Rauf HAZNEDAR \*\*\*  
Nedim SULTAN \*\*\*\*\*

Namık AKSOYCAN\*\*  
Fırdevs AKTAŞ \*\*\*\*  
Özgür AKÇA \*\*\*\*\*

Salmonella nitra serotipi, yurdumuzda ilk kez 1989 yılında Erdem ve ark. tarafından gastroenteritli bir hastanın dışkılarından izole etmişlerdir (1).

Salmonella nitra (2, 12:gm:--) serotipi Salmonella paratyphi A grubu içinde yer alan (S.paratyphi A (1,2,12:a: (1,5)), S.kiel (1, 2 12:gp:--), S. nitra (2, 12:gm:--)) ve grup üyeleriyle 1,12 0 ortak somatik antijenlerine sahip bir bakteridir (2).

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil polikliniğine ateş ve konvülsiyon yakınmaları ile gelen ve daha önce Sistemik Lupus Eritematozis tanısı ile prednisolon ve azathioprine tedavisi gören, hastanın idrarının mikroskopik muayenesinde bol lokosit görülmesi üzerine alınan idrar kültüründe  $10^5$ /ml koloni Salmonella paratyphi A grubundan bir bakteri izole edilmiştir. Kesin tiplendirme için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr.Namık Aksoycan'a gönderilen bakteri, Salmonella serotip nitra (2, 12:gm:--) olarak tiplendirilmiştir. Ayrıca Gruber-Widal testi S.P.A ile 1/200 oranında pozitif bulunmuştur.

Hastanın daha sonra yapılan kan ve dışkı kültürlerinden bakteri izolasyonu yapılamamıştır. 10 gün süreyle antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarına göre siprofloksasin verilen hastanın 2 kez tekrarlanan kontrol idrar kültürlerinin negatifleştiği saptanmıştır.

Bu olgu immunosupressif tedavi alanlarda sistemik Salmonella enfeksiyonlarına eğilimin artabileceğini vurgulamak, Salmonella nitra'nın yurdumuzdaki ikinci kez ve idrardan izolasyonu bakımından dikkat çekici bulunmuştur.

- 
- \* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Prof.Dr., Ankara -- TÜRKİYE  
\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Prof.Dr., Ankara -- TÜRKİYE  
\*\*\* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği Öğretim Üyesi, Doç.Dr., Ankara TÜRKİYE  
\*\*\*\* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr. Ankara -- TÜRKİYE

KAYNAKLAR

- 1- Erdem B, Willke A, Aksoycan N, Saganak İ: Türkiye'de ilk kez izole edilen S.nitra serovari, İnfeksiyon Dergisi, 3:49, 1989.
- 2- Minor L.L: Salmonella, Bergey's Manual of Systematic Bacteriology (Ed: Kriep N.R., Holf J.G.) s.427--458, 1984.

# BELİRLİ HAVA KİRLİLENMESİ PARAMETRELERİ VE METEOROLOJİK VERİLERE GÖRE ANKARA'DAKİ HAVA KİRLİLENMESİNİN VE ÖLÜMLERLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Sıdıka KAYA \*

Nazmi BİLİR \*\*  
Gülender YILMAZTÜRK \*\*\*\*

Hamza YILDIZ \*\*\*

## ÖZET

Bu çalışmada, 1 Aralık 1988 — 31 Ocak 1989 tarihleri arasında, Ankara Büyükşehir Belediyesinde, hava kirliliği parametreleri ve meteorolojik ölçümler ile ölüm sayısı arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

Hava kirliliğinin (SO<sub>2</sub> ve partiküler madde) arttığı, ortalama sıcaklığın düştüğü ve nisbi nemin arttığı günlerden hemen sonraki günde ölüm sayısının da arttığı belirlendiği için "hava kirliliği parametreleri ve meteorolojik ölçümlerle ölüm sayısı arasında ilişki bulunduğu" sonucuna varılmıştır. Ayrıca, bu günlerde nefes darlığı, bronşit, astım, zatürre, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve solunum dolaşım yetmezliği nedeniyle meydana gelen ölümlerin yüzdesinin de arttığı bulunmuştur.

## AIR POLLUTION, METEOROLOGIC VARIABLES AND THEIR RELATION TO MORTALITY IN ANKARA

### SUMMARY

In this study, the relation between the number of deaths, and air pollution and meteorologic variables was investigated in the metropolitan area of Ankara during the period of December 1, 1988 — January 31, 1989. Number of deaths was high for the days following the episodes of increase in both air pollution parameters (sulphur dioxide and particulate matter) and relative humidity, and drop in temperature. Also percentage of deaths coded as bronchitis, asthma, pneumoniae and chronic obstructive lung diseases was high in these days.

---

\* H.Ü. Sağlık İdaresi Yüksek Okulu, Araştırma Görevlisi Üz. Ankara, TÜRKİYE

\*\* H. Ü. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi Prof. Ankara—TÜRKİYE

\*\*\* S.B. Refik Saydam Hıfızissıhha Merkezi Başkanlığı Ankara—TÜRKİYE

\*\*\*\* Başbakanlık Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumu Genel Müdürlüğü, Ankara — TÜRKİYE

## GİRİŞ

Hava kirlenmesi geniş anlamda; "Havanın doğal yapısında bulunan esas maddelerin yüzde miktarının değişmesi veya yapısına yabancı maddelerin girmesi sonucu insan sağlığını ve huzurunu bozan; hayvan, bitki ve eşyaya zarar verecek derecede kirlenmiş olan hava" şeklinde tanımlanabilir (1). Hava kirliliği sorununun büyük bir bölümünü  $SO_2$  ve partiküler maddeler oluşturmaktadır.

Ankara'daki hava kirlenmesi çeşitli doğal ve yapay etkenlerden kaynaklanmaktadır. Topoğrafik yapı ve meteorolojik etkenler (sıcaklık, rüzgar, basınç sis ve nem) doğal etkenleri oluşturmaktadır. Yapay etkenler ise plansız kentleşme, yeşil alanların azalması ve ısınmada kullanılan yakıtlardan meydana gelmektedir (1-5).

Hava kirlenmesi sorunu yüzyıllardır bilinmesine rağmen, sağlık üzerindeki etkilerine ilişkin araştırmalar önce İngiltere'de ve daha sonra Amerika'da olmak üzere 20.yüzyılın ortalarında başlamıştır (6).

Hava kirlenmesinin etkileriyle ilgili bilgiler, daha çok kirlilikle yüklü günlerdeki yüksek seviyeli kirlenmenin mortalite veya morbidite istatistiklerine olan etkilerine ve uzun süreli maruziyet sonuçlarından elde edilen epidemiyolojik bulgulara dayanmaktadır. Örneğin, 1952'de Londra'da meydana gelen sis olayında, haftalık ortalama partiküler madde ve  $SO_2$  miktarı ile ölüm oranının önemli düzeyde ilişkili olduğu bulunmuştur (7).

Dünya Sağlık Örgütü'nün bir uzmanlar komitesi,  $SO_2$  ve partiküler madde miktarına dayalı olarak rastlanabilecek sağlık sorunlarını Tablo 1'de görüldüğü gibi özetlemişlerdir (5).

Bu çalışmanın amacı, hava kirlenmesi parametreleri ve meteorolojik ölçümler ile ölüm sayısı arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

TABLO 1:—  $SO_2$  ve Partiküler Maddelerin (PM) İnsan Sağlığına Etkileri

Konsantrasyon ( $Mg/ m^3$ )	Beklenen Etkiler
$SO_2$	PM
500 (Günlük Ortalama)	500 Mortalite (ölüm) hızında, hastaneye yatma sayılarında artma.
500-250 (Günlük Ortalama)	250 Akciğer hastalarının durumunda kötüleşme
100 (Yıllık Aritmetik Ortalama)	100 Solunum sistemi hastalıkları belirtileri
80 (Yıllık Geometrik Ortalama)	80 Görüş alanı kısıtlanması, insanlarda cansıkıcı etki

## MARETYAL ve METOD

Araştırmanın yapıldığı bölge Ankara Büyükşehir Belediyesine bağlı Altındağ, Çankaya, Keçiören, Mamak ve Yenimahalle Belediyeleri sınırları içine giren bölgedir.

Hava kirlenmesi parametreleri olarak seçilen  $SO_2$  ve partiküler madde ölçümlerini tespit etmek için, T.C. Sağlık Bakanlığı Dr.Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Çevre Sağlığı Araştırma Müdürlüğü Hava Kirlenmesi Laboratuvarı kayıtlarından yararlanılmıştır. Ankara Büyükşehir Belediyesi sınırları içinde  $SO_2$  ve partiküler madde ölçümleri yapılan yerler; Cebeci, Ulus, Bahçelievler, Çankaya, Aşağı Ayrancı, Aydınlikevler, Maltepe, Kavaklıdere, Sıhhiye ve Demetevler'dir.

Meteorolojik ölçümler, Devlet Meteoroloji İşleri Genel Müdürlüğünden, ölüm sayısı ise Ankara Büyükşehir Belediyesine bağlı beş ilçe belediyesindeki "Defin Kayıt Defterlerinden" alınmıştır. Araştırma 1 Aralık 1988—31.Ocak.1989 tarihleri arasındaki 62 günü kapsamaktadır.

## BULGULAR

Ankara Büyükşehir Belediyesinde 1.12.1938 — 31.1.1989 tarihleri arasında haftalık ortalama ölüm sayısı, hava kirliliği parametreleri ve meteoroloji ölçümleri dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2'de görüldüğü gibi, ortalama ölüm sayısının en yüksek olduğu hafta 9—16.Ocak.1989'dur. Bundan bir hafta öncesinden başlayarak haftalık ortalama  $SO_2$  ve partiküler madde ölçümlerinde de artış vardır.

İncelenen haftalarda ortalama sıcaklıkta genellikle azalma varken, ortalama nisbi nem değerlerinde dikkati çekici bir değişiklik yoktur. Haftalık ortalama en düşük sıcaklık ise Ocak 1989 boyunca hemen hemen aynı kalmıştır.

Ortalama ölüm sayısının en fazla olduğu hafta 9—16.Ocak.1989 olduğundan bu günlere ilişkin veriler ayrıntılı olarak incelenmiştir.

Ankara Büyükşehir Belediyesinde 9—16 Ocak 1989 tarihleri arasında kaydedilen ölüm sayısı, hava kirliliği parametreleri ve meteoroloji ölçümleri dağılımı Tablo 3 ve Şekil 1'de gösterilmiştir.

Şekil 1'de görüldüğü gibi;  $SO_2$  ve partiküler madde ölçümleri 13 Ocak 1989'da en yüksek değere erişmiş, bundan bir gün sonra 14 Ocak 1989'da sıcaklık en düşük seviyeye inmiş, 15 Ocak 1989'da ise nisbi nem en yüksek değere erişirken ölüm sayısı artmıştır.

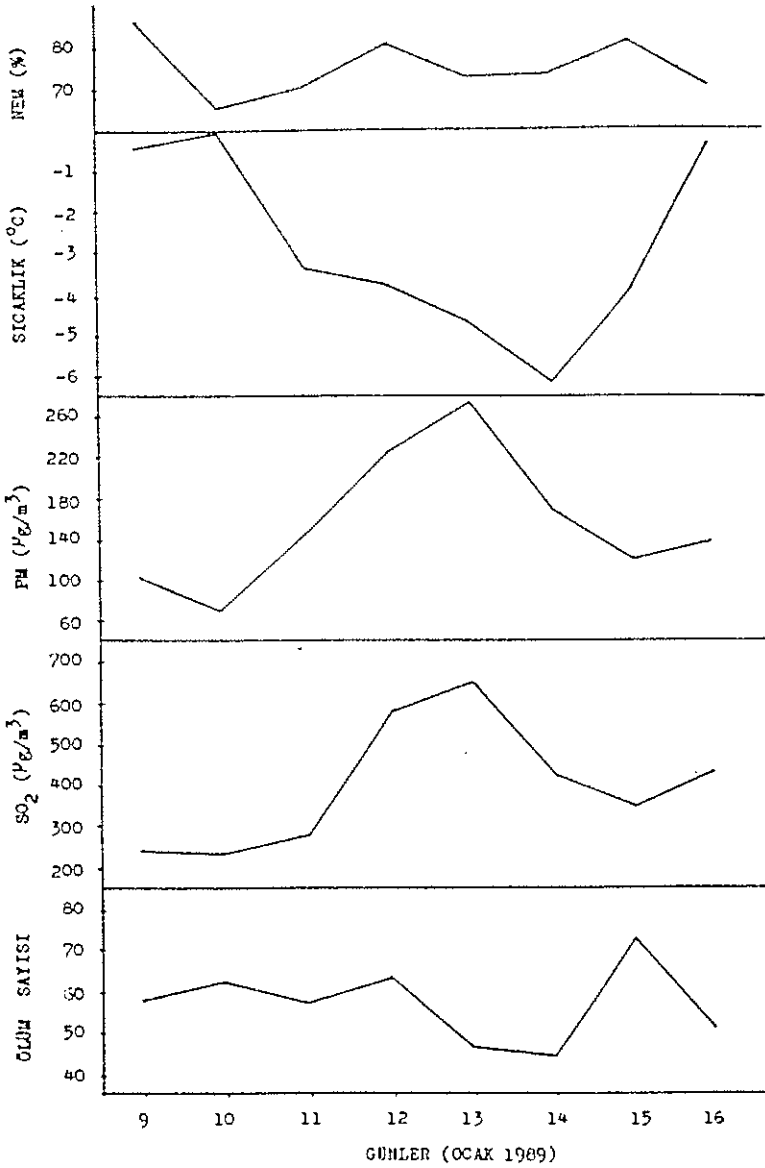
Ölüm nedenlerinden "nefes darlığı, bronşit, astım, zatürre, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve solunum dolaşım yetmezliğinin" hava kirliliğiyle ilgili olduğu düşünülmektedir. İncelenen tarihlerde (9—16 Ocak 1989 tarihleri arasındaki 8 gün ve iki aydan geriye kalan 54 günde) bu hastalıklardan ölme yüzdeleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 4).

TABLO:2- Ankara Büyükşehir Belediyesinde 1.12.1988 - 31.1.1989 Tarihleri Arasında Haftalık Ortalama Ölüm Sayısı, Hava Kirliliği Parametreleri ve Meteoroloji Ölçümleri Dağılımı

Tarih	Ortalama Ölüm Sayısı	Ortalama SO <sub>2</sub> (Mg/m <sup>3</sup> )	Ortalama Partiküller Madde (Mg/m <sup>3</sup> )	Ortalama Sıcaklık (°C)	Ortalama En düşük Sıcaklık (°C)	Ortalama Nem (%)
1-7 Aralık 1988	43.7	325.1	193.2	7.2	3.2	80.0
8-15 Aralık 1988	38.3	268.2	138.4	5.2	3.0	78.2
16-23 Aralık 1988	45.6	313.3	132.7	2.0	-0.9	75.3
24-31 Aralık 1988	45.9	280.4	93.3	0.3	-2.5	69.1
1-8 Ocak 1989	46.3	401.6	152.0	-2.1	-6.6	66.4
9-16 Ocak 1989	56.6	403.7	152.7	-2.9	-6.6	75.3
17-24 Ocak 1989	49.4	422.6	174.5	-2.0	-6.6	70.2
25-31 Ocak 1989	44.4	341.2	143.1	-2.1	-6.4	67.7

TABLO.3— Ankara Büyükşehir Belediyesiinde 9—16 Ocak 1989 Tarihleri Arasında Kaydedilen Ölüm Sayısı, Hava Kirliliği Parametreleri ve Meteoroloji Ölçümleri Dağılımı

Tarih	Ölüm Sayısı	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama
		SO <sub>2</sub> (Mg/ m <sup>3</sup> )	Partiküller Madde (Mg/ m <sup>3</sup> )	Sıcaklık (°C)	En Düşük Sıcaklık (°C)	Nisbi Nem (%)	
9 Ocak 1989	58	248.7	105.7	-0.4	-1.2	87.0	
10 Ocak 1989	62	231.3	71.8	0.0	-2.3	65.7	
11 Ocak 1989	57	379.9	146.7	-3.4	-9.1	70.0	
12 Ocak 1989	63	573.0	224.4	-3.8	-7.7	81.0	
13 Ocak 1989	46	641.8	270.9	-4.7	-9.3	73.0	
14 Ocak 1989	44	424.4	166.0	-6.2	-11.8	73.3	
15 Ocak 1989	72	349.1	119.0	-3.9	-7.5	81.7	
16 Ocak 1989	51	428.4	138.0	-0.4	-3.6	70.3	



Şekil -1 : Ankara Büyükşehir Belediyesinin 9-16 Ocak 1989 Tarihleri Arasında Kaydedilen Ölüm Sayısı, Hava Kirliliği Parametreleri ve Meteoroloji Ölçümleri Dağılımı.



TABLO:4— Ankara Büyükşehir Belediyesinde 1.12.1988 — 31.1.1989 Tarihleri Arasında Kaydedilen Toplam Ölüm Sayısı ve Hava Kirliliğiyle İlgili Ölümler

Zaman	Toplam Ölüm Sayısı	Hava Kirliliğiyle İlgili Ölümler * Sayı	%
9-16 Ocak 1989	453	138	30.46
Diğer 54 gün	2420	552	22.81
<b>Toplam</b>	<b>2873</b>	<b>690</b>	<b>24.02</b>

$t = 3.50, p < 0.01$

\* Nefes darlığı, bronşit, astım, zatürre, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve solunum dolaşım yetmezliği nedeniyle meydana gelen ölümler.

İncelenen tarihlerde ölümlerin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 5'te verilmiştir. Bu tarihlerde, 0 ve 45 + yaş gruplarında, hava kirliliği nedeniyle meydana gelen ölümlerin yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

#### TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada, 1 Aralık 1988 — 31 Ocak 1989 tarihleri arasında, Ankara Büyükşehir Belediyesinde, hava kirliliği parametreleri ve meteorolojik ölçümler ile ölüm sayısı arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Ölüm sayısının en fazla arttığı hafta olarak belirlenen 9-16 Ocak 1989 tarihlerine ilişkin veriler ayrıntılı olarak incelenmiştir.

Tablo 3 ve Şekil 1'de görüldüğü gibi, 9-16 Ocak 1989 tarihleri arasında, Ankara Büyükşehir Belediyesinde, hava kirliliğinin ( $SO_2$  ve partiküler madde) arttığı, ortalama sıcaklığın düştüğü ve nisbi nemin arttığı günlerden hemen sonraki günde ölüm sayısı da artmıştır. Hava kirliliği parametreleri ve meteorolojik ölçümlerle ölüm sayısı arasında ilişki vardır.

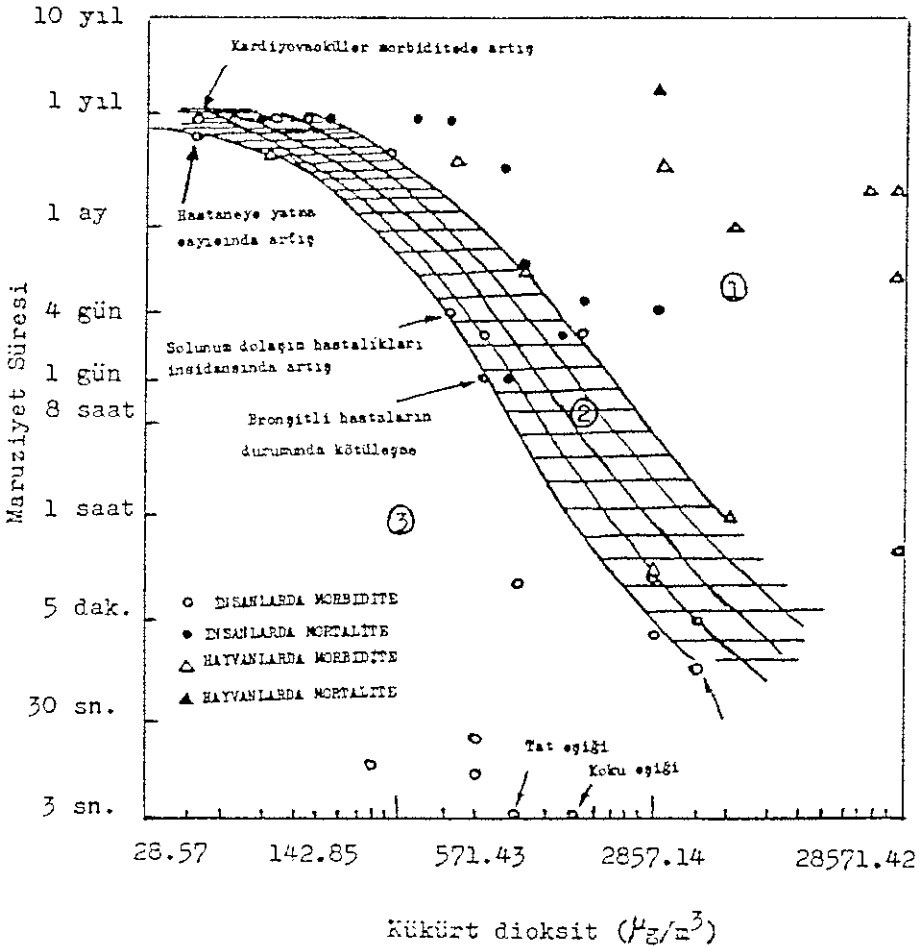
Şekil 2'de görüldüğü gibi,  $SO_2$ 'in insan sağlığı üzerindeki etkisi,  $SO_2$ 'in konsantrasyonu ve maruz kalınan süreye göre değişmektedir (8). Renksiz, kokusuz, suda çözünebilir ve kan dolaşımına kolayca girebilir bir gaz olan  $SO_2$ , üst solunum yollarında irritasyona, solunum yolları enfeksiyon sıklığının artmasına ve bunların iyileşmesinde güçlüğüne neden olur. Bronşial astma ve bronşit gibi solunum yolları hastalıklarının meydana gelmesinde, özellikle yaşlılar ve çocuklarda etkisi daha fazladır. Partiküler maddelerin oluşturduğu kirliliğin de en önemli etkisi solunum sistemi üzerinde olmaktadır (1).

TABLO 5- Ankara Büyükşehir Belediyesinde 1.12.1988 - 31.1.1989 Tarihleri Arasında Kaydedilen Ölümlerin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

	YAŞ GRUPLARI				
	0	1-4	5-14	15-44	45+
1.12.188-31.1.1989 Tarihleri Arasında Toplam Ölüm Sayısı	465	102	63	383	1860
1.12.1988-31.1.1989 Tarihleri Arasında Hava Kirliliğiyle İlgili Ölüm Sayısı (**)	42	32	15	90	511
Hava Kirliliğiyle İlgili Ölüm Yüzdeleri (**)	9.03 (*)	31.37	23.81	23.50	27.47 (*)
1.12.1988-31.1.1989'da	16.88 (*)	25.00	25.00	26.42	35.74 (*)
9.1.1989 -16.1.1989'da Diğer 54 Günde	7.47	32.56	23.40	23.03	25.94

(\*)  $p < 0.05$ 

(\*\*) Nefes darlığı, bronşit, astım, zatürree, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve solunum dolaşım yetmezliği nedeniyle meydana gelen ölümler.



- 1- Normalde beklenenden fazla ölümlerin bildirildiği konsantrasyon-maruziyet süresi alanı
- 2- Önemli sağlık sorunlarının bildirildiği konsantrasyon - maruziyet süresi alanı
- 3- Sağlık sorunlarından şüphelenilen konsantrasyon - maruziyet süresi alanı

ŞEKİL 2: Kükürt dioksitin sağlık üzerine etkileri

İncelenen tarihlerde (9–16 Ocak 1989); nefes darlığı, bronşit, astım, zatürree, kronik abstrüktif akciğer hastalığı ve solunum dolaşım yetmezliği nedeniyle meydana gelen ölümlerin yüzdesi artmıştır (Tablo 4). Hava kirliliğine bağlı ölümlerin yüzdeleri arasındaki farkın 0 ve 45 + yaş grupları için önemli olduğu bulunmuştur.

Fransa'nın iki büyük şehri olan Marseilles ve Lyons'da (9), Atina'da (10) ve Londra'da (11) yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur. Fransa'da yapılan çalışmada, SO<sub>2</sub>'ye bağlı atmosferik kirlenmenin 65 yaş ve üzerindeki insanların solunumuyla ilgili nedenlerden ölümü üzerinde etkisi olduğu; Atina'da solunumla ilgili ölümlerin SO<sub>2</sub> düzeyleriyle ilişkili olduğu; Londra'da ise günlük ölümlerle duman arasında ilişki bulunduğu ortaya konmuştur.

Hava kirlenmesinin insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerinden korunmak için bir yandan hava kirlenmesini azaltıcı önlemler alınırken, öte yandan da hava kirliliğinin yoğun olduğu günlerde, bu kirlilikten en çok etkilenen bebeklerin ve yaşlıların özellikle korunmaları gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Gönül, C., Ankara Hava Kirlenmesinin Belli Kirleticiler ve Meteorolojik Verilere Göre Değerlendirilmesi. Yayınlanmış Bilim Uzmanlığı Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, H.U. Ankara 1984.
- 2- Akalan, İ., Hava Kirlenmesi Ankara Örneği, TÜBİTAK yayını, Ankara 1984.
- 3- Fersan, İ., Bir, Ö., Hava Kirlenmesinde Yakıt Araçları, Yakıtlar ve Yakma Tekniği, Tüberküloz ve Toraks, 17: 1969 (Sayfa 338–340).
- 4- Öztan, Y., Hava kirlenmesi ve Yeşil Sahalar, Tüberküloz ve Toraks, 17:1969. (Sayfa 332–333).
- 5- Topuzoğlu, İ., Çevre Sağlığı ve İş Sağlığı, H.U. Yayınları A–27, Ankara 1979 (Sayfa 50–64).
- 6- Utell, M.J., et al., Air Pollution and Health, Am. Rev. Respir. Dis., 138:1065–8, 1988.
- 7- Sproull, W.T., Air Pollution and Its Control, 2.Ed., Exposition Press, New York, 1972 (Sayfa 109–110).
- 8- Prinz, B., Manual on Urban Air Quality Management, WHO Regional Publications European Series No: 1, Copenhagen, 1976 (Sayfa 58).
- 9- Derriennic, F., et al., Short-Term Effects of Sulphur Dioxide Pollution on Mortality in Two French Cities, Int. J. Epid., 18: 186–197, 1986.
- 10- Hatzakis, A., et al., Short-Term Effects of Air Pollution on Mortality in Athens, Int. J. Epid., 15:73–81, 1986.
- 11- Mazumdar, S., et al., Relation of daily mortality to Air Pollution: An Analysis of 14 London winters 1958/1959–1971/1972, Arch. Environ. Health, 37:213–220, 1982.

# ALFA İNTERFERON'UN KRONİK HEPATİT B VİRUS ENFEKSİYON TEDAVİSİNDEKİ YERİ

Aziz HACİBEKTAŞOĞLU \*

Ali İNAL \*\*

Altuğ BARUT \*\*

## ÖZET

Kronik HBV Enfeksiyonu bilinen bir tedavisi olmayan yaşamı tehdit eden bir enfeksiyondur. Alfa-İFN'nun uygulamaya alınmasıyla kronik HBV enfeksiyon tedavisinde önemli bir başarı elde edilmiştir. Alfa-İFN kronik HBV enfeksiyonu olgularında güvenilirliği yüksek, etkinliği % 40'lara kadar ulaşan bir ajandır. Alfa-İFN'nun yanı sıra günümüzde diğer ajanların tedavi etkinliği araştırılmakta, bunların Alfa-İFN ile kombine edilerek klinik uygulamada tedavi edici uygulama şekillerinin araştırılması ve mevcut olanakların geliştirilmesi konusunda yeni çalışmalar sürdürmektedir.

## THE ROLE OF ALPHA – INTERFERON IN THE TREATMENT OF CHRONIC B HEPATITIS

### SUMMARY

Chronic B Hepatitis is a serious Liver disease that has been without specific treatment until recently. A diministration of Alpha-Interferon represents a significant advances in the management of disease. Alpha-Interferon is a safe drug with 40 % treatment modility. Beside Alpha-Interferon, other anti-viral agents should be investigated for the treatment of chronic B hepatitis. Further progress in anti-viral therapy of chronic B-Hepatitis and combination of other anti-viral agents with alpha-interferon eventually needed for effective treatment for all forma of chronic hepatitis.

## GİRİŞ

Günümüzde Kronik Viral Hepatitler 3 farklı virus tarafından oluşturulan farklı hastalıklar olarak tanımlanmaktadır (9). Bu viruslar Hepatit B Virus (HBV), Hepatit D Virus (HDV) ve Hepatit C Virus (HCV)'dir. Kronik Karaciğer (KC) hastalığı Kronik Persistan Hepatit (KPH), Kronik Aktif Hepatit (KAH), siroz ve hepatoselüler Karsinomun en önemli nedeni olarak Kronik Viral Hepatitler gösterilebilir.

---

\* GATA İnfeksiyon Hst. ve Kl.Mik.ABD Doç.Dr. Ankara-TÜRKİYE

\*\* GATA İnfeksiyon Hast.ve Kl.Mik.ABD.Uzm. Uz.Ankara-TÜRKİYE

Kronik Viral Hepatitlerin 3 major formu; virus dışı (non-viral) oluşan kronik Hepatitlerden serolojik, etiyolojik ve antiviral veya immunosupressif tedavilere verdiği cevaplar ile önemli farklılıklar gösterir (6).

İnterferon (IFN), organizmanın virus enfeksiyonlarına karşı direnç geliştirmesine önemli katkıları olan ve virus ile enfekte olmuş hücreler tarafından salgılanan bir proteindir. (32) IFN antiviral etkisini intrasellüler seviyede virus replikasyonunu inhibe ederek ve hücre yüzeyleri ile vücut sıvılarında virus antijenlerine karşı immün cevabı düzenleyerek gösterir (27). Serum INF düzeyi çeşitli viruslerle enfekte olmuş olgularda yükselme göstermesine rağmen, akut viral hepatitli olguların serumunda ölçülebilir bir yükselme göstermemektedir (27, 32, 37).

Serum ve karaciğerde hepatit etkeni viruslerinin komponentlerini göstermek için daha duyarlı ve özgün testlerin gelişmesi kronik viral hepatitlerin daha iyi anlaşılmasına ve akılcı tedavi yaklaşımlarının yapılmasına olanak sağlamıştır (20, 31).

Alfa interferon ile yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar, bu tedavi yaklaşımının her 3 Kronik Viral Hepatit (KVH) formunda kullanılabilecek etkin bir tedavi yaklaşımı olabileceğini göstermektedir (15, 18, 20, 26, 31, 32, 37).

### KRONİK HEPATİT – B

Hepatit-B virusu zarflı, kısmi çift sarmal DNA içeren insanlarda akut ve kronik karaciğer hastalığına yol açan küçük bir virustur (23). Tüm dünyada 200 milyona yakın kronik taşıyıcının olduğu (24) ve bunların yaklaşık % 25 – 30'nun Kronik HBV enfeksiyonuna bağlı olarak yaşamlarını yitireceği tahmin edilmektedir (37). Kronik taşıyıcılarda hepatosellüler karsinomaya yakalanma riski çok yüksektir (20). Kronik Hepatit-B; siroza, hepatosellüler yetmezliğe ve ölüme yol açan ciddi bir karaciğer hastalığıdır (20). Histopatolojik olarak kronik persistan hepatitin gösterildiği olgularda 5 yıllık yaşam süresi % 97, Kronik Aktif Hepatit da % 86, Kronik Aktif Hepatit ve siroz bulunan olgularda ise % 55'dir (37). Virus tekrar replike olmaya başlaması enfeksiyonun spontan alevlenme epizodlarını ortaya çıkararak klinik de-kompanzasyona, hafif ya da stabil karaciğer hasarının ilerlemesine yol açar. Bu mekanizma kronik persistan hepatitin, kronik aktif hepatit ve siroza ne şekilde ilerlediğini açıklayabilir (9).

Kronik Hepatit-B enfeksiyonunun tedavi edilmesi zorunlu bir hastalık olduğunu gösteren kriterler Tablo-1'de görülmektedir.

Kronik HBV enfeksiyonunun tanısı; serumda hepatit B virus yüzey Antijeni (HBsAg) pozitifliği ile birlikte transaminazları yükselen hastada, HBV-DNA ve Hepatit B Virus e Antijeni (HBeAg) pozitifliğinin 6 aydan daha fazla devam etmesi ile konulur (4).

TABLO:1— KHBV'in Antiviral Tedavisini Gerektiren Nedenler (20, 31).

- 1- Ciddi karaciğer hastalığı gelişen olgularda 5 yıllık yaşam süresi % 50–90 arasında olması.
- 2- Hepatosellüler karsinoma riskinin HBsAg (Pozitif HBV taşıyıcılarında, normal kişilere oranla 200 kat daha fazla olması.
- 3- Enfeksiyonun alevlenmesi sonucu hafif karaciğer hasarının ilerleme riskinin yüksek olması.
- 4- Kortikosteroidlerin (KS) tedavide etkisiz olması ve virus replikasyonunu arttırması.
- 5- Tedavi edilmeyen kişilerin enfeksiyon rezervuarı olmaları.

KC iğne biyopsisine nekroinflamotuar hasarın, fibrotik ve sirotik proçesin derecesini görmek için gerek duyulur ( 4,20).

Yukarıda sözünü ettiğimiz tüm bu özellikler Kronik HBV enfeksiyonlarının güvenli ve etkili tedavisini gerekli kılmaktadır. Son iki dekat (on yıl) içinde kronik viral hepatit etkenleri konusunda öğrenilen bilgiler özel tedavi yöntemlerinin uygulamaya girmesine katkıda bulunmuştur. Tarihsel gelişimi içinde tedavi yaklaşımları incelendiğinde karşımıza şu sonuçlar çıkmaktadır.

1960'da Hepatit—B enfeksiyonu için spesifik bir serolojik marker olan HBsAg' nin (Australia antijeni) bulunması enfeksiyonun akut ve kronik formlarının tanınmasını sağladı (9, 12, 20). Bu gelişmeden sonra kronik aktif hepatitis tanısı konulan HBsAg (Pozitif) olgulara 1970'lerin başlarına kadar kontrollü çalışmaları ile kortikosteroid uygulandı (14, 20, 31). Bu çalışmalarda kortikosteroidlerin otoimmün kronik aktif hepatit (HBsAg Negatif) olgularında hastalığın gidişinde önemli düzelmeler ile yaşam süresini uzattığı saptanırken (9), kronik HBV enfeksiyonlarında aynı sonucun elde edilemeyeceği görüldü. (9, 14, 20, 31). 1980'lere kadar süren kontrollü çalışmalar kronik hepatit—B tedavisinde ister kısa ister uzun süreli olsun KS tedavisinin faydalı olmadığını, hatta zararlı olduğunu göstermektedir (9, 22, 31, 37).

KHV'lerin tedavisinde en önemli gelişme HBV replikasyonunun doğrudan, spesifik markerleri olan HBeAg, HBV—DNA ve DNA polimerase aktivitesinin gösterilmesiyle oldu. 1976'da alfa—interferon ve adenine arabinoside ile HBV replikasyonunun inhibe edilebileceği gösterildi (16, 28). Bu kombinasyon ile tedavi edilen olguların bir kısmında serumda HBV replikasyonu gösteren markerların kaybolduğu, bir kısmında HBeAg'nin yerini anti—HBe'nin aldığı ya da HBsAg' nin serumda kaybolup anti—HBs pozitifliğinin ortaya çıktığı görüldü (16, 28).

Ancak tüm bu uygulamaların başlangıçta zorluğunun yanısıra yanıtıcı sonuçları vardı. Bunlardan ilki Alfa—İnterferonun virus ile infekte olmuş insan lökositlerinden çok az miktarda purifiye edilen pahalı bir ajan olmasıydı (9, 16, 20). İkinci adenin arabinoside'in haftalar boyunca sabit infüzyon ile verilmesi gereken

bir ilaç olmasından dolayı çıkan uygulama güçlükleri idi (20). Üçüncüsü ise HBsAg'nin, hatta HBsAg'nin hastaların bir kısmından spontan olarak serumdan kaybolmasının tedaviye bağlanması sonucu elde edilen tedavi etkinliğinin yüksek olarak değerlendirilmesi idi (4, 9, 20, 28).

Tedavi yaklaşımları arasında kortikosteroidlerin (KS) yanı sıra BCG veya Levamizol ile immünstimülasyon (13), Phyllanthus amarus adlı bitki ekstrasının kullanılması, adenin arabinoside (38), adenine arabinoside monophosphate (Ara-AMP) (28), acyclovire (3), alfa-interferon (Alfa-INF) (9, 20, 27, 31) ile anti-viral tedavinin uygulanması denenmiştir. Bu arada alfa-INF'nun tedavi etkinliği en yüksek ajan olduğu belirlenmiştir (9, 11, 12, 18, 20, 22, 26). Ara-A ve Adenin arabinoside'in monofosfat türevi adenin arabinoside monofosfat (Ara-AMP) etkili antiviral ajanlardır (16, 20). Ara-AMP'nin suda çözünürlüğü yüksektir ve günde iki kez I.M enjeksiyonlar halinde ambulator hastalara uygulanabilir (9, 18). Yapılan çalışmalar Ara-A ve Ara-AMP'nin uzun süreli uygulanması sonucu viral replikasyonu gösteren marker'lerin serumdan geçici olarak kaybolduğu, ilaç kesilince tekrar serumda yükseldiklerini göstermiştir. Kronik HBV enfeksiyonunda Ara-AMP ile oluşturulan serokonversiyon oranlarının spontan olarak oluşandan daha yüksek olduğu görülmüştür (9). ABD'de yapılan çalışmalarda KHBV enfeksiyonunda Ara-AMP ile oluşan serokonversiyon oranının spontan serokonversiyon oranına eşit olduğu gösterilirken (20), Avrupa'da yapılan çalışmalarda bu oranın Ara-AMP lehine daha yüksek olduğu bulunmuştur (9, 12). Ara-AMP iyi bir antiviral ajan olarak kabul görmemektedir (28, 31). Çünkü uzun sürede kullanıldığında nörotoksisite riski çok yüksektir. İmmunosüpresif etkisi ise hala tartışmalıdır. Bu özelliklerinden dolayı ABD'de kullanımdan çıkarılmıştır (16, 28, 31).

Antiviral etkili acyclovir ve 6-deoxyacyclovir güvenlik sınırları daha geniş ilaçlar olarak klinik uygulamaya alınmasına rağmen HBV'ye karşı belirgin bir aktiviteye sahip değildir (3), INF ile kombine edildiğinde acyclovirin anti-viral aktivitesini değerlendiren Klinik çalışmalardan da henüz anlamlı bir sonuç alınamamıştır (9, 20, 30).

Şu anda elimizde kronik HBV enfeksiyonuna karşı en etkili tedavi yöntemi olarak INF bulunmaktadır (5, 17, 20, 27, 31). INF uygulamasına 1970'lerin ortalarında başlandığında INF'nun elde edilmesindeki güçlük, saf olarak elde edilemeyen INF'nun hangi doz ve sürede uygulanması gerektiği konusunda bilginin az olması, bu uygulama ile alınan sonuçların güvenilirliğini olumsuz yönde etkilemiştir (10, 20). 1980'lerin başlarında Rekombinan DNA teknolojisi ile saf INF'nun elde edilmesinden sonra (27), ucuz ve istenilen miktarda INF, klinik uygulamaya girmiştir.

INF'lar virus enfeksiyonları ve diğer antijenik stimuluslar sonucu konağın sentez ettiği protein yapısındaki maddelerdir (32). Antijenik ve hücre orjinlerine



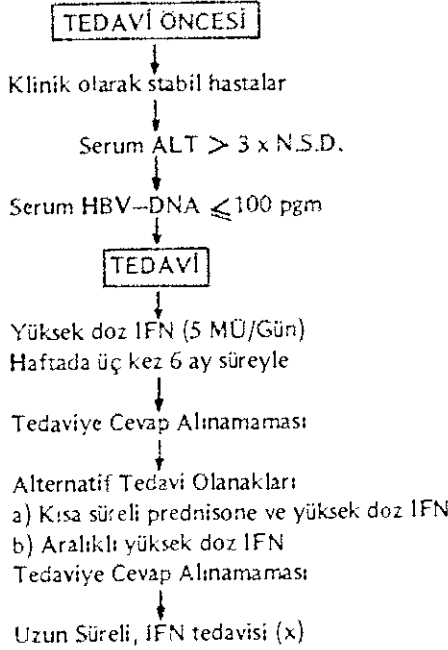
göre INF'lar Alfa (lökosit), Beta (Fibroblast), Gamma (İmmüne) olarak sınıflandırılırlar (31, 32). Klinik uygulamada kullanılan çok çeşitli rekombinan INF'lar firmalarca üretilmeye başlanmıştır. Çok sayıda rekombinan interferon elde edilmiş ve klinik uygulamaya sokulmuştur. Bugün kullanılmakta olan ve rekombinan yöntemlerle elde edilen INF'ların bazıları şunlardır. Rekombinan Alfa-2a (Roferon, Roche), Rekombinan alfa-2b (İntron-A, Schering), Lymphoblastoid (Wellcome) — rekombinan Beta-INF (Beta-ser-cetus) ve rekombinan Gamma-Inf (Schering). Bu yolla üretilen INF'ların hepsi anti-viral ve immunomedülatör etkiye sahiptir (9, 32). Buda tedavi için en ideal ajan olduğu düşünülmektedir. Çünkü HBV ile oluşan kronik enfeksiyonun nedeni, virusa karşı immun cevabın yetersiz olmasıdır (9, 11, 12, 18, 20, 22, 26). Ayrıca HBV'nin, invitro şartlarda, virus proteinlerinin sellüler aktiviteyi ve alfa-INF yapımını uyaramadığı gösterilmiştir (32).

INF'ların kronik HBV enfeksiyonlarında kullanım şeklinin araştırıldığı çalışmalarda pek çok farklı düşünce ve parametre ortaya çıkmıştır. Bu tartışmalar sırasında verilecek ilacın dozu (10), uygulama süresi (11), uygulanacak INF'nun tipi (21), belli bir standarda bağlanması gereği (9, 31), bu konuda çalışanların ortak düşüncesidir. Yapılan ilk çalışmalarda yüksek dozda ve kısa süreli INF uygulaması üzerinde durulmaktaydı. Ancak kısa süreli uygulamalarda HBV marker'larının (HBsAg, HBeAg, HBV-DNA ve DNA polimeraz) geçici olarak kaybolduğu görüldü (33). Uzun süreli tedaviler HBV serum aktivite markerlarının sürekli olarak kaybolabileceğini klinik ve uzun dönemde histopatolojik düzelmenin olabileceğini gösterdi (2, 12, 31, 35).

Yapılan çalışmalarda elde edilen bilgiler, güncel INF tedavinin sağladığı faydalar ana hatları ile aşağıda açıklandığı şekilde belirlenmiştir. Buna göre (1) Hastaların yaklaşık 1/3'de alfa-INF tedavisi ile HBV enfeksiyonunun replikasyonunu gösteren serum markerları (HBeAg, HBV-DNA-DNA-Polimeraz) kaybolmaktadır (1, 4, 11, 33). (2) Tedavinin başarılı olabilmesi için Alfa-İnferferonun en az üç ay süreyle uygulanması gereklidir (3, 9, 12, 20). (3) Yorgunluk, iştahsızlık, kas ağrısı, saç dökülmesi gibi yan etkilerin açık görülmesine rağmen 5 milyon ünite/gün INF dozu en iyi tolere edilen dozdur (4, 5, 20, 31). (4) haftada 3 kez interferon uygulaması hem virus replikasyonunu durdurduğu, hem de günlük dozlardan daha iyi tolere edildiği için tercih edilmektedir (9, 18, 22, 24, 31, 37).

Düşük doz (5, 10 milyon Ünite/gün) INF'nun tedavi etkinliği yüksek doz (36-68 mü/gün) INF'nun tedavi etkinliğine eşittir ve daha iyi tolere edilir (Şekil 1) (9, 12, 21, 31).

ŞEKİL:1- Kronik HBV Enfeksiyonu olan hastalarda IFN tedavisi için uygulanabilecek şema (20).



N.S.D: Normal Serum Düzeyi, pgm: Pikogram, (x) Deneysel Aşamada Kronik HBV Enfeksiyonunda IFN tedavisinin temel hedefleri TABLO-2'de görülmektedir.

TABLO:2- Kronik HBV Enfeksiyonunda IFN Tedavisinin Temel Hedefleri (9, 12, 20, 31).

- 1- HBV Replikasyonunun durdurulması (HBeAg ve HBV-DNA'nın serumdan kaybolması)
- 2- HBsAg'nin kaybolması
- 3- İnfektivitenin ortadan kalkması.
- 4- Transaminaz düzeylerinin normale dönmesi.
- 5- Karaciğer inflamasyonunun çözülmesi.
- 6- Semptomların kaybolması.
- 7- Karaciğer hastalığının ilerlemesinin durdurulması.
- 8- Hepatosellüler karsinoma riskinin azaltılması.
- 9- Yaşam süresinin uzaması.

IFN tedavisinde cevabı etkileyen hastaya ait pek çok faktör vardır. Transaminaz düzeyi yüksek, aktif karaciğer hastalığı bulunan ve virus replikasyon düzeyi düşük ya da orta derecede artmış olgularda tedaviye alınan cevap daha iyidir (37). Çünkü sözünü ettiğimiz bu faktörlerin hepsi virüse karşı immün sistemin verdiği cevap şiddeti ile doğrudan ilişkilidir. Transaminaz aktivitesi yükselen olgularda genellikle histolojik olarak aktif karaciğer hastalığı ve buna bağlı olarak dolaşımdaki HBV-DNA düzeyi düşüktür (10, 20, 25, 26). TABLO-3'de IFN tedavisine verilen cevap olumlu ve olumsuz yönde etkileyen faktörler görülmektedir.

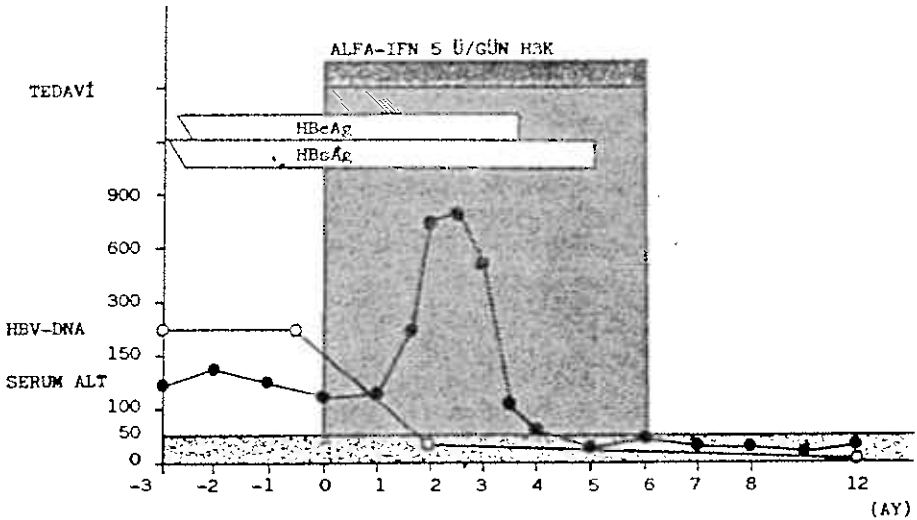
TABLO:3- IFN Tedavisine Verilen Cevabı Etkileyen Faktörler

BULGU	OLUMLU ETKİ	OLUMSUZ ETKİ
Hastalık Dönemi	Yetişkin Yaş Dönemi	İnfant ve Çocukluk yaş dönemi
Sex	Kadın	Erkek
ALT	Tedaviden Önce Yüksek	Tedaviden Önce Düşük
HBV-DNA	Tedaviden Önce Düşük	Tedaviden Önce Yüksek
Histolojik Reaksiyon	Aktif	İnaktif
HIV	Negatif	Pozitif
Seksüel Tercih	Heteroseksüel	Homoseksüel
Anti-HIV	Negatif	Pozitif

IFN tedavisinin 2. ve 3. aylarında transaminaz düzeylerinde yükselme meydana gelir. Bu durum IFN tedavisine verilen cevabı değerlendirme önemli bir göstergedir (4, 27). Ancak bu yükselmeden sonra, serum HBV-DNA düzeyinde hızlı bir düşme görülür (4, 27). Yapılan bir çalışmada alfa-IFN ile tedavi edilen KHBV enfeksiyonlu 23 olgunun 6'sında serum AST düzeyi normalin 10-20 katı artma gösterdikten sonra normal düzeylerine düşerek olguların 5'inde serum HBeAg, 1'inde serum HBsAg düzeyleri negatifleşmiştir (4, 9, 12, 20, 27, 31). IFN aktivitesini ölçmek için kullanılan diğer bir belirteç de serum 2-5 oligonükleotid sentetaz enzim aktivitesinin ölçülmesidir (15). Bu enzimin sentezi IFN'nun hücre membranındaki spesifik reseptörlere bağlanmasından sonra enzime spesifik RNA'nın transkripsiyonu ile olmaktadır (15, 20, 21). Ek olarak IFN protein kinazları, MX proteini, HLA-antijenlerini ve DNA bağlayan protein sentezini indükler (32).

Alfa-IFN'a Kronik HBV enfeksiyonunun klinik, biyokimyasal ve serolojik cevabı oldukça karmaşıktır. Tedavinin başlaması ile birlikte HBV-DNA'nın serum düzeyinde % 70-80'lere varan oranda hızlı bir düşme meydana gelir (19, 20, 23).

Ancak virus aktivitesi serumda hala saptanabilir düzeydedir ve tedavinin 6–12'nci haftasına kadar serum HBeAg ve HBsAg düzeylerinde değişme meydana gelmez (12, 20). Bu noktada hastaların bir kısmında serumda HBV–DNA ve HBeAg kaybolmadan önce transaminaz düzeylerinde normalin 4 katına kadar varan geçici bir artma meydana gelir (9, 12, 20, 31). Hastalığın gidişinde meydana gelen bu alevlenme, HBV'nin immün klirensi benzer şekilde replike olan virusun uzaklaştırılmasına bağlıdır (18, 20, 21, 31). Bu klirensin anti–viral etkisine mi yoksa immünolojik aktivitesine mi bağlı olduğu bilinmemektedir (32). Şekil 2'de serum AST seviyesinde görülen değişim yer almaktadır (12).



Alfa–IFN kullanılarak hastaların % 40'ında HBV replikasyonunu durdurmak ve hastalığın düzelmesini sağlamak mümkündür (19). ABD ve Avrupa'da alfa–IFN ile yapılan kontrollü çalışmalarda yetişkinlerde 3–6 ay süren günlük, gün aşırı ve haftada üç kez yapılan enjeksiyonlarda 5–10 MÜ'lik IFN dozu ile % 25–50 olguda tedavi cevabı alınmıştır (1, 11, 12, 19, 20, 31). Tedavi görmeyen olgularda spontan virus klirensi % 0–15 arasında değişmektedir. İki oran karşılaştırıldığında alfa–IFN tedavisinin Kronik HBV enfeksiyonunda etkili olduğu görülmektedir. TABLO 4'de kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan alfa–IFN ile alınan sonuçlar özetlenmiştir.

TABLO:4— Kronik HBV Enfeksiyonunda Alfa-IFN Tedavi Sonuçları

IFN Tipi	T.Süresi	Olgu Sayısı	HBeAg Kaybolma% Tedavi Kontrolü	HBsAg kaybol- ma % tedavi kon.	Ref
r- $\alpha$ -IFN	3 ay	24	% 9 % 8	-	(27)
r- $\alpha$ -IFN	6 ay	41	%19 -	%6	(30)
r- $\alpha$ -IFN	1 ay	30	- -	-	(20)
r- $\alpha$ -IFN	6 ay	46	%26 -	%22	(1)
r- $\alpha$ -IFN	6 ay	72	%11 %6	-	(37)
r- $\alpha$ -IFN	4 ay	45	%34 %14	%3	(31)
r- $\alpha$ -IFN	6 ay	23	%25 -	%2	(26)
r- $\alpha$ -IFN	6 ay	14	%21 -	-	(11)

TABLO 4'de yer alan serilerde HBeAg'nin serumdan kaybolma oranı yaklaşık % 30 civarında iken, HBsAg'nin serumdan uzaklaşması % 15 civarında kalmıştır. Bu serilerin ancak 2'sinde tedavinin histolojik olarak sonucu değerlendirilmiş ve serumdan HBeAg ve HBsAg klirensi görülen olgularda başlangıçtaki histopatolojik değişikliklerin geri dönüştüğü görülmüştür (4, 31).

IFN'a karşı antikor gelişmesi IFN'nun tedavi etkinliğini önemli derecede azaltmaktadır (20). Çünkü antikorlar IFN'nu nötralize ederek etkinliğini ortadan kaldırmaktadır. IFN'a karşı gelişen antikorlara en çok malignite tedavisi gören olgularda rastlanmaktadır (9, 20). Antikor gelişmesinde kullanılan IFN tipi, kaynağı, dozu, uygulama şekli önemli ölçüde etkilidir (9, 12). Ayrıca antikor düzeyini saptamada kullanılan yöntemde etkili olmaktadır. Perillo ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kronik HBV enfeksiyonu olan 40 olguda IFN- $\alpha$ 2b uygulamasından sonra olguların % 10'unda IFN'a karşı antikor geliştiği saptanmış ancak bu olguların hiçbirinde mevcut antikorun tedavi etkinliğini bozmadığı görülmüştür (30). Çalışmalarda elde edilen sonuçların farklılığı yeni çalışmaların yapılmasını gerektirmektedir.

Yapılan çalışmalarda IFN tedavisine klinik olarak stabil Kronik aktif hepatiti olan ve virus replikasyon marker'leri pozitif olan (HBeAg, HBV-DNA, DNA-Polimeraz) yetişkinler alınmaktadır. HBsAg taşıyıcılarının diğer bir grubunda tedavi cevabının değerlendirilmesi konusunda yeni çalışmalara gerek vardır. HBeAg negatif taşıyıcıların % 20'sinde serum HBV-DNA miktarı ölçülebilir düzeydedir (20). Bu olguları enfekte eden HBV'nin prekor bölgesinde bir mutasyonun olduğuna inanılmakta ve hasta serumunda HBeAg görülememektedir (7). Bu olgularda hastalık hızlı progresyon gösterirken IFN tedavisi ile birlikte şiddetli yan etkiler

ortaya çıkar ve IFN tedavisi hastalığın alevlenmesi için uygun zemini hazırlayabilir (20, 31). Bu olgularda IFN tedavisi düşük dozda (5 ME/gün, Haftada 3 gün) 1-3 aylık süre ile serum HBV-DNA düzeyleri takip edilerek yapılmalıdır (3, 37). Ayrıca yine bu olgularda yan etkiler izlenerek doz ayarlaması ya da alevlenmelerin olduğu fazla kısa süreli IFN tedavisi yapılabilir (9, 12, 20). Ciddi alevlenme ve yan etkilerin olabileceği düşünülerek, kronik HBV enfeksiyonlarında IFN tedavisine hastada uygun parametreler bulunduğu ve ileri derecede karaciğer hasarının olmadığı durumlarda başlanmalıdır (12). Karaciğer hasarının ileri derecede olduğu olgularda düşük doz IFN (0, 5-1MÜ/Gün, Haftada 3 gün) tedavisine başlanabilir (31). Olguların yakından takibi ile tolere edebildikleri miktarı kadar IFN dozu artırılarak tedaviye devam etmek mümkündür (12, 20, 21). Tablo 5'deki özellikleri içeren hasta gruplarında IFN tedavi etkinliğinin tam olarak anlaşılması için kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

TABLO 5— Kontrollü Klinik Çalışmalara İhtiyaç Duyulan Hasta Grupları (7, 9, 31).

- 
- 1- HBeAg Negatif, HBV-DNA pozitif Kr. Aktif Hepatitli olgular
  - 2- Dekompanse Kronik HBV Enfeksiyonu
  - 3- Kronik HDV enfeksiyonu
  - 4- Kronik HBV Enfeksiyonu Olan Çocuklar
  - 5- Komplikeşyonlu Kronik HBV Enfeksiyonları (Ör: Vaskülit-Flomerülonefrit).
- 

Alfa-IFN'a verilen cevap oranını artırmak için Alfa-IFN'lar ile kortikosteroidler (KS) kombine edilerek kullanılmaktadır (14, 29). Kısa süreli KS uygulamasının kesilmesinden sonra rebound etki ile immünstimülasyon meydana gelir ve bu etki ile virus marker'lerinde (HBeAg, HBV-DNA ve DNA polimeraz aktivitesi) geçici olarak kaybolma görülebilir (14, 20, 29, 31). Bu etkinin idamesi için alfa-IFN ile yüksek dozda tedaviye devam edilir, KS'ler alfa-IFN ile kombine edildiğinde 60 mg/gün prednisolon 6 hafta süreyle azaltılarak verilir ve 2 hafta süre ile tedavi kesildikten sonra 3-6 ay süren 5 MÜ/gün, haftada 3 gün alfa-IFN tedavisine başlanır (14). Perrillo ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada prednisolon tedavisini takiben alfa-IFN uygulanan 18 olgunun 9'unda HBV-DNA, 8'inde ise HBeAg serumdan kaybolmuştur. Bu sonuç tek başında alfa-IFN kullanılan serilerle birbirine eşittir. Bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, tedavi öncesi serum ALT düzeyi 100 IU/ml'nin altındaki olgularda alfa-IFN'dan önce prednisolone uygulaması ile serum ALT düzeyi 100 IU/ml'nin üzerindeki olgulardan daha iyi sonuçlar alınmıştır. Başka çalışmalarda da kısa süreli KS uygulamasından sonra alfa-IFN uygulanan serum ALT düzeyi düşük olan olgularda elde edilen başarı, tek başına alfa-IFN uygulaması ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark göstermemektedir (9, 10, 12, 14, 20, 22, 27, 31).

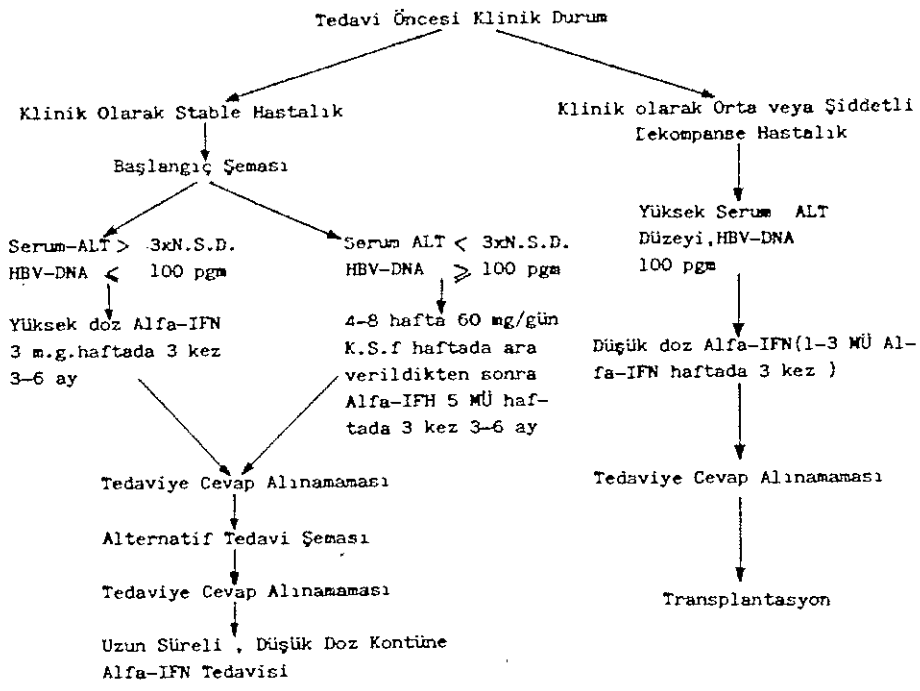
Infant ve çocuklar döneminde akut HBV enfeksiyonu geçiren olguların yaklaşık % 40'ı kronikleşirken bu oran yetişkin hayatta % 5-10'dur. Bu sonuç çocukların kronik HBV enfeksiyonu tehdidine daha açık olduklarını gösterir (20). Çocuklarda immün sistemin daha az gelişmiş olmasının enfeksiyonun kronikleşmesinde önemli bir yeri vardır (32). Ancak çocuklarda Kronik HBV enfeksiyon tedavisinde IFN'nun yeri yeterince incelenmemiştir. (31) Bazı çalışmalarda çocukların IFN tedavisine daha iyi cevap verdiği gösterilirken, bazı klinik çalışmalarda yetişkinler ile karşılaştırıldığında alınan sonuçların daha iyi olmadığı bulunmuştur (9, 12, 20, 31, 32).

Gamma-IFN'nun alfa-IFN veya beta-IFN ile kombine edilerek, IFN'ların sinerjik ve additif etkisinden faydalanmak düşüncesi ile kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılabileceği öne sürülmüştür (20, 25). Gamma-IFN'nun, alfa-IFN ile kombine edildiği tedavilerde alınan sonuçlar tek başına alfa-IFN ile alınan sonuçlara benzemektedir (17). Gamma-IFN'nun beta-IFN ile kombine edildiği çalışmalarda ise şiddetli yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Gamma-IFN'nun beta-IFN ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, Gamma-IFN'nun anti-viral etkisi olmadığı ve düşük dozlarda bile şiddetli yan etkileri olduğu görülmüştür (5). Diğer IFN dozlarından 4-5 kat daha düşük dozlarda bile Gamma-IFN'a ait şiddetli yan etkiler görülmektedir (5, 35). Benzer şekilde Gamma-IFN'nun Alfa IFN ile karşılaştırıldığı çalışmalarda (17), Gamma-IFN'nun virus replikasyonunu inhibe edemediği görülmüştür (5, 35). Bu sonuçların IFN'ların kombine edilerek kullanılması ile elde edilen tedavi sonuçlarından farklılık göstermediğini ortaya koymaktadır (5, 10, 12, 17, 20, 35). Ayrıca gamma-IFN'nun virus replikasyonunu inhibe edici etkisinin az olması ve şiddetli yan etkilerinin bulunması pratik olarak kullanımını gereksiz kılmaktadır (5, 32).

## SONUÇ

Serumda HBV markerlerini saptamaya yarıyan duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek testlerin geliştirilmesi Kronik HBV enfeksiyonunun patogenezinin anlaşılmasına ve yeni tedavi olanaklarının araştırılmasına fırsat sağlamıştır. Çok sayıda anti-viral ve immünomodülatör ajanın kullanılmasına rağmen, alfa-IFN dışında hiçbir ajan ile umut verici sonuçlar alınamamıştır (9, 12, 20, 35). Alfa-IFN kronik HBV enfeksiyonunda virus replikasyonunu inhibe ederek, viral aktiviteyi gösteren HBeAg, HBV-DNA ve DNA-polimerazın serumdan temizlenmesini sağlar (19, 20, 22). Kronik HBV enfeksiyonunda önerilen Alfa-IFN tedavi akım şeması pratik takip açısından bu bölümde tekrar ele alınarak şekil 3'de sunulmuştur. HBV'ne verilen immünolojik cevabın, virus replikasyon derecesinin ve klinik durumun her olguda farklı olması etkili tek bir tedavi şemasının uygulanması kılkmaktadır. Olgulara kişisel özelliklerin farklılık göstermesi standart alfa-IFN tedavi şemaları ile etkili sonuçların alınmasını önlemektedir (20, 22, 31).

ŞEKİL:3- Alfa-IFN Tedavi Akım Şeması (20).



Bu koşullar etkili ve güvenilirliği yüksek yeni anti-viral ve immunomodülatör ilaçların araştırılıp kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Alfa-IFN tedavisinin standart uygulamasından fayda görmeyen olgularda kontüne düşük doz IFN'nun yeri araştırılmalıdır (10, 12, 37). Bu uygulama ile infektiviteyi sınırlayarak, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak teorik olarak umut vericidir.

Henüz çalışmalarımızın başında olmamıza rağmen kliniğimizde yaptığımız çalışmalarda alfa-IFN'nun kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde olumlu tedavi etkinliğini gözlemekteyiz.

Kronik HBV enfeksiyonu konusunda yapılan çalışmalar gelecekte hastalığın tedavisi için etkin bir çözüm bulunabileceğini göstermektedir. Hastalığın immunopatolojisinin anlaşılması, anti-viral ajanların etki mekanizmasının ve anti-viral aktiviteyi izleme olanaklarının artması yeni tedavi olanaklarının bulunmasına daha kolaylaştıracaktır.



## KAYNAKLAR

- 1- Alberti, A., Pantissu, P., Fattovich, G. et al: Changes in Serum Hepatitis B virus (HBV) DNA positivity in chronic HBV infection: Results of a long-term follow-up study of 138 patients. *J.Infect Dis* 154:562-569, 1986.
- 2- Alexander GJ, Brahm. J, Fagan EA, et al.: Loss of HBsAg with Interferon Therapy in chronic hepatitis B virus infection. *Lancet* 1987, II: 66-69.
- 3- Alexander GLM, Fagan E, Hegarty JE, et al.: Controlled clinical trial of acyclovir in chronic hepatitis B virus infection. *J.Med. Virol* 1987: 21, 81-7.
- 4- Brook MG., Petrovic, L., McDonald J.A. et al.: Histological improvement after anti-viral treatment for chronic hepatitis B Virus infection *J Hepatol* 1989: 8: 218-25.
- 5- Bisset, J., Eisenbeig, M., Gregory, P., et al: Recombinant fibroblast Interferon and immune interferon for treating chronic hepatitis B virus infection; patients tolerance and the effect on viral markers, *J. Infect Dis* 157: 1076-1080, 1988.
- 6- Brunetto, M.R., Stemler, M., Schodel. F., Identification of HBV variants which cannot produce precore deriued HBeAg and may be responsible for severe hepatitis, *Ital.J. Gastroentual* 21, 151-154, 1989.
- 7- Brunetto, M.R., Stemler, M., Borino, F., Schodel F., Oliveri, F., Rizzetto, M., Verme, G., Will, H., : A new hepatitis B virus strain in a subset of patients with severe chronic hepatitis *J. Hepatol*, 10: 258-261, 1987.
- 8- Caselmann, Iito, Eisenburg, J., Hofschnerder, Ptt.,: Interferon Beta and Gamma Therapy of Chronic active hepatitis-B In zuckerman, AJ. *ad Viral Hepatitis and Liver disease*, NewYork: Alan R.Liss 879-883, 1988.
- 9- Di Bisceglie, M.A., Hoojnagle, J.H.,: Antiviral Therapy of Chronic Viral Hepatitis. *The Am.J. Gastroenteral* 85: 6, 650-654, 1990.
- 10- Doley, S.J., Davis, G.H., Peters, M.: Pilot study of recombinant wuman alfa-interferon for chronic type B hepatitis, *Gastroenterology* 90: 150-157, 1986.
- 11- Dusheiko, GM., Kassianides, G., Song, E.,: Loss of hepatitis B surface antigen in three controlled trials of recombinant alpha-interferon for treatment of chronic hepatitis-B In zuckerman, AJ, ed.*Viral Hepatitis and Liver disease*. NewYork: Alan R.Liss 844-847, 1988.
- 12- Eddleston, AL., Practical guidelines: Alpha-interferon in the treatment of patients with chronic hepatitis-B *Adelphi com.* New Jersey, 1990.
- 13- Fattovich G.Brollo L. Pontisso P, et al. Levamisole Therapy in chronic type B hepatitis: results of a double-blind randomized trial. *Gastroenterology*. 1986; 91: 692-6.

- 14- Fevery, J., Elewat, A., Michielsen, P., et al: Efficacy of interferon alpha-2 b with or without prednisone withdrawal in the treatment of chronic active viral hepatitis B. A prospective double-blind Belgian-Dutch J.Hepato 1990; 11 (Supp (1)in press)).
- 15- Fujisava, K., Yamazaki, K., Kawase, H.: Interferon therapy for chronic viral hepatitis and the use of peripheral lymphocytic 2-5 oligoadenylate synthetase. In zuckerman, AJ. ed viral hepatitis ant liver disease. New York: Alan R.Liss 834-839, 1988.
- 16- Garcia, G., Smith, CI, Weissberg, JL.,: Aderine arabinoside monophosphate in combination with human leuhseyle interferon in the treatment of chronic hepatitis B. A randomized, double-blind placebo-controlled trial. Ann Intern Med 107 ; 278-285, 1987.
- 17- Gomez, G., Banda, FL., Parres, JC., Combined recombinant alpha and gamma interferon treatment of chronic hepatitis virus infection. In zuckerman, AJ, and viral hepatitis and liver disease, NewYork: Alan R.Liss 872-874, 1988.
- 18- Hess, G., Gerlich, W., Weber, G., Treatment of chronic type B Hepatitis with recombinant alpha A-interferon: Results of a phase II trial. In zuckerman. AJ. ed Viral hepatitis and liver disease. NewYork: Alan R.liss 855-856. 1988.
- 19- Hoofnagle JH. Alpha interferon therapy of chronic hepatitis B current status and recommendations. J.Hepato 1990; 11 (Suppl).
- 20- Hoojnagle, H.T., Jones, A.E., Therapy of Chronic Viral Hepatitis: Past, Present and future, Seminars in liver disease vol 9, No: 4 1989.
- 21- Hoofnagle JH. Peters M, Mullen KD, et al. Randomized, controlled trial of recomblant human alfa-interferon in patients with chronic hepatitis B. G.Astroenterology 1988; 95: 1318-25.
- 22- Kassianides, C., D.Bisceglie, AM., Hoofnagle, JH., Alpha-interferon therapy in patients with decompensated chronic type B hepatitis In Zuckerman, AJ, ed viral hepatitis and liver disease NewYork: Alan R.Liss 840-843, 1988.
- 23- Landers T.A., Greenberg, HbB., and Robinoon W.S.: Structure of Hepatitis B Dane pasticle DNA and nature of the endogenous polymerase reaction. J.virol 23, 368-376, 1977.
- 24- Ogawa, Y., Onji, M., Horiike, N., Interferon Therapy in patients with HBsAg-Positive chronic active hepatitis-B, In zuckerman, aj, ad. viral hepatitis and liver disease. NewYork: alan R.Liss 858-861,1988.
- 25- Melman, ML., Peters, M., Ambrus, JL., Effect recomblnant human gamma interferon therapy on immune function in patients with chronic type B hepatitis In zuckerman, AJ, ed. Viral Hepatitis and Liver disease, NewYork; Alan R.Liss 868-871, 1988.
- 26- Lok ASF, Wu P-C, Lai CL, Leung EK. Long-Term Follow-up in a randomised controlled trial of recombinant alfa 2- interferon in Chinese patients with chronic hepatitis B infection. Lancet 1988; 2-298-302.

- 27- Perez, V., Tanno, H., Fay, O. Treatment of Chronic active hepatitis —B with recombinant inferferon alpha—A. In zuckerman, AJ. ed. Viral Hepatitis and liver disease. NewYork: Alan R. Liss 851—854, 1988.
- 28- Perillo RJ, Regestein FG.; Comparative efficiany of adenine arabinoside 5' monophosphate and prednisane with dramal folb med by adenine arabinoside 5' monophosphate in the treatment of chronic active hepatitis B Gastroenterol, 88: 780—786, 1985.
- 29- Perillo, RJ, Regenstein F., Peters, M., Prednisolone with—dramal fallo-med by recombinant alphi—interferon in the treatment of chronic type B hepatitis. A randomined controlled trial ann. Intern Med 109: 95—100, 1988.
- 30- Perrillo R.Schiff E. Davis G.: et al. Multicenter randomized controlled trial of recombinant alpha—interferon (riFNa—2b) alone or fallowing prednisone withdrawal in chronic hepatitis B (CHB). Hepatology 1989: 10: 579 (abstract).
- 31- Perillo RP. Treatment of chronic hepatitis B with interferon: experience in western countries. Sem Liver Dis 1989; 9: 240—248.
- 32- Peters, M.,; Mchanisms of actim of interferons. Seminars in liver disease 9; 4: 235—239, 1989.
- 33- Piccar, GG, Formica, G., Sarti, F., Long—term Results of Antiviral Theropy in Chronic Hepatitis B in zuckerman, AJ.Ed.Viral Hepatitis and liver diseases NewYork: Alan R.Liss 921—924, 1988.
- 34- HBV, Malecular Biology and immunology, Schodel, F., Weimer, H., Will, H., Biotest Bulletin 4: 63—83, 1990.
- 35- Suzuki, H., Ichida, F., Fujisawa, K. Double—Blind controlled study of the antiviral effect of human interferon—Beta on chronic active hepatitis. In Zuckerman, AJ, ed. Viral Hepatitis and liver disease, New York: Alan R.Liss 864—867, 1988.
- 36- Tabor, E., Experimental drugs for the treatment of viral hepatitis: Drugs that interfere with viral replication In zuckerman, AJ ad. Viral Hepatitis and liver disease NewYork: Alan R.Liss 902—905, 1988.
- 37- Thomas H.C., Treatment of hepatitis B viral infection, In Zuckerman AJ. ed viral hepatitis ad liver disease NewYork Alan R.Liss 817—822, 1988.
- 38- Thyagarajan SP, Subramantian S, Thirunalasundari T.Venkateswaran PS. Bulumberg BS. Effect of Phyllanthus amarus on chronic carriers of hepatitis B virus. Lancet 1988; 2: 764—6.

.....

# RİSKLİ GEBELİKLERDE, CHLAMYDIA TRACHOMATIS İNFEKSİYONLARININ YERİ VE ÖNEMİ

Lügen CENGİZ \*

A.TEVFİK CENGİZ\*\*

Mehmet KIYAN \*\*\*

## ÖZET

Bu yazıda Chlamydia trachomatis servisit, endometrit ve salpenjitleri açıklanmış ve infertil—steril olgularda Chlamydia infeksiyonlarının önemi vurgulanmıştır. Bu arada spontan abortus, erken membran rüptürü, prematürite gibi patolojilerde Chlamydia'larn etkinliği özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Riskli gebelik, Chlamydia trachomatis, İnfeksiyon

## THE IMPORTANCE OF CHLAMYDIA TRACHOMATIS INFECTIONS IN PREGNANTS UNDER RISK

### SUMMARY

In this article endometriosis, cervicitis and salpingitis due to Chlamydia trachomatis are explained and the importance of Chlamydia infections in Infertility and sterility are emphasized. Meanwhile effectiveness of Chlamydial pathologies on spontaneous abortion, early membrane rupture, prematurity are summarized.

Key Words: Risk factors, Pregnancy, Chlamydia trachomatis. Infection

## GİRİŞ

Gebelerin organogenezle ilgili olmak üzere, özellikle birinci trimestr infeksiyonlarında, abortus, prematür veya ölü doğum gibi, obstetrikle ilgili çeşitli sorunlar ortaya çıkmaktadır. Gebelerin hümorale ve hücresele immünite durumuna bağlı infeksiyon direncinin azalması, uterusun konjestif dolaşım bozuklukları ve utero plasenter basınç dengesizliği ile toksik—infeksiyöz reaksiyonlar oluşabilmektedir. Bu olgularda gebelik yaşı, annenin yaşı ve beslenmesi, alışkanlıkları ile mikroorganizmanın virulansı da etkili faktörlerdir. Gebe infeksiyonlarında birçok bakteriyel

---

\* A.Ü.Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Prof.Dr. Ankara—TÜRKİYE

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

\*\*\* A.Ü.Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Yard.Doç.Dr. Ankara—TÜRKİYE

etkenin önemli bir yeri bulunmaktadır. Bunlardan birisi de Chlamydia trachomatis'dir.

Chlamydia trachomatis, cinsel yünden aktif yetişkinlerin genitoüriner infeksiyonlarının önemli bir bölümünden sorumludur. Servisit, endometrit ve salpenjit klinik tablolarını geliştirmektedir (11, 14, 24). Tübal yapışıklıklar ise, kısırlık nedeni olmaktadır (30, 60). Yaş ve cinsel aktivite yanında, hormonal değişiklikler de, infeksiyon prevalansını arttırmaktadır. Bu bakımdan menstrüel dönem ve gebelik önemli durumlardır. Hücre içi adenozin ve guanozin düzeylerinin değiştiği bu dönemlerde kadınların Chlamydial infeksiyon duyarlılığı da artmaktadır (24, 27). Konu ile ilgili epidemiyolojik incelemeler, gebe olmayan asemptomatik kadınların Ch. trachomatis infeksiyon prevalansının % 05 oranında olduğunu göstermiştir. Bu oran gebelerde % 7–30 bulunmuştur (6, 24, 27, 46, 54, 55). Gebelerin serviks Chlamydia infeksiyonu prevalansı, % 2–37 şeklinde belirtilmiştir. Belirli kadın grupları, önemli riskler taşımaktadır. Bunlar 20 yaşından genç, sosyo-ekonomik düşük düzeyli ve çok sayıda cinsel partneri olan gebelerdir. Bu kadınlarda infeksiyon prevalansı, gebe olmayan gruba göre 2–3 kat kadar fazla bulunmuştur (12, 13, 16, 35, 51).

Gebelerde Chlamydia trachomatis infeksiyonları spontan abortus, erken membran rüptürü, prematüre doğum, düşük ağırlıklı bebek doğumu gibi patolojilere yol açmakta ve riskli gebelikler ortaya çıkmaktadır (1, 2, 24, 35, 48). Anti-Chlamydia IgM pozitif kadınların IgM negatiflere göre prematüre doğum yönünden 9.6 kat ve spontan abortus yönünden 4.8 kat daha fazla risk taşıdığına işaret edilmiştir (17, 32, 35). Annedeki Chlamydia infeksiyonları, özellikle prematüre kontraksiyonlar, prematüre membran rüptürü, doğum sonrası endometriti, gebelik yaşı ve doğum ağırlığı küçük bebekler ve perinatal ölüm komplikasyonları ile gebelik prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir (1, 2, 24, 35). Martin ve ark (35), sadece prematüre ve doğum ağırlığı düşük bebek oranında değil, aynı zamanda, perinatal ölüm oranında da, Chlamydia bulunmayan kontrol grubuna göre, anlamlı bir artış olduğunu saptamışlardır. Bu olumsuz gebelik prognozları, başka çalışmalarla da doğrulanmıştır (13, 18, 24, 25, 37, 51). Örneğin 323 gebe ve 5875 kişilik kontrol grubu, Ch.trachomatis infeksiyonları yönünden incelenmiştir. Bunlardan 244 gebe kadın 2 gr/gün/oral erythromicin succinat ile başarılı tedavi olmuş (% 75.54) ancak 79 kadın (% 24.46) tedaviye cevap vermemiştir. Bu tedavinin başarısı gebelik sırasında, gebeliğin 38.haftasında veya daha sonraki dönemde veya doğumun ilk haftası içinde servikal akıntı pozitifliği ile takip edilmiştir. Bu üç grup arasında vajinal doğum, sezeryan, doğum sonrası endometritisi, doğum öncesi kanaması ve ölü doğum açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır. Ancak kontrol grubuna göre prematüre kontraksiyonlar, prematüre membran rüptürü ve gebelik yaşına göre küçük bebek doğumu, diğer grupta daha fazla bulunmuştur (12). Doğum sırasında doğum kanalında gerçekleşen bulaşmaya bağlı olarak, Chlamydia infeksiyonlu gebe bebeklerinin % 30'a yakın bir bölümünde pneumonia

neonatorum, inklüzyon konjonktivitisi ve otitis media kliniği ortaya çıkmaktadır (4, 7, 33, 47, 48). Prepubertal Chlamydia vajinitlerinin de, doğum kanalı bulaşı ile ilgili olabileceğine değinilmiştir (7, 9, 44, 49).

Chlamydia servikal infeksiyon, obstetrikde önemli bir sorun oluşturmaktadır (13, 35). Urethra, cervix, tuba uterina ve bartolin bezlerine yerleşen Ch.trachomatis tübal obstrüksiyona ve infertiliteye yol açmaktadır (29, 30, 56). Ch.trachomatis reproduktif mortalite de önemli bir etkidir. İsveç, İngiltere ve Kanada'da, yılda %1 oranında salpenjit olduğu ve bu olguların % 40-60'ında Ch. trachomatis'in rol oynadığı açıklanmıştır. Fallop tüplerinin subklinik Chlamydia infeksiyonlarından ve salpenjit ataklarından % 20 oranında tübal infertilite veya ektopik gebelik ortaya çıkmaktadır (3, 5, 10, 38, 57). Chlamydia trachomatis salpenjiti, postabortal olarak da gelişmektedir. Kanada'da infertil olguların 2/3'ünde ve ektopik gebeliklerin 1/3'ünde Ch.trachomatis sorumlu bulunmuştur (10, 38, 57). ABD'de 1985'de, 78400 dış gebelik olgusu bildirilmiştir. Kayıtlı her 1000 gebelikte 15.2 olan dış gebelik oranı, 1970'in 4 katına ulaşmıştır (10). Anne mortalite nedenlerinin % 11'ini oluşturan dış gebelikte fertilitte azalmakta ve yeniden dış gebelik görülmeye olasılığı artmaktadır (5, 31). İsveç'te yapılan çalışmalarda, PID'dan sonra, dış gebelik gelişme riskinin 7 kat arttığı vurgulanmıştır. Bu olguların çoğunda etken olarak, Ch.trachomatis bulunmuştur PID'in postinflamatuar sekellerinden peritübal adezyonlar, infertilite ve ektopik gebeliğin temel nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Postinfeksiyöz infertilite ve dış gebelik oranı, PID'in şiddeti ve tekrarı ile doğru orantılı bulunmuştur (30, 47). Ch.trachomatis, N.gonorrhoeae ve seksüel geçişli diğer patojenler tübal faktör infertilite (TFİ) ve dış gebelik oranlarını arttırmaktadır (23, 36). Tübal faktör infertiliteli olgularda Ch.trachomatis serolojisi yüksek oranda pozitif çıkmaktadır (23, 30, 36). Bu farklı oranlar, diğer çalışma ve -rileri ile de uyumlu bulunmuştur (22, 41, 42, 43, 60). Bu sonuçlar tübal hasarı olan infertil kadınların yaklaşık yarısında, geçmişte bir Chlamydia infeksiyonunun söz konusu olduğunu göstermektedir. Ektopik gebeliği olan hastaların % 50-100 ünün fallop tüplerinde kronik salpenjit patolojisi gözlenmiştir (8, 21, 36, 43, 59). Bu bulgular ektopik gebelik ve akut-kronik salpenjite bağlı oviduktal lezyon ilişkisini yansıtmaktadır. Asemptomatik Chlamydia salpenjitin, bilateral oviduktal obstrüksiyonla birlikte absolü infertiliteden, ektopik gebelikte birlikte tübal infertiliteye kadar değişebilen, çeşitli klinik formlar oluşturduğu vurgulanmıştır (3, 30, 36, 43).

Gump ve ark (19, 20), Ch.trachomatis IgG düzeyi yükselmiş hastalarda ektopik gebelik insidansının yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Swenson ve ark (52), da Chlamydia IgG ile salpenjit veya tübal lezyon ilişkisinin önemine işaret etmişlerdir. Ch.trachomatis serum IgG'sinin aktif infeksiyonla ilgisinin zayıf olduğu, daha çok önceki infeksiyonların ürünü olduğu vurgulanmıştır (20, 52, 53). Fertil 101 kadında 1/8 ve üstü antikor titresi 34/101 (% 33.7) iken infertil 120 kadında 53/120 (% 44.2) oranını vermiştir (38). Wang ve ark (58), mikroiimmünfloresans

teknîği ile Ch.trachomatis IgG ve IgM antikorlarını göstermişlerdir. Sweet ve ark. (51) ile Harrison ve ark (24), Chlamydia IgM seropozitif kadınlarda, doğum ağırlığı düşük bebek doğumu, prematüre membran rüptürü ve miadından önce doğum insidansının, gerek Chlamydia IgM negatif, gerek Chlamydia kültür negatif kadınlardan daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Chlamydia infeksiyonlarının tanımında spesifik IgG ve IgM'nin gösterilmesi veya serum antikor titre artışı, yeterli bilgiler verebilmektedir (34, 50, 51, 53, 60). Konu ile ilgili çalışmalarda, şu veriler açıklanmıştır (1, 2). Normal doğum yapan 220 gebeden 27'sinde (% 12.27) antikor pozitifliği belirlenmiş ve (IgG pozitif:5 olgu, IgM pozitif: 11 olgu, IgG—IgM pozitif: 11 olgu) dağılımı ortaya konmuştur. Doğumsal anomalili 116 olguda ise (68 prematüre doğum, 36 erken membran rüptürü, 12 spontan abortus) % 42.2 (49 olgu) seropozitiflik oranı bulunmuştur (IgG pozitif: 18 olgu, IgM pozitif: 6 olgu, IgG—IgM pozitif: 25 olgu). Gebe olmayan 75 kişilik kontrol grubunda ise, 5 olgunun seropozitivite dağılımı (IgG:: 3, IgG—IgM,2) şeklinde belirlenmiştir. Bu çalışmalarda micro I F yöntemi ile IgG: 1/64 ve üstünde, IgM: 1/8 ve üstünde pozitif olarak değerlendirilmiştir (1, 2). Normal doğum yapan 220 kişilik grupta 8 kordon serumu pozitivitesi elde edilmiştir (IgG:4 olgu, IgM:1 olgu, IgG—IgM:3 olgu). Kordon kanında antichlamydia IgM varlığı, intrauterin bulaşan işaretini göstermektedir (1, 2, 28, 29). Johnson (28), spontan abortus yapan bir kadının serviksinde ve fütüse ait organ ve dokularında C.psittaci'nin varlığını göstermiş, intrauterin C.psittaci bulaşına işaret etmiştir. Naumanzaki ve ark( 39, 40), prematüre ve akciğer defektli bebeklerin kordon kanında Chlamydia IgM'nin varlığını göstererek, antichlamydia IgM'nin muhtemel bir intrauterin bulaşın işaretini olabileceğini vurgulamışlardır.

Seksüel yünden aktif yetişkinlerde Chlamydia trachomatis doğrudan temasla mukozal yoldan bulaşabildiği gibi, spermilere de yapışarak, erkekten kadına geçebilmektedir (15, 26, 27, 30).

Sonuç olarak prematürite, erken membran rüptürü, ölü veya erken doğum patolojileri ile akut—kronik salpenjit ve tübal adezyonlarla infertilite ve ektopik gebelik olgularında Chlamydia trachomatis öncelikle hatırlanmalı ve asemptomatik olgularda da zamanında ve etkin tedavi yapılmalıdır.



## KAYNAKLAR

- 1- Akan E, Köksal F,Çetin T,Ay Ş, Vardar MA, Anarat A, Yarkın F: Doğum anomalileri görülen gebelerle normal doğum yapan gebelerde antichlamydiaal serum IgG ve IgM seviyelerinin Micro-IF metodu ile araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem. Derg. 19:370, 1989.
- 2- Akan E, Köksal F, Çetin T, Ay Ş, Vardar MA, Anarat A, Yiğit S, Aksaray N: Miadında doğan matür bebekler ve bunların annelerinde antichlamydiaal serum IgG ve IgM seviyelerinin gösterilmesi. Türk Mikrobiyol Ce Der. 17: 205, 1987.
- 3- Anestad G, Lunde O, Moen M, Dalaker K: Infertility and Chlamydiaal infection. Fertil Infertil 48: 787, 1987.
- 4- Ba nks JR, Driesen GV, Stark E: C. trachomatis in smears from eyes, ears and throats of children with chronic otitis media. Lancet 2:278, 1985.
- 5- Barnes A, Weinberg C, Barnes B: Ectopic pregnancy incidence and review of determinant factors. Obstet Gynecol Sur 38: 345, 1983.
- 6- Baselski VS, McNeeby GB, Ryan G, Robinson MA: Comparison of non-culture dependent methods for detection of C. trachomatis infections in pregnant women. Obstet Gynecol 70: 47, 1987.
- 7- Beem MO, Saxon EM: Respiratory--tract colonization and a distinctive pneumonia syndrome in infants infected with Chlamydia trachomatis. N Engl. J Med. 296: 306, 1977.
- 8- Bone NL, Greene RR: Histologic study of uterine tubes with tubal pregnancy. a search for evidence of previous infection. Am J Obstet Gynecol 82:1166, 1961.
- 9- Bump R: C.trachomatis as a cause of prepubertal vaginitis. Obstet Gynecol 65: 384, 1985.
- 10- Center For Disease Control: Ectopic pregnancy--United States 1984 and 1985. MMWR 57: 637, 1988.
- 11- Chacko MR, Lovchik JC: C.trachomatis infection in sexually active adolescents, prevalence and risk factors. Pediatrics 73:836, 1984.
- 12- Cohen I, Veille J-C, Calkins, BM:Improved, pregnancy out come following successful treatment of Chlamydiaal infection. JAMA 263: 3160, 1990.
- 13- Fitzaimmons J, Callahan C, Shanahan B et al: Chlamydiaal infections in pregnancy J Reprod Med 31: 19, 1986.
- 14- Fraser JJ, Retting FJ, Kaplan DW: Prevalence of cervical C.trachomatis and N.gonorrhoeae in female adolescent. Pediatrics 71: 333, 1983.
- 15- Fribeng J, Gleicher N, Confino E: Chlamydia attached to spermatozoa. J Infect Dis 152: 854, 1985.
- 16- Frommel GT, Rothenberg R, Wang S-P et al: Chlamydiaal infection of mothers and their infants. Pediatrics 96: 28, 1979.

- 17- Geoge T: Isolation of C.trachomatis from infants lung tissue. N.Eng. J Med. 296: 1150, 1977.
- 18- Grawett MG, Nelson HP, De Rouer T, Critchlow C, Eschenbach DA, Holmes KK: Independent associations of bacterial vaginosis and C. trachomatis infection with adverse pregnancy out come. JAMA 256: 1899, 1986.
- 19- Gump DW, Gibson M: Antibodies to chlamydia trachomatis in cervical secretions and serum. Effect of blood in such secretions. Fertil Steril 43:814, 1985.
- 20- Gump DW, Gibson M, Ashikaga T: Evidence of prion pelvic inflammatory disease and its relationship to chlamydia trachomatis antibody and uterine contraceptive device use in infertile wome. n.Am J Obstet Gynecol 146: 153, 1983.
- 21- Hartford SL, Silva, PD, Dizerega GS, Yonekura ML: Serologic evidence of prior Chlamydial infection in patients with tubal ectopic pregnancy and contralateral tubal disease. Fertil Steril 47: 118, 1987.
- 22- Hemminki E, Heinonen PK: Time trends of ectopic pregnancy. Br J Obstet Gynecol 322:, 1982.
- 23- Henng—Suchet J, Catalan F, Loffredo V, Sanson MJ, Debache C,Pigeau F, Coppin R: Chlamydia trachomatis associated with chronic inflamation in abdominal specimens from women selected for tuboplasty. Fertil Steril 36: 599, 1981.
- 24- Harrison HR, Alexander ER, Weinstein L: Lewis M, Nash M, Sim DA: Cervical chlamydia trachomatis and Mycoplasmal infections in pregnancy. JAMA 250: 1721, 1973.
- 25- Heggie AD, Lumicao GG, Stuart LA: Chlamydia trachomatis infection in mothers and infants AJDC 135:507, 1982.
- 26- Hanssen PW, Mardh P—A: In vitro test of the adherence of C.trachomatis to human spermatozoa. Fertil Steril 42: 102, 1984.
- 27- Hare MJ, Thin RW: Chlamydial infection on the lower genital tract of women, Brit Med Bull 39: 138, 1983.
- 28- Johnson WA, Matheson BA, Williams H, Laing AG: Abortion due to infection with C. psittaci in a sheep former's wife. Brit Med J 90: 592, 1985.
- 29- Johansson G, Löwhagen GB,Lycke E: Genital Chlamydia trachomatis infection in women. Obstet Gynecol 56: 671, 1980.
- 30- Kane JL, Woodland RM, Forsey T, Darougar S, Elder MG: Evidence of Chlamydial infection in infertile women with and without fallopian tube obstruction. Fertil Steril 42: 843, 1984.
- 31- Kaonin LM, Atrash HK, Rochat RW, Smith JC: Maternal mortality surveillance United States 1980--1985, MMWR 37 (Suppl sa5): 19, 1988.
- 32- Knurana CM: Prevalence of C.trachomatis in the pregnant cervix. Obstet Gynecol 66: 421, 1985.

- 33- Marc OB: Respiratory tract colonization and a distinctive pneumonia syndrome in infants infected with *C.trachomatis*. *N.Eng. J Med* 296: 306, 1977.
- 34- Mohnicendam MA: Immune responses and Chlamydial infection. *Br Med Bull* 39:187, 1983.
- 35- Martin HM, Koutsky L, Eschenback DA, Darling JR, Alexander ER, Benedetti JK, Holmes KK: Prematurity and perinatal mortality in pregnancies complicated by *C.trachomatis* infections. *JAMA* 247: 1585, 1982.
- 36- Moore DE, Fay HM, Daling JR, Grayston JT Spadoni LR, Wang SP, Kuo CC, Eschenbach DA: Increased frequency of serum antibodies to *Chlamydia trachomatis* in infertility due to distal tubal disease. *Lancet* 2:574, 1982.
- 37- Morales WJ, Angel JL, O'Brien WF et al: A randomized study of antibiotic therapy in idiopathic preterm labor. *Obstet Gynecol* 72: 829, 1988.
- 38- Mardh P-A: An overview of infectious agents of salpingitis, their biology and recent methods of detection. *Am J Obstet Gynecol* 138: 933, 1980.
- 39- Numanzaki K, Chiba S, Kogawa K, Umetsu M, Motaya HI, Nakao T: Chronic respiratory disease in premature infants caused by *C.trachomatis* *J Clin Pathol* 30: 84, 1982.
- 40- Numanzaki K, Chiba S, Kogawa K, Umetsu M, Motaya H, Nakao T: Relationship between *C.trachomatis* infection and elevated serum IgM levels in premature infants. *Eu J Clin Microbiol* 5: 573, 1986.
- 41- Patton DL, Moore DE, Spadoni LR, Soules MR, Halbert SA, Wang S-P: A comparison of the falloping tubes response to overt and silent salpingitis. *Obstet Gynecol* 73: 622, 1989.
- 42- Punnonen R, Terko P, Wikkanen V, Menfinan O: Chlamydial serology in infertile women by immunofluorescence, *Fertil Steril* 31: 656, 1979.
- 43- Quinn PA, Petric M, Barkin M, Butany J, Derzko C, Gysler M, Lie KI, Schewchuck AB, Shaber J, Ryan E, Chipman ML: Prevalence of antibody to *chlamydia trachomatis* in spontaneous abortion and infertility. *Am J Obstet Gynecol* 156: 291, 1987.
- 44- Retting PJ, Nelson JD: Genital tract infection with *C.trachomatis* in prepubertal children. *Pediatrics* 99: 206, 1981.
- 45- Russell JB: The etiology of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 30:179 1987.
- 46- Sweet RL, Schacter J. Landers DV: Chlamydial infections in Obstetrics and Gynecology. *Clin Obstet Gynecol* 26: 143, 1983.
- 47- Schachter J, Grossman M, Holt J, Sweet R, Spector S: Infection with *C.trachomatis* involvement of multiple anatomic sites in neonates, *J Infect Dis* 139: 232, 1979.

- 48- Schachter J,Holt J,Goodner E,Grossman M, Sweet R,Mills J: Prospective study of Chlamydial infection in neonates. *Lancet* 1:377, 1979.
- 49- Schacter J: Chlamydial infections. *N Eng J Med* 298: 428-434, 490-495, 540-548, 1978.
- 50- Saikku P,Paavonen J:Single antigen IF test for Chlamydial antibodies. *J Clin Microbiol* 8: 119, 1981.
- 51- Sweet RL, Landers DV, Walker C et al: Chlamydia trachomatis infection and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 156: 824, 1987.
- 52- Swensson L, Mardh PA, Ahlgren M et al: Ectopic pregnancy and antibodies to Chlamydia trachomatis. *Fertil Steril* 44:313, 1985.
- 53- Trehlsine JD, Forsey T: Chlamydial serology. *Br Med Bült* 39: 1984, 1983.
- 54- Ward ME: Chlamydial classification development and structure. *Br Med Bult* 39:109,1983.
- 55- Wersmerv E, Lovett MA: Forsy, the A,B,C, trachomatis isolation in a symptomatic uniterisity student population. *Obstet Gynecol* 63: 81, 1984.
- 56- Wang SP, Eschenbach DA, Holmes KK et al: Chlamydia trachomatis infection in Fitz-Hugh-Curtis syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 138: 1034, 1980.
- 57- Weström L:Influence of sexually transmitted diseases on sterility and ectopic pregnancy. *Acta Eur Fertil* 16:21, 1985.
- 58- Wang SP, Grayston JT, Alexander ER, Holmes KK: Simplified microimmunoflorence test with trachomo-Lymphogranuloma venereum (Chlamydia trachomatis) antigens for use as a screening test for antibody. *J Clin Microbiol* 1:250, 1985.
- 59- Vasquez G, Winston RML, Brosens IA: Tubal mucosa and ectopic pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 90: 468, 1983.
- 60- Yılmaz E, Kocabeyoğlu Ö, Gün H, Güngör S, Pabuççu R, Emekdaş G, Gürü M, Hacibektaşoğlu A: Risk grubunda Chlamydia trachomatis enfeksiyonu sıklığının enzime immuno assay yöntemiyle araştırılması ve papanicolaou yönteminin değeri. *Türk Hij. Tec.Den.Biyol.Derg.* 46:57, 1989.

# CHLAMYDIA TRACHOMATIS İNFEKSİYONLARI

A.Tevfik CENGİZ \*  
Şahin UĞUREL \*\*\*\*

Lügen CENGİZ \*\*

Mehmet KIYAN\*\*\*  
Fadıl KARA \*\*\*\*\*

## ÖZET

Bu yazıda Chlamydia trachomatis'in morfolojik ve kültürel özellikleri gözden geçirilmiştir. Bu arada etkenin boyanma özelliği, inklüzyon oluş- turması, direkt ve indirekt tanı yöntemleri üzerinde durulmuştur.

Chlamydia trachomatis'in genital ve ekstragenital infeksiyonlarının, insan sağlığı açısından, önemi vurgulanmış, konu ile ilgili çalışmalar incelenmiş ve Chlamydia trachomatis infeksiyonlarının tedavi prensipleri özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Chlamydia, Trachomatis, Infeksiyon

## CHLAMYDIA TRACHOMATIS INFECTIONS

### SUMMARY

In this article morphological and cultral characteristics of C. trachomatis are reviewed. Mean while we insist on staling properties, formation of inclusion todies, direct and indirect diagnostic methods.

The importance of C.trachomatis genital and non-genital infectlons on human health is emphusited. By reviewing related studies we summarized the treatment principals of C. trachomatis Infections.

Key Words: Chlamydia, Trachomatis, Infection.

## GİRİŞ

Chlamydia trachomatis genital infeksiyonları, önemli bir halk sağlığı problemini oluşturmaktadır. Normal gebe kadınlar üzerinde yapılan çalışmalar, gece konu popülasyonlarında, geniş bir asemptomatik Chlamydia kaynağı bulunduğunu ortaya koymuştur (28, 64). Bu gebeler için genç yaş, gayri meşru gebelik

---

\* A.Ü.Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Billm Dalı Prof.Dr. Ankara,Tür.

\*\* A.Ü.Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Prof.Dr. Ankara TÜRKİYE

\*\*\* A.Ü.Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Yard.Doç.Dr. Ankara—TÜRKİYE

\*\*\*\* A.Ü.Tıp Fakültesi Mikroblyoloji Ana Bilim Dalı Araşt.Gör. Ankara—TÜRKİYE

\*\*\*\*\* Sağlık Bakanlığı Zübeyde Hanım Doğumevi Uzmanı Ankara Türkiye

ve çok sayıda cinsel eş, Chlamydia trachomatis endoservikal infeksiyonları için risk faktörleri olarak görülmektedir (26, 28, 34, 64). Zührevi hastalıklar kliniğine gelen erkekler içinde, genç yaş, önemli bir risk faktörüdür (58). İnfekte olduklarının farkında olmayan erkekler, belirli popülasyonlarda, yüksek Chlamydia infeksiyon prevalansının devamında kritik rol oynarlar. Karan ve ark (34) belirgin bir şikayeti olmayan 85 hastadan 9'unun üretral akıntılarında, Mc Coy hücre kültüründe, Ch.trachomatis pozitifliği göstermişlerdir. ABD'de Ch. trachomatis'in, seksüel yolla geçen hastalıkların en sık görüleni olduğu bildirilmiştir (55). Her yıl yaklaşık 3-4 milyon Amerikalı bu infeksiyona yakalanmakta ve kadınlardaki infeksiyon prevalansının % 8-23 arasında değiştiği bildirilmektedir (11, 22). Gebelerde Ch.trachomatis infeksiyonunun, sosyo-ekonomik düzeyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (44). Bu bakteri ile infekte kadınlarda 15-21 yaş arasında izolasyon kolaylıkla yapılırken, yaşın ilerlemesi ile izolasyon olasılığının azaldığı, fakat Chlamydia antikorlarının arttığı bilinmektedir (32, 53). Gebelerde Chlamydia trachomatis infeksiyonunun % 5-7 oranında olduğu, ürogenital yakınması olan kadın hastalarda % 15-20 ve normal popülasyonlarda % 3-5 düzeyinde bulunduğu açıklanmıştır (24, 44, 53). N.gonorrhoeae ve Chlamydia trachomatis infeksiyonu semptomatik kadınlarda % 26-33 (10, 57), asemptomatik kadınlarda % 02-2 arasında saptanmaktadır (16, 22, 50, 67).

Chlamydia trachomatis non-gonococcal urethritis (NGU) ve postgonococcal urethritis veya servisitisi gibi çok hafif klinik formdan (4), epididimoorşit veya akut salpenjit gibi çok ağır tablolara kadar değişik genital hastalıklara neden olan, yaygın bulaşıcılığı olan bir mikroorganizma özelliğindedir (9, 38). Chlamydiae genusunda C.psittaci, C.trachomatis ve C.pneumoniae (Twar) türleri bulunmaktadır (1, 54). Gram negatif bakterilere benzeyen Chlamydia'ları, virüslardan ayıran özellikleri arasında:

- a- DNA ve RNA kapsamaları,
- b- Ribozomlarının bulunuşu,
- c- İkiye bölünerek çoğalmaları,
- d- Lizozimden etkilenmeyen, müramik asitten yoksun hücre zarlarının, gram negatif bakterilere benzemesi,
- e- Metabolik aktivitelerinde görevli çeşitli enzimlerin varlığı,

sayılabılır (1, 51, 54). Enerji metabolizmasından yoksun olduklarından konak hücreden enerji alma zorunluluğundadırlar (54). Chlamydia'lar ısı ile çabuk inaktive olur. -70 C'de infektivitelerini yıllarca koruyabilir. Eter ile 30 dakikada, % 0.5'lik fenol ile 24 saatte inaktive olurlar (54). Elementer cisimler giemsa ile morumsu renge, Macchiavello ile kırmızıya ve hücre sitoplazması maviye boyanır. Lügol-iyot eriyiği ile inklüzyonların glikojen benzeri karbonhidrat yapısı boyanır ve açık-sarı hücreler içinde, kırmızimsı-kahverengi bir görüntü oluşturur (2, 3, 15, 19, 54).

Ch. trachomatis'in üretrit, servisit, epididimit, proktit ve salpenjit gibi infeksiyonların çoğundan sorumlu olduğu, infekte anneden bebeğe geçerek pnömoni, konjonktivit ve otitise yol açtığı gösterilmiştir (32, 44). Ch.trachomatis'in LGV dışındaki serotiplerle meydana gelen oküler ve genital infeksiyonları mononükleer hücreleri içeren yamalı inflamasyon, mukoza erozyonu ve epitel hücrelerinde metaplazi ile karakterizedir. Serviksin kolposkopik ve konjonktivanın mikroskopik incelemesinde ödem, duvarlarda genişleme, metaplazi ve skatrizasyon görülür. Polinükleer lökosit, plazma hücreleri, transforme lenfosit ve histiositlerden oluşmuş bir ekside vardır. Chlamydia trachomatis müköpürülan servisini olan kadınlardan, sıklıkla, izole edilen ve bütün iltihabi pelvik hastalığı olgularının 1/4 ile 1/2 sinden sorumlu bir mikroorganizmadır (65). Bu infeksiyonlar dış gebelik ve sterilite riskini de arttırdığından, özellikle önem taşır (30). Chlamydia trachomatisin neden olduğu genital infeksiyonların tedavi edilmemesi salpenjit, infertilite, ektopik gebelik gibi ciddi ve maliyeti yüksek komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (23, 29, 65). Bu komplikasyonlar hastalığın erken tanısı ile önlenbilir. Ch.trachomatis genital infeksiyonlarının klinik tanısında, aşağıdaki ve-rilerin özellikle saptanması gerekmektedir (42).

- 1- İrk, yaş ve cinsiyet,
- 2- Kadının menstrüasyon siklusunun kaçınıcı gününde olduğu, tam veya hijyenik bağ, oral kontraseptif kullanıp kullanmadığı,
- 3- Adet yaşı,
- 4- Gebelik ve hikayesi,
- 5- Dizüri ve diğer semptomların varlığı,
- 6- Karnın alt bölgesinde ağrı veya vajinal akıntının durumu,
- 7- Rahim içi araç, kondom veya diyafram kullanımı,
- 8- Cinsel eş (Partner) sayısı,
- 9- Eğitim durumu,

Jones ve diğer araştırmacıların çalışma sonuçlarına göre (5, 8, 17, 18, 27, 43, 63). Mycoplasma varyetelerinin genital kolonizasyonu puerperal komplikasyonlara yol açmaktadır. Erken membran rüptürü (17), spontan abortus (18, 27), düşük doğum ağırlıklı bebek (5, 8, 17), endometritis (5, 63), postpartum ateş (43) bunlar arasındadır. Buna ek olarak diğer genital patojenlerden Chlamydia trachomatis ve grup B streptococcus'da gebelik komplikasyonlarına yol açan, infeksiyöz ajanlardandır (6, 26, 41, 49, 66). Cinsel ilişki ile bulaşan hastalıkları olan ve tedavi edilmemiş durumunda bulunan kişiler, bu hastalıkların sağlamlara bulaştırılmasında, kesin ve önemli bir risk taşımaktadırlar (30). Bir çalışmada 968 gebe Chlamydia trachomatis kültürü yönünden incelenmiş ve postpartum ateş ve endometrit (% 13,6), erken membran rüptürü (% 9.4), preeklampsi (% 21.4) bulguları alınmıştır. Oşser ve Person ise Ch.trachomatis salpenjitli olguların ortalama Ch.trachomatis antikor titresini, salpenjit gelişmeyenlere göre daha düşük titrelerde bulmuşlardır. Tedavi

edilmeyen Ch.trachomatis infeksiyonları sonucu % 25 olasılıkla salpenjit gelişmektedir (46).

Chlamydia'ların gruba ve türe özgü 2 antijeni vardır. Isı, nükleaz ve protein nazlara dayanıklı, lezitinazla inaktive olan ve tüm Chlamydia'larda ortak olan grup antijeni lipoprotein-karbonhidrat kompleksi yapısındadır. Tipe özel antijenler ise dış membran proteinlerinden oluşmaktadır. Chlamydia'lar immünfloresans yöntemi ile A,B,Ba, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L<sub>1</sub>,L<sub>2</sub>,L<sub>3</sub> serotiplerine ayrılmıştır (51, 54). Bu serotiplerin bilinen tek konağı insandır. A, B, Ba ve C serotipleri trahom yapmaktadır. Perinatal geçişli inklüzyon konjonktivitisi, yenidoğan pnömonisi ve otitis media gibi infeksiyonlarda ise D, E, F, G, H, L, J, K, serotip izolmanı yapılmaktadır. İnküzyon konjonkivitisi, Chlamydia'lar cervicitisli annelerden doğan bebeklerin hastalığı olarak tanımlanmıştır (3, 19, 20, 25, 39, 48, 54). Bu serotipler, aynı zamanda cinsel ilişki ile geçerek, non-gonokoksik ve postgonokoksik uretrit, epididimit, proktit, servisit, endometrit, salpenjit, Fitz-Hugh-Curtis sendromu, korioamnionitis ve Reiter sendromu klinik tablolarını da oluşturmaktadır. Gebe kadınlar erken doğum, erken membran rüptürü ve endometrit gibi riskler taşımaktadır (2, 3, 4, 13, 15, 20, 41, 54). Ch.trachomatis L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub> cinsel ilişkiyle geçerek, Lymphogranuloma venereum'u meydana getirir. TW-183 ve AR-39 suşları olan C.pneumoniae (Twar), piömoni etkeni olarak tanımlanmıştır (51, 54).

Chlamydia trachomatis infeksiyonlarının komplikasyonları, hastalığın erken tanısı ile önlenir. Hücre kültürü (37, 51), immünfloresans (12, 47, 59, 60) veya Elisa (36, 56) ile antijen belirleme ve seroloji (14, 52) gibi birçok tanı yöntemi, uygulamada bulunmaktadır. Chlamydia trachomatis kültür yöntemi en fazla sensitif ve spesifik bir test olmasına karşın yapılması güç ve aktif infeksiyonu olan kadınların önemli bir kısmında negatif çıkabilen bir yöntem özelliğindedir (22, 33, 37). Trahomun endemik olduğu Orta Tanzanya'da yapılan bir çalışmada 1671 kadın ve çocukta, gözden toplanan örneklerden, Chlamydia trachomatis aranmış ve Direkt floresan antikor testinin kültüre göre spesifitesinin % 87.5 ve sensitivitesinin % 88, klinik tanıya göre spesifitesinin % 92.8 ve sensitivitesinin % 54.7 olduğu görülmüştür (61). Bu konu ile ilgili başka bir çalışmada 205 kişilik bir grupta Chlamydia trachomatis infeksiyon prevalansı % 5.4 ve Mikrotrak sensitivitesi % 63.5, spesifitesi % 99.5, pozitif prediktif değer % 87.5, negatif prediktif değer % 97.9 olarak bildirilmiştir (70). Chlamydia trachomatis infeksiyonlarının Mc Coy hücre kültüründe tanısında, kültür alınma ve tansport koşullarının, sonuçları etkilemesine karşın, çok iyi sonuçlar alınabilmektedir. Direkt immünofloresans antikor testi ise kültüre alternatif olarak gösterilmiştir (7, 21, 60, 61, 62). Mikroimmünfloresans testi, antiklamidyal IgG antikorlarını ve daha çok eski infeksiyonları göstermekte ve 1/8 ve üstü titrelere anlamlı kabul edilmektedir. Chlamydia trachomatis'in kültür maliyeti 25 dolar, direkt immünfloresans



testinin maliyeti 12 dolar olarak açıklanmıştır (14, 22, 46, 56, 68). Endoservikal direkt antijen testinin sensitivitesi % 53, spesifitesi % 96, IFA'nın sensitivitesi % 87, spesifitesi % 64 olarak açıklanmıştır. Elisa için bu oranlar % 84 ve % 51 şeklinde bildirilmiştir (46). Chlamydia trachomatis kültürleri için Mc Coy hücreleri, Hela 229, BHK-21 ve BGM hücreleri kullanılmakta ve hücrelerin replikasyonunu durdurmak için IUDR, sikloheksimit, sitokarisin-B, emetin, hidrokortizon gibi antimetabolitler veya radyasyon kullanılmaktadır (19, 20, 25, 39, 54, 69). Direkt floresans antikor testi yanında major dış membran proteinini (MOMP) ve lipopolisakkarit antijenlerini araştıran EIA yöntemleri de geliştirilmiştir (25, 31, 35, 39, 40, 45, 54, 69).

Chlamydia infeksiyonunun ilk döneminde elementer cisim oluşmaktadır. Hücre içine giren bu partikülün çevresinde bir vaküol oluşmakta, inisiyal cisim ortaya çıkmaktadır. Bu cisim ikiye bölünerek çoğalır ve inklüzyon cisimleri ortaya çıkar. Bu inklüzyonda glikojen içeren, dolayısı ile iyotla boyanan materyal bulunmaktadır (1, 15, 54). Klamidyal infeksiyonların tanısında, Chlamydia inklüzyonlarının aranması ve direkt floresan antikor testinde 5 ve üstü elementer cisim varlığının gösterilmesi de uygulamada bulunan yöntemlerdir.

Chlamydia trachomatis infeksiyonlarında tetracyclin, doxycyclin veya erythromycin tedavisinden yararlanılmaktadır. Klinik tablo ve olgunun durumuna göre, değişik doz ve süreli kürlerle infeksiyon tedavisi yapılabilmektedir (54).

#### KAYNAKLAR

- 1- Allan S: Chlamydia trachomatis. *Quantam Bulletin* 1:9, 1988.
- 2- Bennes S, Mc Cormack WM: Comparison of methods of cultivation and isolation of Chlamydia trachomatis. *J Clin Microbiol* 16: 847, 1982.
- 3- Bowie WR, Holmes KK: Non-gonococcal urethritis. *Urol Clin North Am* 11: 55, 1984.
- 4- Berg AO, Heidrich FE, Fihn SD, Bergman JJ, Wood RW, Stamm WE, Holmes KK: Establishing the cause of genitourinary symptoms in women in a family practice. *JAMA* 251: 620, 1984.
- 5- Berman SM, Harrison HR, Boyce WT et al: low birth weight, prematurity and postpartum endometritis. *JAMA* 257:1189, 1987.
- 6- Beargie R, Lynd P, Tucker E et al: Perinatal infection and Vaginal Flora. *Am J Obstet Gynecol* 122: 31, 1975.
- 7- Boyce WT, Schaefer C, Harrison R, Haffner WHJ, Lewis M, Wright AL: Socio-cultural factors in puerperal infectious morbidity among Navajo women. *Am J Epidemiol* 129: 604, 1989.
- 8- Braun P, Lee Y-HM, Klein JO et al: Birth weight and genital mycoplasma in pregnancy. *N Engl J Med* 284: 1670, 1971.

- 9- Bruce AW, Chadwick P, Willett WS, O'Shaughnessy M: The role of Chlamydia in genitourinary disease. *J Urol* 126: 625, 1981.
- 10- Brunham RG, Kuo CC, Stevens CE et al: Treatment of concomitant Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis infections in women: Comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole with ampicillin-probenecid. *Rev Infect Dis* 4:491, 1982.
- 11- Chacko MR, Lovchik JC: Chlamydia trachomatis infection in sexually active adolescents: Prevalence and risk factors. *Pediatrics* 73: 836, 1984.
- 12- Coudron DE, Federko DP, Dawson MS et al: Detection of Chlamydia trachomatis in genital specimens by the Microtrak direct specimen test. *Am J Clin Pathol* 85: 89, 1986.
- 13- Dalaker K, Gjonnaess H, Kville G: Chlamydia trachomatis as a cause of acute perihepatitis associated with pelvic inflammatory disease. *Br J Vener Dis* 57: 41, 1981.
- 14- Daraugar S: The humoral immune response to Chlamydial infection in humans. *Rev Infect Dis* 7:726, 1985.
- 15- Darougar S, Klinnison JR, Joner BR: "Trachoma and related disorders caused by Chlamydial agents" in "Detection of Chlamydia by isolation and direct examination" *Br Med Bul* 39: 181, 1983.
- 16- Dattel BJ, Landers DV, Coulterh K et al: Isolation of Chlamydia trachomatis from sexually abused female adolescents. *Obstet Gynecol* 72: 240, 1988.
- 17- Dimustc JC, Bob Jalian O, Miller M: Mycoplasma hominis type 1 infection and pregnancy. *Obstet Gynecol* 41: 33, 1973.
- 18- Driscoll SG, Kundsın RB, Horne HW Jr et al: Infections and first trimester losses: Possible role of Mycoplasmas. *Fertil Steril* 20: 1017, 1969.
- 19- Evans RT, Woodland RM: Detection of Chlamydia by isolation and direct examination. *Br Med Bul* 39: 181, 1983.
- 20- Fortenberry DJ, Evans DL: Routine screening for genital Chlamydia trachomatis in adolescent females. *Sex Transm Dis* 16: 1989.
- 21- Foulkes SJ, Deighton R, Feeney AR et al: Comparison of direct immunofluorescence and cell culture for detecting Chlamydia trachomatis. *Genitourin Med* 61: 255, 1985.
- 22- Fraser JJ, Retting RJ, Kaplan DW: Prevalence of cervical Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in female adolescents. *Pediatrics* 71: 33, 1983. Grayston JT, Wang S-P: New knowledge of Chlamydiae and the diseases they cause. *J Infect Dis* 132: 87, 1975.
- 23- Gump DW, Gibson M, Ashikaga T: Evidence of prior pelvic inflammatory disease and its relationship to Chlamydia trachomatis antibody and intrauterine contraceptive device use in infertile women. *Am J Obstet Gynecol* 146: 153, 1983.
- 24- Hammerschlag MR: Prospective study of maternal and infant infection with C. trachomatis. *Pediatrics* 64: 142, 1979.

- 25- Harrison HR et al: Cervical Chlamydia trachomatis infection in university women. Relationship to history, contraception, ectopy and cervicitis. *Am J Obstet Gynecol* 153: 244, 1985.
- 26- Harrison HR, Alexander ER, Weinstein L, Lewis M, Nash M, Sim DA: Cervical Chlamydia trachomatis and Mycoplasmal infections in pregnancy, *Epidemiology and outcomes JAMA* 250: 1721, 1983.
- 27- Harwick HJ, Purcell RH, Lippa JB, Mycoplasma hominis and abortion. *J Infect Dis* 121: 260, 1970.
- 28- Heggie AD, Lumicao GG, Stuart LA, Gyves MT: Chlamydia trachomatis infection in mothers and infants. A prospective study. *Am J Dis Child* 135: 507, 1981.
- 29- Holmes KK: The Chlamydia epidemic. *JAMA* 245: 1718, 1981.
- 30- Horsburg CR, Douglas JM, La Force FM: Preventive strategies in sexually transmitted diseases for the primary care physician. *JAMA* 258: 815, 1987.
- 31- Howard LV, Coleman PF, England BJ et al: Evaluation of chlamydiazyme for the detection of genital infections caused by Chlamydia trachomatis. *J Clin Microbiol* 23: 329, 1986.
- 32- Jones RB, Mammel JB et al: Recovery of Chlamydia trachomatis from the endometrium of women at risk for Chlamydial infection. *Am J Obstet Gynecol* 155: 35, 1986.
- 33- Jones RB, Katz BP, Vander Pol B, Calne VA, Batceiger BE, Newhall WJ: Effect of blind passage and multiple sampling on recovery of Chlamydia trachomatis from urogenital specimens. *J Clin Microbiol* 24: 1029, 1986.
- 34- Karam GH, Martin DH, Flatte TR, Bonnarens FO, Joseph JR, Mroczkowski TF, Johnson WD: A symptomatic Chlamydia trachomatis infections among sexually active men. *J Infect Dis* 154: 900, 1986.
- 35- Katz BP et al: Diagnosis of mucopurulent cervicitis among women at risk for C. trachomatis infection. *Sex Transm Dis* 16: 103, 1989.
- 36- Katoh N, Bran Y, Nishrura T et al: The usefulness of Chlamydiazyme for the diagnosis of Chlamydia trachomatis infection in the genitorinory tract. *J Jpn Assoc Infect Dis* 60: 378, 1986.
- 37- Kuo C-C, Wang S-P, Wentworth BB et al: Primary isolation of Tric organisms in Hela 229 cells treated with DEAE-dextran., *J Infect Dis* 125: 665, 1972.
- 38- Ladany S, Sarov I: Recent advances in Chlamydia trachomatis. *Eur J Epidemiol* 1: 235, 1985.
- 39- Lees MI et al: Simplified culture procedure for large scale screening for Chlamydia trachomatis infections. *J Clin Microbiol* 26: 1428, 1988.
- 40- Mahoney JB, Cheresky MA: Effect of swab type and storage temperature non the isolation of chlamydia trachomatis from clinical specimens. *J Clin Microbiol* 22: 865, 1985.
- 41- Martin DH, Koutsky L, Eschenback DA et al: Prematurity and perinatal mortality in pregnancies complicated by maternal Chlamydia trachomatis infections. *JAMA* 247: 1585, 1982.

- 42- Mc Cormack WM, Rosner B, McComb DE, Evrard JR, Zinner SH: Infection with Chlamydia trachomatis in female college students. *Am J Epidemiol* 121: 107, 1985.
- 43- Mc Cormack WM, Rosner B, Lee Y-H et al: Isolation of genital mycoplasmas from blood obtained shortly after vaginal delivery. *Lancet* 1: 596, 1975.
- 44- Mc Gregor JA: Chlamydial infection in women. *Obstetrics and Gynecology Clinic North America* 16: 565, 1989.
- 45- Moncado J, Schachter J, Bolan G, Engelman J, Howard L et al: Confirmatory assay increases specificity of the Chlamydiazyme test for Chlamydia trachomatis infection of the cervix. *J Clin Microbiol* 28: 1770, 1990.
- 46- Nettleman MD, Jones RB: Cost-effectiveness of Screening women at moderate risk for genital infectious caused by Chlamydia trachomatis. *JAMA* 160: 207, 1988.
- 47- Phillips RS, Hanif PA, Kauffman RS, Aronson MD: Use of a direct fluorescent antibody test for detecting Chlamydia trachomatis cervical infection in women seeking routine gynecologic care. *J Infect Dis* 156: 575, 1987.
- 48- Rapoza PA, Quinn TC, Kiessling LA, Green WR, Taylor HR: Assessment of neonatal conjunctivitis with a direct immunofluorescent monoclonal antibody stain for Chlamydia. *JAMA* 225: 3369, 1986.
- 49- Rejan JA, Chao S, James LS: Premature rupture of membranes, preterm delivery and group B streptococcal colonization of mothers. *AM J Obstet Gynecol* 141: 184, 1981.
- 50- Saltz GR, Linnemann CC, Brookman RR et al: Chlamydia trachomatis cervical infections in female adolescents. *J Pediatr* 98:981, 1981.
- 51- Schachter J, Chlamydial infections (Parts 1,2 and 3). *N Engl J Med* 298: 428-435, 490-495, 540-549, 1978.
- 52- Schachter J, Cles L, Ray R, Hines PA: Failure of serology in diagnosis Chlamydial infections of the female genital tract. *J Clin Microbiol* 10: 647, 1979.
- 53- Schachter J: Chlamydiae as agents of sexually transmitted diseases. *Bull Who* 54: 245, 1978.
- 54- Sertler D: Chlamydia trachomatis ve infeksiyonları. 3. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı (Editör: Tümbay E, Tünger A, Hilmi Z.). 178-189, 1991.
- 55- Shafer MA, Beck A, Blain B et al: Chlamydia trachomatis: Important relationships to race, contraception, lower genital tract infection and Papanicolaou smear. *J Pediatrics* 104: 141, 1984.
- 56- Smith JW, Rogers RE, Katz BP et al: Diagnosis of Chlamydial infection in women attending antenatal and gynecologic Clinics. *J Clin Microbiol* 25: 868, 1987.
- 57- Stamm WE, Guinan ME, Johnson C, Starcher T, Holmes KK, Mc Cormack WM: Effect of treatment regimens for N. gonorrhoeae on simultaneous infection with Ch. trachomatis. *N Eng J Med* 310: 545, 1984.

- 58- Stamm WE, Koutsky LA, Benedetti JK, Jourden JL, Brunham RC, Holmes KK: Chlamydia trachomatis urethral infections in men. Prevalence, risk factors and clinical manifestations. *Ann Inter Med* 100: 47, 1984.
- 59- Stamm WE, Harrison HR, Alexander ER, Cles LD, Spence MR, Quinn TC: Diagnosis of Ch. trachomatis infections by direct immunofluorescence staining of genital secretions. *Ann Inter Med* 101: 638, 1984.
- 60- Tam MR, Stamm WE, Handsfield HH, Stephens R, Kuo CC, Holmes KK, Ditzenbergerk KM, Nowinski RC: Culture-independent diagnosis of Chlamydia trachomatis using monoclonal antibodies. *N Engl J Med* 310: 1146, 1984.
- 61- Taylor HR, Rapoza PA et al: The epidemiology of infection in trachome, *Invest Ophtalmol Vis Sci* 30: 1823, 1989.
- 62- Taylor HR, Agarwala N, Johnson S: The detection of Chlamydia trachomatis eye infection in conjunctival smears and in tissue culture with a fluorescein conjugated monoclonal antibody. *J Clin Microbiol* 20: 391, 1984.
- 63- Taylor —Robinson D, Mc Cormack WM: The genital Mycoplasmas. *N Engl J Med* 302: 1003, 1980.
- 64- Thompson S, Lopez B: Wong K—H et al: A prospective study of Chlamydia and mycoplasma infections during pregnancy relation to pregnancy out comes and maternal morbidity. (In: Mardh PA, Holmes KK, Oriel JD, Piot P, Schachter J. eds. Chlamydial Infections) Amsterdam, Elsevier Biomedical. 155—158, 1982.
- 65- Thompson SE, Washington AE: Epidemiology of sexually transmitted Chlamydia trachomatis infections. *Epidemiol Rev* 5: 96, 1983.
- 66- Wager GP, Martin DH, Koutsky et al: Puerperal infections morbidity: Relationship to route of delivery and to antepartum Chlamydia trachomatis infection. *Am J Obstet Gynecol* 138: 1028, 1980.
- 67- Wiesmeier E, Lovett MA, Forsythe AB: Chlamydia trachomatis isolation in a symptomatic university student population. *Obstet Gynecol* 63: 81, 1984.
- 68- Wang S—P, Grayston JJ: Human serology in Chlamydia trachomatis infection with microimmunofluorescence. *J Infect Dis* 130: 388, 1974.
- 69- Wills PJ et al: Isolation of Chlamydia using Mc Coy cells and Buffalo Green Monkey cells. *J Clin Pathol* 37: 120, 1984.
- 70- Willard MA, Edman RL: Screening for genital Chlamydia trachomatis in female patients in a primary care setting. *J Family Pract* 28: 97, 1989.