

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi
Başkanlığı

Türk

Hijyen ve Deneysel Biyoloji

Dergisi

Cilt:49–No :2
(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.BIYOL.DERC.

Vol:49–No:2
(1992)

Alle planlaması ve Ana Çocuk Sağlığı Genel Müdürlüğü
Matbaası — ANKARA

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi

Sahibi : Refik Saydam Hifzıssıhha Merkezi Başkanlığı adına
Başkan (President): Kim.Yük.Müh.Mustafa ULUSOY
Yayın Yönetmeni (Editör): Dr.Erkan ÖZCENGİZ

YAYIN KURULU
(Editorial Board)
Mik.Uz.İffet ALAEDDİNOĞLU
Mik.Uz.Engin GÜVENER
Kim.Müh.Gülay ÖZERDEM
Mik.Uz.Feyza TÜMER

Teknik Yönetmen : Nevzat IŞIK (Yay.Dok.Müdürü)
Yayın Sekreteri : Safiye ÖZBAY
Mizampaj : Murat DUMAN
IBM.Dizgi : Nesrin AYABAKAN

ISSUED BY
PUBLIE PAR
HERAUSGEGEBEN VOM

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

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

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 yapmış 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 başharfi, 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, Yayımlayan, Yayın Yılı.

Kaynak kitaptan bir bölüm ise: Bölüm Yazarının soyadı, adının başharfi, bölümün adı, bölümün alındığı kitabın adı, yayımlandığı yer, yayımlayan bölümün sayfa no yıl, varsa seri kaydı.

5— Şekil ve tablolar, çini mürekkebi ile aydınlatılmış kağıt 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 bildirimler: Üç sayfayı aşmayan, önemli sonuçları zaman kaybetmeden yayımlayan orjinal yazılardır. Kısa bildirimlerde 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 gerçekleşmiş 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 yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu yazarlarına aittir.

11— Yazılar yayım 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- Yeşim ÖZBAŞ, Ayhan TEMİZ, Hamit KÖKSEL
Işınlamanın Buğday Ununda Mikrobiyal Yük Üzerine Etkisi 97
- 2- Aziz HACİBEKTAŞOĞLU, Can Polat EYİĞÜN, Mustafa Fevzi ÖZSOY, İsmail AVCI
Nasal Staphylococcus Aureus Taşıyıcılığı ve Tedavide Sefuroksim Aksetil'in Etkisi . . 103
- 3- Sibel AKTAŞ
Göbek Kordonu Amnion Epiteli ve Boyanma Özellikleri. 113
- 4- A.Derya AYSEV
Amoksisin – Klavulanik Asit ve Ampisilin–Sulbaktam Kombinasyonlarının Mycobacterium Tuberculosis Suşlarına Karşı İn–Vitro Etkileri 125
- 5- Neslişah RAKICIOĞLU, Gülden PEKCAN
Menstrual Siklusun Hemoglobin ve Hematokrit Değerleri Üzerine Etkisi 131
- 6- Solmaz (Erdem)ŞİMŞEK, Nazan BOZKURT
Fırınlardan Toplanan Un ve Ekmeklerde Aflatoksin Araştırması 139
- 7- Tuncer HAZNEDAROĞLU, Mehmet TANYÜKSEL, Ahmet Celal BAŞUSTAOĞLU, Hüseyin GÜN
Gata Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarına Başvuran 4742 Hastanın Bağırsak Helmintleri Yönünden İncelenmesi 149
- 8- Muzaffer GÖZ, A.Tevfik CENGİZ
Sefalosporin Grubu Antibiyotiklerin Listeria Suşlarına İn Vitro Etkinliğinin Araştırılması 155
- 9- A.Tevfik CENGİZ, Mehmet KIYAN, Muzaffer GÖZ, Devran GERÇEKER, Osman YAVAŞOĞLU, Mehmet KARAHAN, Hasan KILIÇ
Viral Hepatitli Olguların Serumlarında Elisa İle HBsAg'nın Araştırılması 161
- 10- S.Aykut AYTAÇ, Z.Yeşim ÖZBAŞ
Aeromonas'lar: Gıda Kaynaklı Yeni Patojenler 169
- 11- Altuğ BARUT, Ali İNAL, Volkan ÖZGÜVEN, Aziz HACİBEKTAŞOĞLU, F.Tekin ÖZER
Türkiye'de Sıtma Epidemiyolojisi ve Eradikasyon Çalışmalarının Başarısı. 181
- 12- NedimSULTAN
Staphylococcal Protein A 191

CONTENTS

1-	Yeşim ÜZBAŞ, Ayhan TEMİZ, Hamit KÖKSEL Effect Of Irradiation On The Microbial Load Of Wheat Flour	97
2-	Aziz HACİBEKTAŞOĞLU, Can Polat EYİĞON, Mustafa Fevzi ÜZSOY, İsmail Yaşar AVCI Staphylococcus Aureus Nasal Carriage And The Efficacy Of Cefuroxime Axetil In Treatment	103
3-	Sibel AKTAŞ The Amnion Epithelium Of Umbilical Cord And It's Staining Characteristics	113
4-	A.Derya AYSEV In-Vitro Activity Of Amoxicillin-Clavulanic Acid And Ampicillin-Sulbactam Combinations Against Mycobacterium Tuberculosis	125
5-	Neslişah RAKICIOĞLU, Gülden PEKCAN The Effect Menstrual Cycle On Hemoglobin And Hematocrit Levels	131
6-	Solmaz (Erdem)ŞİMŞEK, Nazan BOSKURT Investigation Of Aflatoxin In Flour And Breads Which Are Collected From Bakeries	139
7-	Tuncer HAZNEDAROĞLU, Mehmet TANYÜKSEL, Ahmet Celal BAŞUSTAOĞLU Hüseyin GÜN Examination Of 4742 Stool Samples For Intestinal Helminths	149
8-	Muzaffer GÖZ, A.Tevfik CENGİZ Investigation Of In Vitro Activity Of Cephalosporin Group Antibiotics Listeria Strains	155
9-	A.Tevfik CENGİZ, Mehmet KIYAN, Muzaffer GÖZ, Devran GERÇEKER, Osman YAVAŞOĞLU, Mehmet KARAHAN, Hasan KILIÇ Investigation Of HBsAg In Sera Of Viral Hepatitis Cases By Elisa	161
10-	S.Aykut AYTAÇ, Z.Yeşim ÜZBAŞ Acromonas: Foodborne New Pathogens	169
11-	Altuğ BARUT, Ali İNAL, Volkan ÖZGÜVEN, Aziz HACİBEKTAŞOĞLU, F.Tekin ÖZER Malaria Epidemiology In Turkey And Success Of Eradication Programme	182
12-	Nedim SULTAN Staphylococcal Protein A	191

İŞINLAMANIN BUĞDAY UNUNDA MİKROBİYAL YÜK ÜZERİNE ETKİSİ

Yeşim ÖZBAŞ*

Ayhan TEMİZ**

Hamit KÖKSEL ***

ÖZET

Canlı mezofilik bakteri sayısı 4450 bakteri/g ve maya-küf sayısı 323 maya-küf/g olan bir buğday unu örneği 9 kısma ayrılmış ve bunlardan 8 tanesi ¹³⁷Cs kaynağı kullanılarak sırasıyla 1,3,5,7,9,10,20 ve 30 kGy dozlarda ışınlanmıştır. 1 kGy dozunda ışınlanmış olan örnekte canlı mezofilik bakteri sayısı 155 bakteri/g, maya-küf sayısı ise 28 maya-küf/g düzeyine düşmüştür. 7 kGy dozda ışınlanmış örnekte ise canlı mezofilik bakteri ve maya-küf varlığına rastlanmamıştır.

EFFECT OF IRRADIATION ON THE MICROBIAL LOAD OF WHEAT FLOUR

SUMMARY

A wheat flour sample with an initial viable mesophilic bacterial contamination of 4450 colony-forming unit/g (cfu/g) and yeast-mold contamination of 323 cfu/g was divided into 9 subsamples. Eight of the subsamples were irradiated by using ¹³⁷Cs source with doses of 1,3,5,7,9,10,20 and 30 kGy respectively and one of them was used as unirradiated control. The 1 kGy irradiation dose reduced the number of viable mesophilic bacteria to 155 cfu/g. The yeast-mold count was found to be reduced to 28 cfu/g at the same dose. The 7 kGy dose eliminated both viable mesophilic bacteria and yeast-mold contaminations of the flour sample.

1. GİRİŞ

Gıdaların ışınlama ile muhafazası, belirli bazı gıdalar için diğer gıda muhafaza yöntemlerine alternatif olarak önerilmekte ve son yıllarda bu konudaki araştır-

* Dr., Hacettepe Üniversitesi, Müh.Fak., Gıda Müh.Bölümü ANKARA-TÜRKİYE

** Doç.Dr., Hacettepe Üniversitesi, Müh.Fak., Gıda Müh.Bölümü ANKARA-TÜRKİYE

*** Yrd.Doç.Dr., Hacettepe Üniversitesi, Müh.Fak.Gıda Müh.Bölümü ANKARA-TÜRKİYE

malar yoğunluk kazanmaktadır (1-5).

Işınlama gıdalarda raf ömrünün uzatılması, mikrobiyal yükün azaltılması, filizlenmenin (patates ve soğanlarda) önlenmesi, olgunlaşmanın geciktirilmesi, paraziter bulaşma ve hastalıkların engellenmesi, depolama aşamasında böcek ve diğer zararlılar ile bunların larva ve yumurtalarının ortadan kaldırılması ve ticari olarak steril ürün eldesi gibi değişik amaçlara yönelik olarak uygulanabilmektedir (6-9).

Uygulanan farklı ışınlama teknikleri ile özellikle et, tavuk, balık, kabuklu deniz hayvanları, meyve ve sebzeler, tahıllar, un ve baharat gibi çeşitli gıda maddelerinin dayanma süreleri uzatılabilmektedir (10).

Hububat yeni hasat edildiğinde doğal floraya ek olarak toprak ve sudan gelen mikrobiyal kontaminantları da beraberinde taşımaktadır. Mikroorganizmaların cins ve sayısı ürüne, hasat şekli ile hasat sonrası uygulanan işlemlere, çevre ve iklim koşullarına göre büyük değişiklikler göstermekte ve mikroorganizma sayısı gramda bir kaç binde $10^6 - 10^8$ 'lere kadar çıkabilmektedir (11, 12). Hububat tür ve çeşitlerinde yaygın olarak rastlanan bakterilerin Pseudomonadaceae, Micrococcaceae, Lactobacillaceae ve Bacillaceae familyalarının üyeleri olduğu bildirilmektedir (13). Buğday ununda ise genellikle Bacillus cinsi bakterilerin sporları ve koliform bakteriler ile Achromobacter, Flavobacterium, Sarcina, Micrococcus, Alcaligenes ve Serratia cinsi bakterilere rastlanmaktadır. Hububat tür ve çeşitlerinde en çok görülen küf cinsleri ise Penicillium, Alternaria, Cladosporium, Helminthosporium, Aspergillus ve Fusarium'dur (11, 13, 14).

Unlarda nem içeriğinin % 13'den az olması mikroorganizma gelişimini büyük ölçüde engellemektedir. Ancak bu oran % 15'e çıktığında ortam küf gelişmesine, % 17'nin üzerinde ise küf ve bakteri gelişmesi ile bunların toksin oluşturmaya uygun hale gelebilmektedir (13). Özellikle küf kaynaklı bozulmalar, insan ve hayvan sağlığı açısından önem taşımasının yanısıra ekonomik kayıplara da neden olmaktadır. Bazı araştırmacılar hububat ve unlardaki mikrobiyal yükün azaltılması ve özellikle de patojen mikrofloranın yok edilmesi amaçlarıyla ışınlamayı diğer bazı alternatif muhafaza yöntemlerine oranla daha fazla önermektedirler (2, 13). Buna karşılık bazı ülkelerde ve ülkemizde gıdaların ışınlanmasına izin verilmemektedir. Birçok ülkede ise iyonize radyasyonun gıda ışınlanmasında kullanılmasına olanak sağlayan yasal düzenlemeler getirilmiştir. Ülkelerarası bu yasal farklılıklar, gıda hammaddede ve ürünlerinin uluslararası ticaretinde bazı güçlükler neden olmakta ve ithal edilen gıdaların ışınlanıp ışınlanmadığının kontrol edilmesini çoğu zaman zorunlu hale getirmektedir. Gıdaların ışınlanıp ışınlanmadığının veya ışınlama dozunun belirlenmesi amacıyla birçok yöntem önerilmekte, ancak bunların hiçbirisinin tek başına tam bir sonuç vermediği bildirilmektedir. Mikrofloradaki değişimlerin ortaya konulması bu amaçla önerilen ve biyolojik esasa dayanan bir ölçüm yöntemidir (4).

Hububat ve unlardaki böceklerin elimine edilebilmesi için gerekli olan ışınlama dozu genellikle 0.5 kGy'i aşmamaktadır. Buna karşılık aynı ürünlerde mikro-

biyal yükün istenilen düzeye indirilebilmesi için gerekli olan ışınlama dozunun ise genellikle 1 kGy'den daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Örneğin % 15 nem içeren buğdayda küf gelişimini geciktirmek için 2.5 kGy'lik bir ışınlama dozu gerekiyken, 6 kGy'lik dozun, mısır ve sorgumda küf gelişimini engellediği bildirilmiştir (1, 2).

Bu araştırmada belli özellikteki bir un örneğine uygulanan 1–30 kGy değerleri arasındaki sekiz farklı ışınlama dozunun, undaki mikrobiyal yük üzerine etkileri incelenmiştir.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmada materyal olarak bir adet Tip II un örneğinden yararlanılmıştır. Bu örneğin rutubet miktarı (15), kül miktarı (16), yaş gluten miktarı (17), sedimentasyon değeri (18) ve düşme sayısı (19) belirlenmiş ve sonuçlar Çizelge 1'de topluca verilmiştir.

Çizelge 1. Araştırmada kullanılan un örneğinin çeşitli özellikleri

Örnek	Rutubet miktarı (%)	Kül miktarı ¹ (%)	Yaş gluten (%)	Sedimentasyon değeri ² (ml)	Düşme sayısı (sn)
Tip II un	14.4	0.54	24.0	24	426

(1) Kuru maddede

(2) %14 Rutubete göre

Bu un örneği dokuz kısma ayrılmış ve herbiri ayrı ayrı uygun naylon torbalara aktararak torbaların ağızları kapatılmıştır. Bunlardan sekiz tanesi Türkiye Atom Enerjisi Kurumu (TAEK)'nin Lalahan Hayvan Sağlığı Nükleer Araştırma Enstitüsü'nde bulunan ¹³⁷Cs kaynağı kullanılarak sırasıyla 1,3,5,7,9,10,20 ve 30 kGy dozlarda ışınlanmışlardır. Bir kısım un örneği ise ışınlanmamış ve kontrol olarak ayrılmıştır. Daha sonra örneklerden canlı mezofilik bakteri sayımı ve maya–küf sayımı için dökme plaka yöntemiyle ekimlere geçilmiştir. İlk aşamada her bir örnekten, aseptik koşullarda steril serum fizyolojik kullanılarak 10^{-1} – 10^{-8} oranında dilüsyonlar hazırlanmıştır. İşlemler dilüsyon hazırlamadan itibaren iki tekerrür şeklinde yapılmış, ayrıca her bir tekerrür iki paralel halinde çalışılmıştır. Canlı mezofilik bakteri sayımı için Plate Count Agar (PCA), maya–küf sayımı için ise Potato Dextrose Agar (PDA) besiyeri (besiyerinin asitleştirilmesi için steril % 10'luk tartarik asit çözeltisinden yararlanılmıştır) kullanılmış, Petri kutuları bakteri sayımında 35°C'de 2 gün, maya–küf sayımında ise $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de 5 gün inkübe edilmiştir (20).

3. BULGULAR ve TARTIŞMA

Işınlanmamış ve ışınlanmış un örneklerine ait canlı mezofilik bakteri ve maya-küf sayım sonuçları Çizelge 2'de gösterilmiştir.

Çizelge 2. Işınlanmış ve ışınlanmamış un örneklerine ait canlı mezofilik bakteri ve maya-küf sayım sonuçları

DOZLAR (kGy)	Canlı Mezofilik Bakteri Sayısı (bakteri/g)	Maya-Küf Sayısı (küf-maya/g)
Kontrol	4450	323
1	155	28
3	40	5
5	10	5
7	-	-
9	-	-
10	-	-
20	-	-
30	-	-

Çizelge 2'den görülebileceği gibi ışınlanmamış un örneğindeki canlı mezofilik bakteri sayısı 4450 bakteri/g olarak belirlenmiştir. 1 kGy dozunda ışınlanmış örnekte bu sayı 155 bakteri/g, 3 kGy ile ışınlanmış örnekte ise 40 bakteri/g düzeyine düşmüştür. 5 kGy dozunda ışınlanmış un örneğinde canlı mezofilik bakteri sayısı yalnızca 10 bakteri/g olup, bu değer üzerindeki dozlarla ışınlanmış un örneklerinin hiç birisinde canlı mezofilik bakteri varlığına rastlanılmamıştır. Bu konuda gerçekleştirilen bir çalışmada; 1, 10 ve 25 kGy dozlarında ışınlanmış buğday, mısır ve yulaf unlarında başlangıç mikroorganizma kontaminasyonu 10^6 cfu/g do-laylarında iken, 1 kGy ile ışınlanmış örneklerde bu sayının yaklaşık 10^4 cfu/g düzeyine düştüğü belirtilmektedir. 10 kGy dozda ışınlanmış buğday ve yulaf un-larında canlı mikroorganizmaya rastlanmamış, ancak mısır unlarında 1–10 cfu/g düzeylerinde Enterococcus ve Clostridium cinsi bakteri varlığı saptanmıştır. 25 kGy ile ışınlanmış un örneklerinin hiçbirisinde canlı mikroorganizmaya rastlanma-dığı bildirilmektedir (2). Bu sonuçlar ışınlamanın başarısında, unlardaki başlangıç mikroorganizma yükünün önemli olduğuna işaret etmektedir.

Çizelge 2 incelendiğinde, ışınlanmamış un örneğindeki maya-küf sayısının 323 maya-küf/g olduğu, bu sayının 1 kGy dozunda ışınlanmış örnekte 28 maya-küf/g düzeyine düştüğü görülmektedir. 3 ve 5 kGy dozunda ışınlanmış un örnekle-

rinde maya-küf sayısı aynı olup, 5 maya-küf/g düzeyindedir. 7 kGy ve daha büyük dozlarda ışınlanmış un örneklerinde ise maya-küf gelişimine rastlanmamıştır.

27 Ekim-3 Kasım 1980 tarihleri arasında Genova'da toplanan FAO (Food and Agriculture Organization)/IAEA (International Atomic Energy Agency)/WHO (World Health Organization) birleşik uzmanlar komitesi, genel olarak gıdaların ışınlanmasında toplan 10 kGy'lik bir ışınlama dozunu kabul etmiş ve bu dozun insanda herhangi bir toksikolojik sorun yaratmayacağını bildirmişlerdir (21). 1- kGy'lik ışınlama dozunun unlarda mikrobiyal dekontaminasyon için yeterli olduğu, ayrıca belirtilen dozun unun duyuşal özellikleri ve beslenme değeri üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı da belirtilmektedir (2).

Genel bir değerlendirme yapıldığında, buğday unlarının ışınlanmasında, unun başlangıç mikrobiyal yükü de dikkate alınarak 7-10 kGy arasındaki bir ışınlama dozunun yeterli olabileceği sonucuna varılmıştır. Ancak bu konuda daha kesin bir sonuca ulaşabilmek için, çeşitli un tiplerinin devreye sokulacağı ve örnek sayısının artırılacağı çalışmaların yapılması gerekli görülmektedir. Diğer taraftan bu sonuçlar, unda canlı mezofilik bakteri ve maya-küf varlığının belirlenmesinin, unun ışınlanıp ışınlanmadığının kontrol edilmesi amacıyla uygulanacak diğer test yöntemlerini tamamlayacak niteliğe sahip olduğunu da düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Anonymous, Training manual on food irradiation technology and techniques. Vienna, International Atomic Energy Agency, Technical Report Series No: 114, 1982.
- 2- Hanis, T., Mnukova, J., Jelen, P., Klir, P., Perez, B., Pesek, M., Effect of gamma irradiation on survival of natural microflora and some nutrients in cereal meals. *Cereal Chem.*, 65: 5, 381-383, 1988.
- 3- Özbilgin, S., Acar, J., Gıdaların iyonize radyasyonla muhafazasında radyasyonun mikroorganizmalar üzerine etkileri. *Gıda*, 13:1, 23-27, 1988.
- 4- Bögl, K.W., Identification of irradiated foods—methods, Development and Concepts. *Appl. Radiat. Isot.* 40: 10-12, 1203-1210, 1989.
- 5- Ayhan, H., Işınlanmış gıdaların teşhisi. *Gıda*, 17: 2, 151-160, 1992.
- 6- Topal, Ş., Işınlama tekniği ve gıda sanayiinde kullanım olanakları. *Gıda*, 13: 6, 417-423, 1988.
- 7- Aytaç, S., Acar, J., Soğukta depolanan limonlardaki küfler üzerine radyasyon ve difenilli ambalaj kağıtlarının etkisi. I.Ulusal Biyoteknoloji Sempozyumu, Ankara, Biyoteknoloji Derneği, Yayın No: 1, 1988.
- 8- Banwart, J.G., Basic food microbiology, New York, Van Nostrand Reinhold, 1989.

- 9- Kaytanlı, F.E., Acar, J., Düşük dozda elektron demeti bombardımanının penicillium expansum ve Aspergillus clavatus'un bazı özellikleri ile patulin oluşturmasına etkileri, Gıda, 16:6, 387-390, 1991.
- 10- Josephson, E.S., Peterson, M.S., Preservation of food by ionizing radiation. Florida, CRC Press Inc., 1983.
- 11- Bulla, L. A., Kramer, K.J., Speirs, R.D., Insects and microorganisms in stored grain and their control. In, Advances in cereal science and technology, MN, USA, 91-133, 1978.
- 12- Atlı, A., Buğday un ve ekmekte aflatoksin oluşumu ve stabilitesi üzerine araştırmalar. Ankara Üniversitesi, Ziraat Fakültesi. İhtisas tezi, Ankara, 1977.
- 13- Frazier, W.C., Westhoff, D.C., Food Microbiology, New Delhi, Tata Mc Graw-Hill Pub. Comp. Lim., 1978.
- 14- Topal, Ş., Gıda maddelerinden ayrılan (izole edilen) ve tanıman (identifiye edilen) küfler üzerinde araştırmalar. Gıda, 9:5, 253-261, 1984.
- 15- Anonymous, International Association for Cereal Chemistry, ICC Standard No: 110, 1960 a.
- 16- Anonymous, International Association for Cereal Chemistry, ICC Standard No: 104, 1960 b.
- 17- Anonymous, International Association for Cereal Chemistry, ICC Standard No: 106, 1960 c.
- 18- Anonymous, International Association for Cereal Chemistry, ICC Standard No: 116, 1972.
- 19- Anonymous, International Association for Cereal Chemistry, ICC Standard No, 107, 1968
- 20- Anonymous, Microorganisms in foods 1. Their significance and methods and enumeration, Toronto, Universit of Toronto Press, 1978.
- 21- Anonymous, Wholesomeness of irradiated food, Report of Joint FAO/IAEA/ WHO Expert Committee, Geneva, World Health Organisation, Technical Report Series, 1981.

NASAL STAPHYLOCOCCUS AUREUS TAŞIYICILIĞI VE TEDAVİDE SEFUROKSİM AKSETİL'İN ETKİNLİĞİ

Aziz HACİBERTAŞOĞLU *
Mustafa Fevzi ÖZSOY **

Can Polat EYİĞÜN **
İsmail Yaşar AVCI **

ÖZET

Aralık 1991 — Şubat 1992 tarihleri arasında üç aylık dönemde Gülhane Askeri Tıp Akademisi İntaniye Polikliniğinde, gıda elleycisi olarak çalışan (aşçı, garson, çaycı, fırıncı, vb.) 450 sağlıklı birey nasal portörlük yönünden kontrol edilerek 54'ünün (% 12.0) portör olduğu tespit edildi. Bu 54 kişinin 46'sı (% 85.2) nasal Staphylococcus aureus taşıyıcısı idi. 46 nasal S.aureus taşıyıcısından, invitro olarak Sefuroksim aksetile dirençli bulunan bir olgu hariç 45 olguya 5 gün süre ile iki eşit dozda 500 mg/gün sefuroksim aksetil tedavisi uygulandı. 5 günlük tedavinin bitiminden 48 saat sonra alınan kontrol burun kültürlerinde iki olguda aynı patojen mikroorganizmanın (S.aureus) varlığının devam ettiği görüldü. 43 vakada kontrol burun kültürlerinde (% 95.5) S.aureusun eradike edildiği gözlemlendi. Kontrol burun kültürlerinde S.aureus varlığının devam ettiği tesbit edilen ve invitro olarak sefuroksim aksetile duyarlı bulunan iki olgu, aynı doz ve süre ile ikinci kür tedaviye alındı. İkinci kür tedavi sonrası yapılan kontrol burun kültürlerinde bu iki olguda da ajan patojenin eradike edildiği görüldü.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS NASAL CARRIAGE AND THE EFFICACY OF CEFUROXIME AXETIL IN TREATMENT

SUMMARY

From December 1991 to February 1992, 450 Food—Handler's admitting their rutin surveillance programme, have been investigated. for nasal carriage of bacteria in Infectious diseases Section of Gülhane Military Medical Academy.

Pathogen microorganisms have been isolated from nasal cultures of 54 individuals (12.0 %). Of 54, 46 (85.2 %) were nasal carriage for Staphylococcus aureus.

* Doç.Dr. Gata İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.B.D.Bşk.
Ankara, TÜRKİYE.

** Dr. Gata İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.B.D.Uzm.Öğr.

To predict the efficacy of cefuroxime axetil in eliminating nasal carriage of *S.aureus*, we treated 45 nasal *S.aureus* carriers with cefuroxime axetil (500 mg.twice daily) for 5 days except one who had cefuroxime axetil—rezistant *S.aureus*. The remaining 8 food — handlers who were nasal carriers for other pathogens and one nasal carrier abovementioned were treated according to the results of antibiograms.

Of 45, 43 (95.5 %) nasal *S.aureus* carriers were bacteriologically cured at the end of therapy. Because of failure to take their medication regularly, bacteriologic cure were not obtained in two nasal *S.aureus* carrier and they needed second regime and then they were cured bacteriologically.

From this study, it was concluded that cefuroxime axetil is clinically efficacious in eradicating the nasal *Staphylococcus aureus* carriage.

GİRİŞ

Stafilokoklar ortam şartlarına karşı oldukça dayanıklı mikroorganizmalar olup doğada çok yaygın olarak bulunurlar. İnsanlarda infeksiyon yapan patojen stafilokokların kaynağı genellikle yine insanların kendileridir. Normal insanların en azından % 10'u burun delikleri ile perinede patojen stafilokoklar taşır ve % 70–90'ı en azından bir bölgede geçici taşıyıcıdır (1). Nasal stafilokok taşıyıcılık oranı normal populasyonda % 10–40 arasında değişmektedir (2,3). Nasal stafilokoklar, taşıyıcılar ve başkaları için tehlike kaynağıdır. Çünkü kolayca çevreye yayılırlar. Mikroorganizmanın nasal yoğunluğu ile ardından ortaya çıkabilecek infeksiyon riski arasında belirgin bir bağlantı vardır (4).

Doktorlar, hemşireler ve diğer hastane personeli genel populusyona oranla yüksek oranda stafilokokların nasal taşıyıcılarıdır (3). Diabetik hastalar ile peritoneal dializ tedavisi gören hastalarda da *Staphylococcus aureus*'un nasal taşıyıcılığı sık görülür (5–8).

Gıda ile ilgili işlerde çalışan aşçı, çaycı, garson, fırıncı vb. kişilerdeki nasofaringeal ve özellikle nasal stafilokok taşıyıcılığı ile stafilokoksik besin zehirlenmesi arasında belirgin bir korelasyon vardır.

Stafilokoksik besin zehirlenmesinin epidemiyolojisi kişiden kişiye taşınma ile karakterizedir. Sorumlu mikroorganizma genellikle yiyeceği hazırlayan kişiden izole edilebilir (3).

Stafilokoksik besin zehirlenmesi bir infeksiyondan çok gastrointestinal bir intoksikasyondur. *Staphylococcus aureus*'un toksikojenik suşları ile kontamine olmuş yiyeceklerin alınması ile meydana gelir. Enteroksin yapan stafilokoklar çoğu kez patojen stafilokoklardır ve *Staphylococcus aureus* kökenlerinin % 50'den fazlası enterotoksinojen olup, çoğu insanlardan özellikle burun ve el taşıyıcılarından kaynaklanır (2, 9). Bu nedenlerle nasal stafilokok taşıyıcısı olup çevreye bulaştırma riski yüksek olan örneğin aşçı, çaycı, garson, fırıncı vb. kişilerin derhal tesbiti ve tedavi edilmeleri toplum sağlığı açısından bir gerekliliktir.

Beta—laktam antibiyotiklerden olan Sefalosporinlerin klinik uygulamada çok geniş kullanım alanları mevcuttur. Beta—laktam antibiyotiklerin başarısı, mükemmel antibakteriyel özelliklerinin yanısıra emniyetli kullanım marjı ve düşük toksisiteye sahipoluşları nedeniyledir.

Sefuroksim aksetil geniş spektrumlu ve bakteriyel betalaktamazlara karşı yüksek direnç gösteren ikinci jenerasyon sefalosporinlerden olan sefuroksimin oral prodrug formudur. İkinci jenerasyon sefalosporinler, gram negatif bakterilere daha etkili olmakla beraber gram pozitif bakterilere de oldukça etkilidir (3, 10, 11). Sefuroksim aksetil oral olarak alındığında hidroklorik asitten etkilenmeden mide-den geçer ve ince barsaklardan emilir, daha sonra kandaki spesifik olmayan esterazlar tarafından hızla hidrolize uğrar ve serbest kalan aktif sefuroksim sistemik dolaşıma katılır. Sefuroksim aksetilin biyoyaralanımı % 30—50 arasında değişir, bu oran yemeklerden kısa bir süre sonra alındığında daha da artar (12, 13). Şiddetli infeksiyonlarda doz oral yoldan 12 saatte bir olmak üzere 250—500 mg/gün'dür. Serum pik konsantrasyonu 500 mg'lık oral dozu takiben 8—9 mikrogram/ml'dir ki bu seviyeye 1.5—2 saatte ulaşır. Eliminasyon yarı ömrü 1.2 saattir. Bu nedenle kullanım kolaylığına sahiptir. Sefuroksim aksetil vücutta metabolize olmadan hemen hemen tamamen böbrekler yoluyla atılır (11, 12, 14, 15).

Sefuroksim aksetil'in ampisilin rezistan suşlar dahil Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus ve Haemophilus influenzae'ya karşı olan aktivitesinden dolayı, toplumsal kökenli pnömoniler, cilt ve yumuşak doku infeksiyonları, üriner infeksiyonlar, bronşit, otitis media, sinüzit ve komplike olmayan gonokoksik üretritlerde oldukça etkin ve güvenilir olduğu çeşitli klinik çalışmalarda gözlenmiştir (16—24).

GEREÇ ve YÖNTEM

Numuneler steril eküviyon ile her iki burun deliği ön kısmından alındı. Adı buyyonda 1—2 saat oda ısısında bekletildikten sonra kanlı agar plak besiyerine ekim yapıldı. Bir gece 37°C'de inkübe edilen plaklarda üreyen mikroorganizma kolonilerine hidrojen peroksit kullanılarak lam Katalaz testi, sitratlı insan plazması kullanılarak lam Koagülaz testi uygulandı. Gram boyası ile muamele edildi. Gram boyasını alan ve mikroskopik olarak stafilokok koloni morfolojisi gösterenler ile katalaz ve koagülaz pozitif reaksiyon veren kolonilerden Chapman besiyerine pasaj yapılarak mannitolden asit oluşturanlar patojen Staphylococcus aureus olarak kabul edildi.

İşlemin ikinci aşamasında izole edilen Staphylococcus aureus suşlarının çeşitli antibakteriyel ajanlara karşı duyarlılık testleri Kirb—Bauer disk diffüzyon yöntemi ile yapıldı. Oluşan zon çaplarına göre suşlar antibakteriyel ajanlara duyarlı veya dirençli olarak değerlendirildi (25).

Bu aşamada kullanılan antibakteriyel ilaç diskler; kloram fenikol, tetrasiklin,

eritromisin, gentamisin, ampicilin, penisilin-G, piperasilin, sefuroksim aksetil, seftazidim ve ofloxacin'dir.

Nasal Staphylococcus aureus taşıyıcılığı tesbit edilip, invitro olarak Sefuroksim aksetile duyarlı bulunan 45 olgunun taşıyıcılık durumunun sona erdirilmesi amacıyla Sefuroksim aksetil 5 gün süre ile 500 mg/gün iki eşit dozda oral yoldan uygulandı. Tedavinin bitiminden 48 saat sonra kontrol burun kültürleri alındı. Aynı işlemler uygulanarak kontrol kültürlerinde üreme olup olmadığı izlendi.

Invitro olarak Sefuroksim aksetil'e dirençli Staphylococcus aureus suşu bulunduran bir olgu ile stafilocok haricinde nasal patojen mikroorganizma taşıyıcısı 8 olgu çalışma dışı bırakıldı. Bu olgular antibiogram sonucuna uygun olarak değişik antibakteriyel ajanlarla tedaviye alındı. Sefuroksim aksetil dışındaki çeşitli antibakteriyel ajanlarla tedavi edilen bu 9 olgunun sonuçları burada belirtilmedi.

BULGULAR

Araştırmamıza dahil edilen 450 sağlıklı bireyden 54'ünün (% 12.0) burunlarında patojen mikroorganizma taşıdıklarını (Tablo-1) ve bunlardan da 46'sının (% 10.2) Staphylococcus aureus taşıyıcısı olduklarını tesbit ettik. Bu durumda nasal taşıyıcıların % 85.2'sinin (54/46) Staphylococcus aureus taşıyıcısı olduğu görülmektedir. Burun kültürlerinden izole edilen patojen mikroorganizmalar ve bunlardaki Staphylococcus aureus oranı toplu olarak Tablo-2'de verilmiştir.

TABLO-1: Burun Kültürü Sonuçları

	Sayısal	Yüzde
Taşıyıcı	54	12
Normal burun florası	396	88
Toplam	450	100

TABLO-2: Nasal Taşıyıcılardan İzole Edilen Patojen Mikroorganizmalar ve Bu Mikroorganizmaların İnceleme Grubundaki (Populasyon) Yüzdesi

	Taşıyıcılarda		Populasyonda Oranı (%)
	Sayısal	Oranı (%)	
Staphylococcus aureus	46	85.2	10.2
Proteus vulgaris	3	5.6	0.7
Proteus mirabilis	2	3.7	0.4
Klebsiella pneumoniae	1	1.8	0.2
Citrobacter freundii	1	1.8	0.2
C GR.B-Hemolitik streptococcus	1	1.8	0.2
Pseudomonas aeruginosa	1	1.8	0.2

Burun kültüründen izole edilen *Staphylococcus aureus* suşları ile birlikte diğer patojen mikroorganizmaların çeşitli antibakteriyel ajanlara karşı duyarlılıkları Kirby-Bauer diskdiffüzyon yöntemi ile incelenmiş ve oluşan zon çaplarına göre mikroorganizma suşları duyarlı veya dirençli olarak değerlendirilmiştir. *Staphylococcus aureus* için elde edilen sonuçlar Tablo-3'de gösterilmiştir.

TABLO-3: *Staphylococcus aureus* Suşlarının Antibakteriyel Ajanlara Duyarlılıkları.

Antibakteriyel Ajanlar	Duyarlı	Dirençli
Kloramfenikol	33 (% 71.7)	13 (% 28.3)
Tetrasiklin	28 (% 60.9)	18 (% 39.1)
Eritromisin	42 (% 91.3)	4 (% 8.7)
Gentamisin	42 (% 91.3)	4 (% 8.7)
Ampisilin	4 (% 8.7)	42 (% 91.3)
Penisilin G	10 (% 21.7)	36 (% 78.3)
Piperasilin	13 (% 28.3)	33 (% 71.7)
Cefuroksim Aksetil	45 (% 97.8)	1 (% 2.2)
Ceftazidim	20 (% 43.5)	26 (% 56.5)
Ofloxacin	17 (% 36.9)	29 (% 63.1)

Tablo-3'de de görüldüğü gibi burun kültüründen izole edilen 46 *Staphylococcus aureus* suşunun invitro olarak en duyarlı olduğu antibakteriyel ajan Sefuroksim aksetildir (% 97.8). Bunun yanında Eritromisin (% 91.3), Gentamisin (% 91.3) ve Kloramfenikole de (% 71.7) yüksek oranda duyarlılık saptanmıştır.

Çalışmamızın ikinci bölümünde invitro olarak Sefuroksim aksetile duyarlılık gösteren *Staphylococcus aureus* suşlarının izole edildiği 45 taşıyıcıya 5 gün süre ile 500 mg./gün iki eşit dozda oral olarak Sefuroksim aksetil verildi ve tedavi bitiminden 48 saat sonra alınan kontrol burun kültürlerinde 43 olguda *Staphylococcus aureus*un eradike edildiği, 2 olguda ise taşıyıcılığın devam ettiği gözlemlendi.

Önerilen tedavi programını yeterli doz ve süre uygulamadığı ve taşıyıcılığın devam ettiği tesbit edilen bu iki olgu aynı doz ve süre ile ikinci kür Sefuroksim aksetil tedavisine alındı. Tedavi sonrası yapılan kontrol burun kültüründe bu iki olguda da mikroorganizmanın (*Staphylococcus aureus*) eradike edildiği gözlemlendi.

Böylece Sefuroksim aksetilin nasal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılarına karşı olan *in vivo* etkinliği % 95 olarak bulundu. Bu oran ikinci kür tedavi sonucu % 100'e çıktı.

TARTIŞMA ve SONUÇ

İnsanlarda infeksiyon oluşturan patojen stafilokokların kaynağı genellikle yine insanların kendileridir. Çünkü asemptomatik nasal stafilokok taşıyıcılık oranı oldukça fazladır. Bu oran normalde populasyonda % 40'lara kadar ulaşmaktadır (2,3). Nasal portörlüğün aşçı, çaycı, garson, fırıncı vb. gibi gıda ile uğraşan kişilerde görülmesi, toplumun genelini ilgilendirdiğinden konunun önemini daha da arttırmaktadır. Stafilokoksik besin zehirlenmesinin epidemiyolojisi önceden de belirtildiği gibi kişiden kişiye taşınması ile karakterizedir ve sorumlu mikroorganizma genellikle yiyeceği hazırlayan kişiden izole edilebilir (3).

Sefuroksim aksetil geniş spektrumlu ve bakteriyel beta laktamazlara karşı yüksek direnç gösteren ikinci jenerasyon sefalosporinlerden sefuroksimin oral pro-drug formudur. Sefuroksim gastrointestinal kanaldan emilmediği için molekül yapısında bazı değişiklikler yapılarak asetoksietil esteri olan ve gastrointestinal kanaldan çok iyi absorbe olan sefuroksim aksetil geliştirilmiştir. Absorbsiyondan 3-4 dakika sonra intestinal mukoza ve portal dolaşımında yeniden esterleşerek aktif formu olan sefuroksime dönüşür (26). Sefuroksim aksetil'in biyoyararlanımı yemeklerden sonra alındığında fazladır, % 50-60 seviyesine yükselir (12, 13, 14, 26)). Eliminasyon yarı ömrü 1.2 saattir ancak yeterli serum seviyesini günde 2 eşit dozda alınacak şekilde sürdürür, bu da kullanım kolaylığı sağlar. Sefuroksim aksetil vücutta metabolize olmadan hemen hemen tamamen böbrekler yolu ile atılır (11, 12, 14, 15).

Sefuroksim aksetilin antibakteriyel spektrumu oldukça geniştir. Gram pozitif kok'lardan, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* ile penisilinaz üreten suşları da dahil olmak üzere *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Staphylococcus saprophyticus*a karşı oldukça etkilidir. Ancak metisiline dirençli stafilokoklar ve enterokoklar sefuroksim aksetile de dirençlidir (15). Demiröz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada sefuroksim aksetil'in *S.aureus*a karşı % 95 oranında invitro etkinlik gösterdiği tesbit edilmiştir (16). Harris tarafından yapılan bir çalışmada ise sefuroksim aksetil'in 639 *S.aureus* suşuna karşı invitro etkinliği, MIC 50 değeri olarak 0.8 mg/L, MIC 90 değeri olarak 1.4 mg/L bulunmuştur (27). Sefuroksim aksetil beta-laktamaz üretenler de dahil olmak üzere *H.influenzae* suşları ile *N.gonorrhoeae*'ye karşı, ayrıca *M.catarrhalis*, *E.coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella* ve *P.mirabilis*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* ve bazı *Bacteroides* türlerine karşı da etkili olduğu bildirilmiştir (15, 28-32).

Sefuroksim aksetil; tonsillit, farenjit, sinüzit, otitis media, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalıkları ve pnömoni gibi üst ve alt solunum yolu infeksiyonlarında, cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarında, komplike olmayan gonorede ve üriner infeksiyonlarda başarılı bir şekilde kullanılır.

Akut bakteriel sinüzitte Syndor ve ark. Sefuroksim aksetil ile % 95 bakteriyolo-

lojik kür sağlamışlardır (23), Mackoy ve Lund ise % 86 oranında klinik cevap aldıklarını bildirmişlerdir (18).

Sefuroksim aksetilin alt solunum yollarındaki infeksiyonların tedavisindeki etkinliği konusunda yapılan çalışmalarda Cooper ve ark.nın 2x250 mg/gün dozunda % 71 oranında klinik cevap elde ettikleri (33), Schleupner ark.nın ise 27 akut bronşitli vakanın 23'ünde (% 85), 34 pnomonili hastanın 31'inde (% 91) klinik cevap; tüm olgularda ise % 86 bakteriyolojik kür sağladıkları bildirilmiştir (22).

Parish ve Cocchetto, S.aureus ve diğer çeşitli mikroorganizmaların neden olduğu cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarının Sefuroksim aksetil ile tedavisinde etkin mikroorganizmaların % 87'sinin 2x250 mg.lık dozlarla, % 94'ünün 2x500 mg'lık dozlarla eradike edildiğini (20), Kosmidis ise aynı endikasyonlarda % 85-95 klinik cevap, % 63-94 bakteriyolojik cevap aldığını belirtmiştir (34).

Sefuroksim aksetilin gonore tedavisinde etkili bir antimikrobiyal ajan olduğu ve çeşitli klinik denemelerde % 96.5 ile % 99 arasında kür sağladığı bildirilmiştir (17, 21, 24, 35).

Sefuroksim aksetilin üriner infeksiyonlardaki etkinliği ise söz konusu edilen diğer patolojik durumlara kıyasla daha düşük (36) ve relaps oranı daha yüksektir.

Bu çalışmada burunlarında patojen mikroorganizma taşıdığı tesbit edilen 46 olgudan izole edilen S.aureus suşları % 97.8 (46/45) oranında Sefuroksim aksetile duyarlı olarak bulunmuştur. Sefuroksim aksetil'e duyarlı S.aureus suşu bulunduğu tesbit edilen bu 45 taşıyıcı 5 gün süre ile Sefuroksim aksetil (500 mg/gün iki eşit dozda) tedavisine alınmış ve tedavinin bitiminden 48 saat sonra yapılan kontrol burun kültürlerinde taşıyıcıların 43'ünde S.aureusun eradike edildiği saptanmıştır. Böylece Sefuroksim aksetilin S.aureus suşlarına karşı invivo etkinliği % 95.5 olarak tesbit edilmiştir.

Bakteriyolojik kür sağlanamayan iki olgunun, tedaviyi uygun olarak tatbik etmediği tesbit edilmiş ve ikinci defa aynı doz ve sürede Sefuroksim aksetil verilerek bu olgularda da kür sağlanmıştır.

Sefuroksim aksetil genel olarak iyi tolere edilen bir ilaçtır. Görülen yan etkilerin çoğu hafif ve ilacın kesilmesini gerektirmeyecek düzeyde bulantı, kusma, diare gibi gastrointestinal yan etkilerdir. Bunun yanında nadiren psödomembranöz enterokolit, döküntü, ürtiker ile SGOT, SGPT ve LDH enzim düzeylerinde hafif ve geçici bir yükselme yapabilir (15, 29). Bizim çalışma grubumuzdaki olguların sadece ikisinde (% 4.4) hafif ve tedavinin kesilmesini gerektirmeyen düzeyde diare gözlenmiş ve tedavi sonrasında spontan olarak iyileşmişlerdir, enzim düzeyleri takip edilmemiştir.

Sonuç olarak Sefuroksim aksetilin diğer endikasyonlarının yanısıra nasal S.aureus taşıyıcılarının eradikasyonunda da başarılı bir şekilde kullanılabileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Armstrong ECA, Smith JE. Carriage patterns of *Staphylococcus aureus* in a healthy non hospital population of adults and children. *Ann. Hum. Biol.* 3: 221-7, 1976.
- 2- Bilgehan H. Gram olumlu koklar. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteri-yoloji ve Bakteri enfeksiyonları, Altıncı basım Barış Yayınları Fakülteler Kitapevi-İzmir s: 184-206, 1990.
- 3- Donowitz GL, Mandell GL; Cephalosporins -Waldvogel FA; *Staphylo-coccus aureus*. Principles and practise of Infectious Diseases. Third ed. New York, Edinburg, London, Melbourne p: 246-254, 1489-1516, 1990.
- 4- Recurrent *Staphylococcal* skin infections. *The Lancet*, 8624:1346-7; Dec-10 1988.
- 5- Boyko EJ, Lipsky BA, Sandoval R. et al. NIDDM and prevalan ce of nasal *Staphylococcus aureus* colonization *Diabetes Care*; 12:3: 189-92; 1989.
- 6- Luzar MA, Coles GA, Faller B. et al. *Staphylococcus* nasal carriage and infection in patient on Continious Ambulatory Pertoneal Dialysis. *The New. Eng. J.Med.* 322; 8: 5050-9; 1990.
- 7- Sewell CM, Clarridge J. et al. *Staphylococcal* nasal carriage and subse-quent infection in peritoneal dialysis patient *JAMA* 248; 12: 1493-5; Sept -24 1982.
- 8- Yu VL, Goetz A, Wagener M. et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on hemodialysis. *N.Eng. J.Med.*, 315:2:91-6; 1986.
- 9- Onul B. Staflokoksik besin zehirlenmeleri. *İnfeksiyon Hastalıkları* Ankara s:871-2, 1980, Altıncı basım.
- 10- Akalın E. Antibiyotikler. Temel bilgiler ve klinik kullanımları. Ankara TTB yayınları s: 58-64; 1989.
- 11- Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji s: 662-3, 5.ci basım, Ankara 1989.
- 12- Foord RD. Cefuroxime: Human pharmacokinetics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 9:74-76; 1976.
- 13- Williams PEO, Harding SM. The absolute bioavailability of oral cefuroxi-me axetil in male and female volunteers after fasting and after food. *J.Antimicrob. Chemother.* 13:191-6; 1986.
- 14- Ginsburg CM. et al. Pharmacokinetics and bacterial activity of cefuroxi-me axetil. *Antimicrob. Agents Chemother.* 28: 504-7; 1985.
- 15- O Callagan CH, Sykes RB. et al. Cefuroxime a new cephalosporin antibi-otic. *J.Antibiot.* 29: 29-37; 1976.
- 16- Demiröz P, Hacibektaşoğlu A, ve ark. Çeşitli muayene mater yelinden izole edilen bakterilere sefuroksim aksetilin in-vitro etkisi ve 39 olgu-luk klinik çalışma. 6'ncı Ulusal Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi 6-10 MAYIS 1991.

- 17- Fong JW, Linton W, Simbul M, Hinton NA. Comparative clinical efficacy of single oral doses of cefuroxime axetil and amoxicilline in uncomplicated gonococcal infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 30: 321-2; 1986.
- 18- Mc Linn SE, Werner K, Cochello DM. Clinical trial of cefuroxime axetil versus cefaclor for acute otitis media with effusion. *Issues in the treatment of upper respiratory tract infections.* Royal Society of Medicine Services Limited, Oxford, p:41-49; 1988.
- 19- Mackay IS, Lund VJ. Treatment of sinusitis with cefuroxime axetil. *Issues in the treatment of upper respiratory tract infections.* Royal Society of Medicine Services Limited, Oxford, 1988, p:25-30.
- 20- Parish LC and Cocchetto DM. Cutaneous infections in ambulatory patients: a perspective on cefuroxime axetil. *The management of Urinary tract, Genitorinary and skin and soft structure infections with cefuroxime axetil.* Royal Society of Medicine Services Limited. London, New-York, p:57-68; 1987.
- 21- Reichman RC, Nolte FS. et al. Single-dose cefuroxime axetil in the treatment of uncomplicated gonorrhoea: a controlled trial. *Sex. Transm. Dis.* 12: 184-7; 1985.
- 22- Schlepner CJ, Antony WC, Tan J. et al. Blinded comparison of cefuroxime to cefaclor for lower respiratory tract infections. *Arch. Inter. Med.* 148: 343-8; 1988.
- 23- Sydnor AJ, Gwaltly JM, et al. Comparative evaluation of cefuroxime axetil and cefaclor for treatment of acute bacterial sinusitis. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 115: 1430-1; 1989.
- 24- Wanas TM, Williams PEO. Oral cefuroxime axetil compared with oral ampicillin in treating acute uncomplicated gonorrhoea. *Genitourin. Med.* 62: 221-3; 1986.
- 25- Finegold DM, Baron EJ. *Methods for testing antimicrobial effectiveness.* Bailey and Scott's *Diagnostic Microbiology*, 7th ed. The C.V. Mosby Company St. Louis, Toronto, Princeton p. 173-201; 1986.
- 26- Harding SM, Williams PEO, Ayrton J. Pharmacology of cefuroxime as the 1-acetoxysteylester in volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother* 25: 78-82; 1984.
- 27- Harris A. Cefuroxime after oral dosage with cefuroxime axetil. *Proceeding of a one-day symposium held at the Royal College of Physicians.* London. p: 50-2; April 1988.
- 28- Forsgren A, Walder M. Activity of common antibiotics against *Branhmel-lae catarrhalis*, *Haemophilus influenza*, *Pneumococci*, *Group A Streptococci* and *Staphylococcus aureus*. *Acta Otolaryngol.* 407 (Suppl): 43-9; 1984.
- 29- Goto S. The invitro and invivo antibacterial activity of cefuroxime. *Proc. Roy. Soc. Med.* 70 (Sup pl. 9): 56-62; 1977.
- 30- Knapp CC, Washington JA. Invitro activities of LY 163892, Cefaclor and cefuroxime. *Antimicrob. Agents Chemother.* 32: 131-3; 1988.

- 31- Kovatch AL. Beta lactamase producing *Branhamella catarrhalis* causing otitis media in children. *J.Pediatr.* 102: 261-4; 1983.
- 32- Philips I, Sannon K. The activity of cephalosporins on beta lactamase producing *N.gonorrhoeae*. *Scand. J.Infect. Dis.* 13 (Suppl): 23-26; 1978.
- 33- Cooper TJ, Ladurans E, Williams PEO, et al. A comparison of oral cefuroxime and oral amoxycilin in lower respiratory infection. *J.Antimicrob Chemother.* 16; 373-8; 1985.
- 34- Kosmidis J. Skin and soft tissue infections. A profile of cefuroxime axetil. Proceeding of a one-day symposium held at the Royal College of Physicians. London, p: 14-16; April 1988.
- 35- Gottlieb A, Mills J. Cefuroxime axetil for treatment of uncomplicated gonorrhoea. *Antimicrob. Agents Chemother.* 30: 333-4; 1986.
- 36- Williams KJ, Brown GW, et al. Cefuroxime axetil in the treatment of uncomplicated UTI—A comparison with cefaclor and Augmentin. 7 th. Symp. Future Trends Chemother. Pisa, Italy; 1986.
- 37- Brumfitt W, Hamilton-Miller JMT, Smith GW. Comparative trial of cefuroxime axetil in recurrent urinary tract infections illustrating importance of 6-week follow-up. *Antimicrob. Agents any Chemother.* 31:9: 1442-3; 1987.

GÖBEK KORDONU AMNİYON EPİTELI VE BOYANMA ÖZELLİKLERİ

Sibel AKTAŞ **

ÖZET

Bu çalışmada Eskişehir Doğum Evi'nden sağlanan 20 adet göbek kordonunun amniyon epiteli H + E, PAS, Grimelius, AZAN Hellerstrom - Helmann, Masson Hamperl, Modifiye Giemsa boyama yöntemleri ile histolojik olarak I.M. düzeyde incelenmiştir.

Materyaller göbek kordonlarının plasentaya yakın, orta ve bebeğe yakın kısımlarından alınmıştır. Materyaller çeşitli fiksatiflerde tesbit edilmiş, dehidratasyon işleminden geçirilerek ksilol ile temizlenip parafin bloklar yapılmış, 6-8 mikron kalınlığında kesitler alınmıştır.

H + E ile amniyon epitelinin genelde tek katlı yassı olmasına karşın çok katlı yassı-küçük de olabileceği, hatta aynı kordonun longitudinal aksı boyunca hem tek katlı hem de çok katlı epitel içerdiği gözlenmiştir.

AZAN ve PAS ile yapılan incelemede amniyon epiteli bölgeler arası bir fark göstermeksizin boyanmıştır.

Arjirofil boyama yöntemlerinden Grimelius yöntemi ile negatif, Hellerstrom-Helmann yöntemi ile pozitif reaksiyon bulunmuştur. Bölgeler arası fark izlenmemiştir.

Arjantaffin reaksiyon için uygulanan Masson-Hamperl ve kromaffin reaksiyon için uygulanan modifiye Giemsa boyama yöntemleri ile bölgeler arası fark göstermeksizin amniyon epitelinin bazılarının zayıf pozitif, bazılarının ise negatif reaksiyon verdiği izlenmiştir.

Anahtar Kelime: Göbek kordonu, Amniyon epiteli, Arjirofil-Arjantaffin - Kromaffin hücreler.

THE AMNION EPITHELIUM OF UMBILICAL CORD AND IT'S STAINING CHARACTERISTICS

SUMMARY

In this study, the amnion epithelium of 20 umbilical cords which were obtained from Eskişehir Maternity Hospital were observed histologically

** Yrd.Doç.Dr., İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Bilim Dalı, Malatya: TÜRKİYE
Bu çalışma Anadolu Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji Bilim Dalı'nda yapılmıştır.

at the light microscopic level using by H + E, PAS: Grimelius, Hellerström Helmann, Masson — Hamperl and modified Giemsa staining methods.

Samples were taken near the fetal region, from the middle part and near the placental region of the cords. They were fixed in different fixatives, embedded in paraffin wax after dehydration and were cleared in xylene. A total of 180 paraffin blocks were used and sections were taken 6–8 micron in thickness.

The amnion epithelium was generally simple squamous epithelium, but stratified squamous — cuboidal epithelium was observed in some sections with H + E staining methods. The same cords also contained simple epithelium and stratified epithelium.

The amnion epithelium was stained by PAS and AZAN without any difference between the regions (the placenta, middle and fetal parts of umbilical cords).

Argiophilic staining techniques, Grimelius and Hellerström — Helmann methods, were used and found that sections had Grimelius (–) and Hellerström — Helmann (+). No differences were observed between the umbilical regions. Some of the amnion epithelium's cells showed weak (+) reaction and some of them showed (–) reaction with Masson—Hamperl staining technique which was used for Argentaffin reaction and modified Giemsa staining method which was used for Chromaffin reaction. There weren't any differences between the regions.

Key words: Umbilical cord, Amnion epithelium, Argyrophill, Argentaffin and Chromaffine cells.

GİRİŞ

Göbek kordonu plasenta aracılığı ile anne ve çocuk arasında iletişimi sağlayan, ortalama 50–60 cm. uzunluğunda plasenta diskinin ortaya yakın bir noktasından çikan kıvrıntılı bir oluşumdur (1–3).

Enine kesitlerde dıştan içe doğru amniyon epiteli Wharton Jeli ve bu jel içine yataklanmış 2 arter (arteria umbilicalis), 1 ven (vena umbilicalis) ile allantois kalın-tısını içerir (1, 2, 4, 5).

Gebelik kesesi fetus dışında amniyon epiteli ile kaplıdır. Amniyon epitelinin gebelik kesesi dışında üç esas lokalizasyonu vardır. Bunlar düz koryon bölgesi, plasentanın bazal plak kısmında plasental bölge ve göbek kordonunun tüm uzunluğuna boyunca dış yüzü. Her kısımda amniyon epitelinin görünümü farklıdır. Dü z koryon bölgesinde silindirik, bazal plak kısmında plasental bölgede kübik, göbek kordonunda ise yassı şekildedir (6).

Göbek kordonunu çeviren amniyon epiteli tek katlı veya çok katlıdır (4). Bu epitel hücrelerinin yassı şekilli ve çekirdeklerinde yassı olduğu belirtilmiştir (4, 6).

Amniyon kesesini saran amniyon epitelleri gebeliğin başlangıcından itibaren aktif bir salgılama siklusuna sahiptirler. Sonraları bu aktif salgılı epitele sadece plasentanın amniyon boşluğuna bakan yüzünde ve göbek kordonunun yüzeyinde rastlandığı bildirilmiştir (7).

Bu çalışmada göbek kordonu amniyon epitelinin histolojik olarak boyanma özellikleri ve epitel tipinin göbek kordonu boyunca bölgeler arası ne gibi farklılıklar gösterebileceğinin saptanması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada 20 adet göbek kordonu kullanılmıştır. Göbek kordonları Eskişehir Doğumevi'nden sağlanmıştır. Materyaller hiçbir hastalığı olmayan, zamanında ve normal vaginal yoldan doğum yapan, yaşları 20–30 arasında bulunan annelere ait bebeklerin göbek kordonlarından alınmıştır. Ayrıca bebeklerde doğum sonrası bir anormallik gözlenmemiştir.

Parçaların alınma düzeni; 3'ü bebeğe yakın kısım, 3'ü orta, 3'ü de plasentaya yakın bölge olarak ve 0.5–1 cm boyutlarında olması şeklinde planlanmıştır. Bu plan çerçevesinde parçalar doğumu takiben göbek kordonu bağlandıktan hemen sonra çocuğa yakın ve orta kısımdan, plasenta ayrıldıktan hemen sonra da plasentaya yakın bölgeden alınmıştır. Her bir göbek kordonuna ait alınan toplam 9 parça üç ayrı bölgeye ait birer örnek içerecek şekilde üçlü gruplar halinde daha önce hazırlanan tesbit solüsyonlarına konmuştur.

Tesbit solüsyonu olarak; organın yapı elemanlarının korunması amacı ile % 10'luk formaldehit, değişik histokimyasal yöntemler için en uygun olduğu öne sürülen Bouin ve dikromat tesbit solüsyonları kullanılmıştır. Parçalar tesbit solüsyonlarından formaldehitte 5 gün, Bouin'de 48 saat, dikromatta 24 saat süre ile kalmıştır. Tesbit işlemlerinden sonra materyaller etanolün farklı yoğunluktaki çözeltilerinden geçirilerek dehidrate edilmiştir. Daha sonra ksilol ile temizlenerek parafin blokları yapılmıştır. 180 bloktan 6–8–10 mikron kalınlığında kesitler alınmıştır. Her bir boyama yöntemi için 20'si bebeğe yakın, 20'si plasentaya yakın, 20'si orta bölgeden toplam 60 kesit boyanmıştır. Tüm boyama yöntemleri için 420 kesit kullanılmıştır.

Tercih edilen boyama yöntemlerinin kullanım amaçları aşağıda belirtildiği şekilde ele alınmıştır:

1) H + E: Bouin tesbit solüsyonu ile tesbit edilen 6 mikron kalınlığındaki parafin kesitler Harris Haemotoxylin–Eosin ile boyanmıştır. Bu boyama yöntemi genel histolojik yapının belirtilmesi amacı ile kullanılmıştır (8).

2) HEAİDEANHAİN'İN AZAN BOYAMA YÖNTEMİ: Dokuyu oluşturan çeşitli elemanların değişik renklerde görülmesini sağladığı için tercih edilmiştir. Kesitler % 10'luk formaldehit ile tesbit edilen 6 mikron kalınlığındaki parafin kesitlerden alınmıştır (9). Kontrol grubu olarak aynı tesbit solüsyonunda tesbit edilmiş ince barsak kesitleri kullanılmıştır.

3) PAS: Mukopolisakarit yapının saptanması için Bouin tesbit solüsyonunda tesbit edilen 10 mikron kalınlığındaki parafin kesitleri PAS (Periodic Acid Schiff) ile boyanmıştır (10). Kontrol grubuna aynı tesbit solüsyonunda tesbit edilmiş ince barsak kesitleri uygun görülmüştür.

4) MASSON HAMPERL: Endokrin olası hücrelerde gümüş tuzlarının direkt indirgeyici arjantaffin reaksiyon için Singh'in modifiye ettiği Masson Hamperl boyama yöntemi kullanılmıştır (11). % 10'luk formaldehit ile tesbit edilmiş 6 mikron kalınlığındaki kesitler 60 C'de 15-30 dakika boyanmıştır. Aynı tesbit solüsyonunda tesbit edilen barsak bloklarından alınan 6 mikron kalınlığındaki kesitler ile kontrol edilerek yöntem uygulanmıştır.

5) GRIMELIUS, HELLERSTRÖM-HELMANN: Gümüş tuzlarını ortamda bir indirgeyici olduğu zaman indirgeyebilen Arjirofil hücreler için iki boyama yöntemi uygulanmıştır. Bunlardan birisi Grimelius Metodu diğeri ise Hellerstrom-Helmann Metodudur (12). Her iki yöntemde de Bouin tesbit solüsyonunda tesbit edilen 8-10 mikron kalınlığındaki parafin kesitler kullanılmıştır.

6) MODİFİYE GIEMSA: Dikromat tesbit solüsyonunda tesbit edilen ve 6 mikron kalınlığında alınan kesitler kromaffinreaksiyon için Sevki'nin Modifiye Giemsa boyama metodu ile boyanmıştır (13). Bu boyama yönteminde yine kontrol grubu olarak epiteller ise hiç reaksiyon vermedi. Bu boyama yönteminde de bölgeler arası farklılık görülmedi. Aynı tesbit solüsyonunda tesbit edilmiş sürrenal dokusunun 6 mikron kalınlığındaki kesitleri kullanılmıştır.

Kesitler boyandıktan sonra preparatlar Olympus marka geniş sahalı araştırma mikroskobunda incelenmiş, gerekli görülen bölgelerin fotoğrafları 3,2x4; 3,2x10; 3,2x20; 3,2x40; 3,2x100 büyütmelemlerle Olympus Fotomikroskobu ile çekilmiştir.

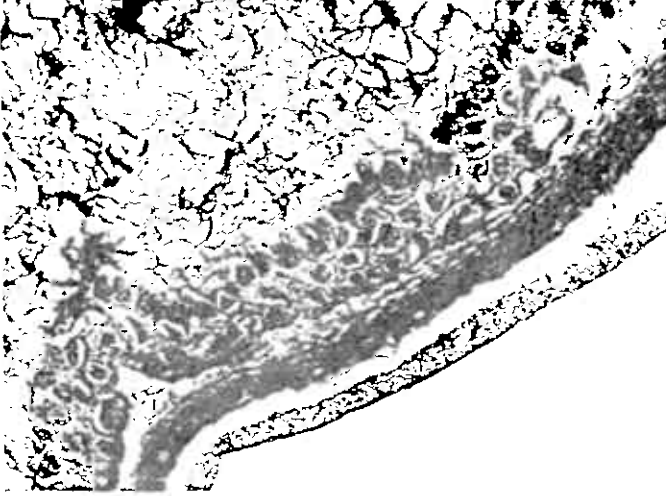
BULGULAR

H + E: Hemotoksilin Eosin boyama yöntemi ile yapılan incelemelerde göbek kordonu amniyon epiteli şu özellikleri gösterdi:

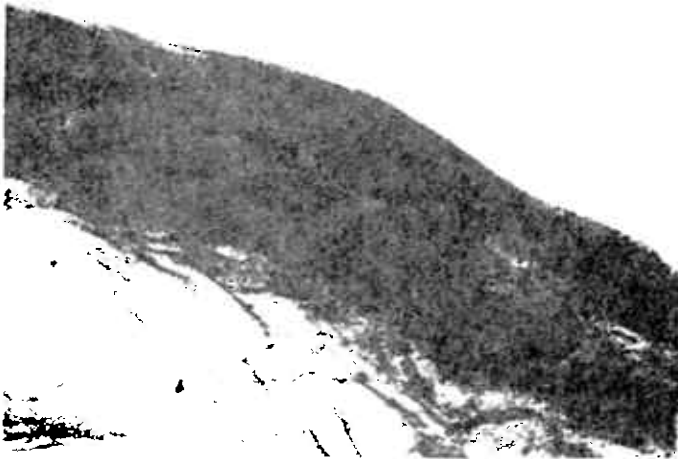
Amniyon epiteli genellikle Lek katlıydı. Ancak 2-3 sıralı olanlarına da rastlandı. 20 göbek kordonunun 3'ünde 2-3 sıralı amniyon epiteli her üç kısımda da (bebeğe yakın, orta kısım, plasentaya yakın bölge) gözlenirken iki göbek kordonunda sadece plasentaya yakın kısımda rastlandı.

Amniyon epitelinin oluşturan hücrelerin şekilleri genelde tek katlı yassı iken bebeğe yakın ve plasentaya yakın kısımlarda, aynı kesitlerde hem tek katlı yassı hem de çok katlı yassı-kübik epitel tipi de gözlemlendi. Çok katlı durumda bazal sıradaki hücreler kübikti. Bu kordonların orta bölgesindeki amniyon epitelinin ise sadece tek katlı yassı epitelten meydana geldiği izlendi. Çekirdekler hücre şekline uygun olarak yassı olanlarda ovoid, kübik olanlarda yuvarlak şekilli ve merkezi konumdaydı (Resim:1,2).

Resim 1: Çok katlı amniyon epiteli. H + E x 125

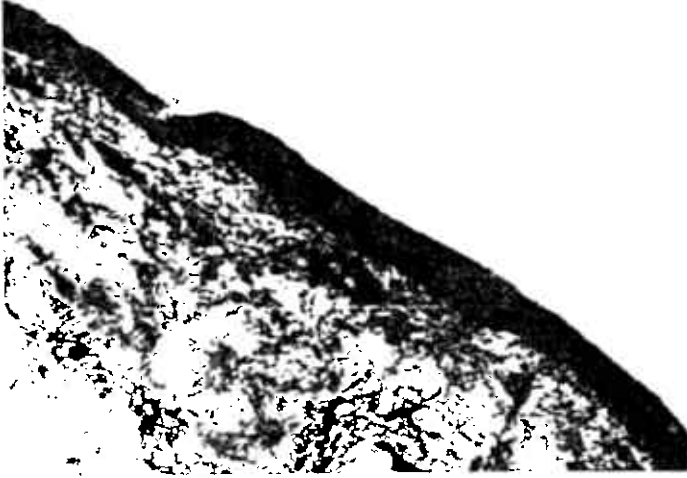


Resim 2: Yassı ve kübik epiteliden oluşmuş amniyon epiteli H+E x 320



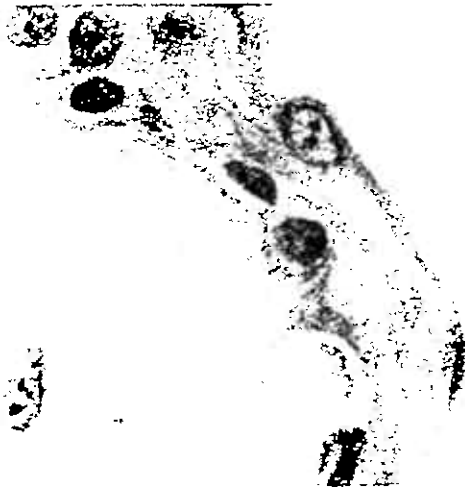
PAS (PERİODİC ACİD SCHİFF): Polisakkaritlerin gösterilmesinde kullanılan özel yöntem PAS boyaması sonucu göbek kordonu amniyon epiteli pozitif reaksiyon gösterdi. Bölgeler arası fark izlenmedi. (Resim 3).

Resim 3: PAS ile pozitif reaksiyon gösteren amniyon epiteli. PAS x 128



AZAN (AZOCARMİN, ORANGE G, ANİLİN BLUE): Amniyon epiteli bu boyama yöntemi ile incelendiğinde bazı hücrelerin sitoplazmalarının pembe, bazılarının mavi renkte, çekirdeklerinin ise pembe ve kırmızının tonlarında boyandığı izlendi. Sitoplazması mavi renkte boyanan hücrelere daha seyrek rastlandı (Resim 4)

Resim 4: Sitoplazmaları pembe, çekirdekleri kırmızı ve pembe boyanmış amniyon epitelini. AZAN x 320

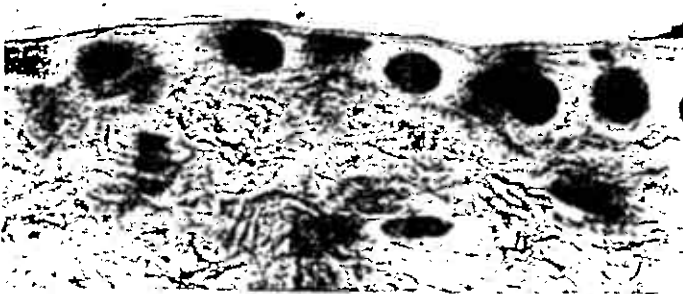


MASSON HAMPERL: Arjantaffin reaksiyon için tercih edilen bu yöntem ile her kesitte amniyon epitelinin herhangi bir bölümündeki hücrelerin orta şiddette pozitif reaksiyon gösterdiği, diğerlerinin ise negatif sonuç verdiği gözlemlendi. Orta şiddette pozitif reaksiyon gösteren hücrelerin sitoplazmaları açık kahverengi, çekirdekleri ise koyu kahverengi boyandı. Bu boyama yöntemi ile de bölgeler arasında farklılık izlenmedi (Resim 5,6).

Resim 5: Arjantaffin (+) reaksiyon gösteren amniyon epitel hücreleri.
MASSON HAMPERL x 320

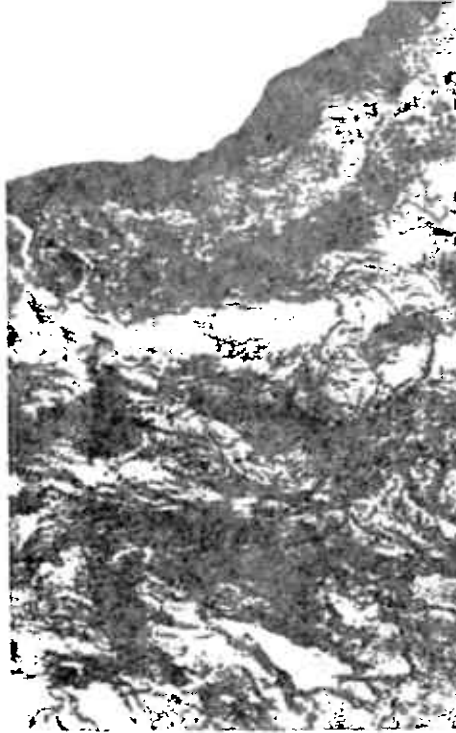


Resim 6: Arjantaffin (-) reaksiyon gösteren amniyon epitel hücreleri.
MASSON HAMPERL x 128



GRİMELİUS VE HELLERSTRÖM–HELMANN: Arjirofil reaksiyon için kullanılan boyama yöntemlerinden Grimelius ile negatif sonuç alınırken, Hellström–Helmann yöntemi ile amniyon epitel hücrelerinin sitoplazmalarında oldukça yoğun kahverengi – siyah granüller izlendi. Bu boyanma özelliği göbek kordonu boyunca tüm amniyon epitel hücrelerinde vardı (Resim 7).

Resim 7: Arjirofilik granüller içeren amniyon epiteli.
HELLERSTROM – HELMAN x 320



MODİFİYE GİEMSA: Bu boyama yönteminde amniyon epitel hücrelerinde kromaffinite oldukça zayıf olarak gözlemlendi. Bazı epiteller ise hiç reaksiyon vermedi. Bu boyama yönteminde de bölgeler arası farklılık görülmedi.

TARTIŞMA

Göbek kordonunu çevreleyen amniyon epitelinin tek veya çok katlı epitel ile sarıldığı belirtilmektedir (4). Bu çalışmada elde edilen bulgulara göre çok katlı amniyon epiteli ile çevrelenmiş göbek kordonlarına rastlama sıklığı tek katlı epitel ile çevrelenmiş göbek kordonlarına göre daha az bulunmuştur. Araştırma-

mızın sonuçlarına göre epitel katının tek veya çok katlı olma özelliği göbek kordonunun longitudinal aksı boyunca farklılıklar gösterebilmektedir. Çünkü bu çalışmada sadece iki göbek kordonunda plasentaya yakın kısımda amniyon epitelini çok katlı bulunmuştur.

Diğer taraftan göbek kordonunun amniyon epitelini oluşturan hücrelerin tek katlı ve yassı epitel olduğu belirtilmiştir (4, 14, 15). Sonuçlarımıza göre bazı göbek kordonlarında amniyon epiteininin tek katlı yassı epitel tipi yanında çok katlı yassı-kübik epitel de içerdiği gözlenmiştir. Mo Goshen ve ark. amniyon epitelininin gebelik boyunca aktif bir salgılama siklusunda olduklarını, hatta prostoglandin E 2 yapımında da görev aldıklarını belirtmektedirler (6).

Uyguladığımız H + E boyaması sonunda amniyon epitelininin sitoplazmalarının değişik tonlarda eozinofili, çekirdeklerinin ise bazofili gösterdiği saptanmıştır. Stevenson'un da belirttiği gibi sitoplazmanın farklı tonlarda eozinofili göstermesi o hücrelerin metabolik aktivitesine işaret eder (8). Bu sonuçlarımız Mc Goshen ve ark.'larının bildirdileri ile hemfikiridir (6). Yine AZAN boyaması sonunda amniyon epitelini sitoplazmasının pembe, mavi ve kırmızı renklerde farklı boyanması burada çeşitli yapılarda proteinlerin sentezlendiğine işaret edebilir (9). Asit mukopolisakaritleri göstermek için yapılan PAS boyasında da amniyon epitelini pozitif reaksiyon göstermiştir. Bu boya karbonhidratların polisakarit veya glikoprotein molekülleri ile ilgili olarak pozitif sonuç verdiği göre amniyon epitelinde de karbonhidrat metabolizması ile ilgili maddeler de bulunuyor demektir.

Geleneksel olarak polipeptid hormonlar, aktif aminler veya amin prekursorlerini üreten hücreler boyama tekniklerine göre ve gösterdiği pozitif reaksiyon kabiliyetine bağlı olarak üçe ayrılmıştır. Bunlar Kromaffin Hücreler, Arjantaffin Hücreler ve Arjirofil hücrelerdir (13). Kromaffin hücrelerin sitoplazmasında bulunan granullerin krom tuzlarına afiniteri vardır ve dikromat fiksasyonundan sonra kahverengi olurlar (13, 16, 17, 18). Bu özellik okside edici özelliğe sahip fiksatiflerin, granül içeriğinde bulunan katekolaminlere etki ederek onları kahverengine dönüştürme özelliğine dayanır (13, 17, 18). Yapılan bu çalışmada amniyon epitelininin kromaffin özelliği olduğu gözlenmiştir. Diğer taraftan gümüş solüsyonundaki Ag'ü dışarıdan bir indirgeyici ajan olmadan direkt insolubl metalik Ag'e indirgeyen Arjantaffin hücrelerin bu özelliğini amniyon epitelininin bir kısmı göstermiştir. Herhangi bir dokuda kromaffin granül içeren hücreler varsa ve bu doku formalin ile fikse edilmişse o zaman bu granülleri içeren hücreler arjantaffin özellik gösterir (9, 12). Ancak arjantaffin refaksiyon gösteren amniyon epitel hücrelerinde bu reaksiyon zayıf olarak izlenmiştir.

Arjirofil hücreler ise gümüş solüsyonundaki Ag'ü indirgemek için dışarıdan indirgeyici bir ajana gereksinim duyarlar (13, 16, 17, 19, 20). Arjirofil gösteren endokrin olasılı hücrelerin granüllerinde bulunan salgı materyali monoamin veya polipeptid yapıda olabilir (9-12). Arjirofil reaksiyon için kullanılan Grimelius

yöntemi negatif reaksiyon verirken bu çalışmada Hellerstrom—Helmann metodu ile pozitif sonuç elde edilmiştir. Arjirofilili gösteren hücrelerin tüm arjirofilili teknikleri ile aynı görüntüyü vermesi beklenemez. Bu da granüllerdeki içerik farklılıklarından dolayı olabilir (12, 13).

Sonuç olarak, göbek kordonu amniyon epitelini genelde tek katlı yassı olmasına rağmen yer yer çok katlı yassı—kübik de olabilir. Epitelin tek ya da çok katlı olma özelliği göbek kordonunun bölgelerine göre farklılık da gösterebilir.

PAS (+) Arjirofilili (+), Arjantaffin (+), Kromaffin (+), AZAN ve H + E ile boyanma özelliği gösteren göbek kordonu amniyon epitelinin salgılama fonksiyonu yönünden oldukça aktif hücre grubuna girdiği de anlaşılmaktadır.

Yapılan bu çalışmada amniyon epitelinin kromaffin özelliği olduğu gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Kayalı H: İnsan Embriyolojisi. Güven Yay.San. ve Tic.A.Ş. İstanbul pp:70, 1982.
- 2- Tekelioğlu M: Tıp Embriyolojisi. Yasemin Kalp Vakfı Yayınları. Ankara pp: 10, 1982.
- 3- Sadler TW: Fetal membranes and Placenta. In: Sadler TW ed. Langman's Medical Embryology. Williams and Wilkins Company. Baltimore. pp:89—107. 1985.
- 4- Jauniaux E, and et all: Embryonic Remnants of the Umbilical Cord: Morphologic and Clinical aspects. Human Pathol. 2015, 458—62, May—1982.
- 5- Spivack M: The Anatomic Peculiarities of the Human Umbilical Cord and Their Clinical Significance. Am. J. Obstet, Gynecol. 52: 387—400, 1946.
- 6- Mc Goshen J and et all: Umbilical Cord is the Major Source of Prostaglandin E in the Gestational Sac During Term Labor. Am. J. Obstet, Gynecol. 160: 973—78, 1989.
- 7- Ansan K: Doğum Bilgisi. Çeltik Mat. San.Tic. A.Ş. İstanbul. 1984.
- 8- Stevensen A: The Haematoxylin. In: JD Bancroft, A Stevensen, Theory and Practice of Histological Techniques. Churchill and Livingstone Comp. Edinburg, London, New York. pp: 85—94, 1977.
- 9- Gabe M: Topographical Staining. In: M Gabe. Histological Techniques. Masson Springer. Verlag, Paris, New York. pp: 192—241, 1976.
- 10- Cook HC: Carbohydrates. In: JD Bancroft, A Stevensen. Theory and Practice of Histological Techniques. Churchill and Livingstone Com. Edinburg, London, New York. pp: 141—167, 1977.
- 11- Singh I: A Modification of the Masson Hamperl Method for Staining of Argentaffin Cells. Anat. Anz. Bd. 115: 181—182, 1964.

- 12- Bancroft JD, A Stevens: Cytoplasmic Granules, Organelles and Special Tissues. In: JD Bancroft, Stevens A: Theory and Practice of Histological Techniques. Churchill and Livingstone Comp. Edinburg, London, New York. pp: 274–286, 1977.
- 13- Gabe M: Histochemical detection of properties common to several radicals and functional groups. In: M Gabe. Histological Techniques. Masson Springer. Verlag, Paris, New York. pp: 321–356, 1976.
- 14- Bloom W and Fawcett DV: Textbook of Histology. WB Saunders Company. Philadelphia. pp: 851–900, 1986.
- 15- Erkoçak A: Özel Histoloji. Refko Yayınevi. İzmir. pp: 26, 1984.
- 16- Stevens A: Pigments and Minerals. In: JD Bancroft, A Stevensen. Theory and Practise of Histological Techniques. Churchill and Livingstone Com. Edinburg. London, New York. pp: 186–208, 1977.
- 17- Bloom W and Fawcett DV: A Textbook of Histology. WB Saunders Company. pp: 25–26, 1986.
- 18- Pascula JSF: A new method for easy demonstration of argyrophill cells. Stain. Technol. 51: 231–235, 1976.
- 19- Falck B,C, Owman: 5-Hydroxytryptamine and Related Amines in Endocrine Cell Systems. Pharmacology. 6:21, 1986.
- 20- Vasallo G,C, Capella, E Solcia: Grimelius' Silver Stain for Endocrine Cells Granules, as shown by electron microscopy. Stain Technol. 46:1, 1971.

AMOKSİSİLİN+ KLAVULANİK ASİT VE AMPİSİLİN +
SULBAKTAM KOMBİNASYONLARININ
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSİS
SUŞLARINA KARŞI İN-VİTRO
ETKİLERİ

A.Derya AYSEV *

ÖZET

Amoksisilin + Klavulanik asit ve Ampisilin + Sulbaktam kombinasyonlarının *M.tuberculosis*'in 50 suşuna karşı aktivitesi Löwenstein--Jensen besiyerinde araştırıldı. Çalışılan 50 suşun 1'i Amok + Klav'ın 80 + 16 mg/L'deki konsantrasyonuna, 14'ü Amp. + Sulbak.'ın 32 + 16 mg/L'deki konsantrasyonuna hassas bulundu. Diğer suşların hepsi bütün ilaç konsantrasyonlarına dirençli bulundu. Diğer araştırmalarda, 4 + 2 mg/L gibi, çok daha düşük konsantrasyonlara suşların çoğunluğunun hassas bulunmuş olması, araştırmamızda kullanılan Löwenstein -- Jensen besiyerinde ilaçların inaktive olduğunu düşündürmüştür.

İN-VİTRO ACTIVITY OF AMOXICILLIN + CLAVULANIC
ACID AND AMPICILLIN + SULBACTAM COMBINATIONS
AGAINST MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

SUMMARY

The activity of Amoxicillin + Clavulanic acid and Ampicillin + Sulbactam combinations against 50 strains of *M.tuberculosis* were investigated in-vitro on Löwenstein -- Jensen medium. Of 50 strains sensitivity to Amox + Clav. 80 + 16 mg/L and Amp. + Sulbac. 32 + 16 mg/L concentrations were found at 1 and 14 strains, respectively. The other strains were found resistant to all of the drug concentrations. Susceptibility of most of the strains to low concentrations in the other investigations suggested that the drugs were inactivated in the Löwenstein--Jensen medium.

GİRİŞ

Beta - laktam antibiyotiklere mikobakterinin direnci ile ilgili ilk gözlemlerde, direncin bu bakterinin hücre duvarındaki mikolik asitlerin varlığına bağlı olduğu düşünülmüştür. Mikobakteri'lerin Beta-laktamazlarıyla ilgili çalışmalar ve buluş-

* Dr.Atatürk Göğüs Hastalıkları Hast. Bakteriyoloji Lab.Uz. Ankara, TÜRKİYE

lar sonucu bu görüş kısmen değişmiştir. *M.tuberculosis*'in penisilinaz ve sefalosporinaz gibi aktivite gösteren intrasellüler bir Beta–laktamaz oluşturduğu ve bu bakteride Beta–laktamara karşı oluşan dirençte bu enzimin önemli bir rolü olduğu bildirilmektedir (1, 2).

Kasık ve ark. penisilin G ile penisilinaz'la dirençli Dikloksasilin'in fare tüberkülozunda sinerjik etki gösterdiğini bildirmiştir (3). Böylece penisilinaz'ın inhibe edilmesiyle penisilinlerin *M.tuberculosis* üzerine olan etkileri gösterilmiştir.

Beta–laktamaz inhibitörlerinin bulunuşu antimikrobik tedaviye yeni bir boyut getirmiştir. Tek başına penisilin veya semisentetik penisilin ile tedavi edilemeyen bazı mikrobik hastalıklar Beta–laktamaz inhibitörünün semisentetik penisilin ile kombinasyonu sonucu tedavi edilebilir duruma girmişlerdir.

Beta–laktamaz inhibitörlerinin *M.tuberculosis*'in intrasellüler Beta–laktamazını inhibe edip edemeyeceği de çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Bu araştırmalarda Amoksisilin veya Ampisilin'in Klavulanik asit veya Sulbaktamla kombinasyonunun düşük konsantrasyonlarda *M.tuberculosis*'e etkin olduğu tesbit edilmiştir (4, 5, 6, 7).

Bu çalışma semisentetik penisilin ile Beta–laktamaz inhibitörü kombinasyonunun *M.tuberculosis*'e karşı olan etkinliğini, in–vitro koşullarda Löwenstein–Jensen besiyerinde, araştırmak amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Suşlar: Deneylerde 1991 yılında Atatürk Göğüs Hastalıkları Hastanesi Bakteriyoji laboratuvarında klinik örneklerden izole edilen 50 adet *M.tuberculosis* suşu ve *M.tuberculosis* H37Rv kontrol suşu kullanıldı. Suşlar elimizde bulunanlardan rastgele seçildi.

Besiyeri: Löwenstein–Jensen besiyeri kullanıldı. İlaçlı besiyerlerinin hazırlanmasında Augmentin 1.2 gm, Alfasid 750 mg, Ampisina 250 mg ve Alfoxil 250 mg'lık flakonlar kullanıldı. Aşağıdaki konsantrasyonlarda ilaçlı besiyerleri hazırlandı.

Amoksisilin + Klavulanik asit 10 + 2, 20 + 4, 40 + 8, 80 + 16 mg/L

Ampisilin + Sulbaktam 4 + 2,8 + 4, 16 + 8, 32 + 16 mg/L

Amoksisilin 100 mg/L , Ampisilin 100 mg/L

Deney: Deneyler standart proporsiyonlar yöntemine uygun olarak yapıldı. Bu yöntemle göre bir öze dolusu tüberküloz basilli içinde cam boncuklar bulunan kalın cam tüplerde hızlı sallayıcıda ezildi. Ezilen bakterinin MacFarland 1 bulanıklığındaki suspansiyonu hazırlandıktan sonra bundan 10^{-3} ve 10^{-5} lik sulandırım yapıldı. Bu sulandırımlardan ilaçlı ve ilaçsız besiyerlerine 0.2'şer ml ekildi. Kültürler 37° C'lik etüvde 28 gün tutulduktan sonra değerlendirildi. İlaçlı besiyerinde ilaçsız kontrol besiyerine göre % 1'in üzerinde üreme görüldüğünde bakteri ilacın o konsantrasyonuna dirençli kabul edildi. Bakterinin ilaca karşı

hassas bulunduğu en düşük konsantrasyon "Minimal İnhibisyon konsantrasyonu" (MİK) olarak kabul edildi.

BULGULAR

Suşların büyük kısmı deneğimiz ilaç konsantrasyonlarının en yükseğine bile dirençli bulunmuştur. Bundan dolayı bu konsantrasyonlarla ilaçlar için MİK₉₀ değeri tesbit etmek mümkün olmamıştır. *M.tuberculosis* H37Rv suşu her iki ilacında en yüksek konsantrasyonuna dirençli bulunmuştur. Çalışılan bütün suşlar Ampisilin ve Amoksisilin'in 100 mg/L deki konsantrasyonuna dirençli bulunmuştur.

TABLO 1: Amoksisilin + Klavulanik asit ve Ampisilin + Sulbaktam kombinasyonlarının değişik konsantrasyonlarına hassas ve dirençli *M. tuberculosis* suşlarının sayısı ve % değerleri

İlaçlar	İlaç Konsantrasyonları mg/L								Dirençli
	10+2	20+4	40+8	80+16	4+2	8+4	16+8	32+16	
Amok+Klav.	-	-	-	1(%2)					49(%98)
Amp+Sulbak.					--	-2(%4)	12(%24)	36(%72)	

TARTIŞMA

M.tuberculosis suşlarının % 2'si Amok + Klav'in 80 + 16 mg/L'deki, % 28'i Amp + Sulbak.'in 32 + 16 mg/L'deki konsantrasyonuna hassas bulunmuştur. Bu sonuçlar bu konu ile çalışan diğer araştırmacıların *M.tuberculosis* suşlarına karşı buldukları Amok + Klav. 4 + 2 mg/L ve Amp + Sulbak. 8 + 4 mg/L konsantrasyonlardaki MİK₉₀ değerleriyle (3, 8, 9) çelişmektedir. Sonuçlarımız suşların % 50'si için bile MİK değerlerinin belirlenmesine imkan vermemektedir.

Semisentetik penisilinlerin *M.tuberculosis*'e etkinliğini araştıran Lorian ve Sabbath, sonuçları değerlendirirken besiyerinin penisilin grubu ilaçları inaktive edici etkisinin mikobakteriyel Beta – laktamazlarla birlikte gözönüne alınması gerektiğini belirtmiştir (7). Araştırmacılar bu ilaçların ekim yapılmamış Middlebrook (Mid) 7 H9 sıvı besiyerinde 37° C'de aktivitelerinin % 30 – 80'ini 4. günün kaybettiklerini belirtmişlerdir.

Sorg ve Cynamon, Ampisilin ve klavulanik asit'in Mid 7 H10 sıvı besiyerindeki aktivitesinin hızla azaldığını, klavulanik asitteki azalmanın daha da hızlı seyrettiğini belirtmiştir (7). Aynı yazıda bir başka yazıdan alıntı yapılarak Sulbaktam'in Klavulanik asitten daha stabil olduğu belirtilmektedir.

Bunlardan dolayı bu ilaçlarla çalışan araştırmacılar Mid 7H10 sıvı besiyerini 5–7 gün içinde, Mid 7H10 agar besiyerini 15 gün içinde değerlendirmişlerdir.

Bhattacharya ve ark. *M.tuberculosis* H37Rv ve Ra suşlarının sıvı kirener besiyerinde 3.12 mg/L Augmentin ile inhibe olmalarına karşılık, Löwenstein–Jensen besiyerinde 10 Mg/L Augmentin'e dirençli olmalarını bu ilacın Löwenstein – Jensen besiyerinde uzun süre kalması ile inaktive olmasına bağlamışlardır (1).

Löwenstein – Jensen besiyerindeki ilaç hassasiyet testleri, tüberküloz bakterisinin bu besiyerinde ortalama 20 – 30 günde üremesi nedeniyle, genellikle 28 günde değerlendirilmektedir. Bu süre boyunca semisentetik penisilin ve beta – laktamaz inhibitörlerinin bu besiyerinde aktivitelerini kaybetmeleri olasılığı vardır. Nitekim sonuçlarımız diğer araştırmaların MİK değerlerinden çok daha yüksek bulunmuştur. Amp + Sulbak. kombinasyonuna hassas suş sayısının daha fazla olması Sulbaktam'ın aktivitesinin Klavulanik asitten daha stabil olmasına bağlı olabilir. Bu bulgular bu ilaçların, mikrobakteriyel Beta laktamazların etkilerinden ziyade, Löwenstein – Jensen besiyerinde inaktive olduklarını düşündürmektedir.

Sonuç olarak Löwenstein – Jensen besiyeri semisentetik penisilin ile Beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonunun *M.tuberculosis*'e karşı etkinliğini araştırmak için uygun değildir.

KAYNAKLAR

- 1- Kasik, JE.: The Nature of Mycobacterial Penicillinase. *Am Rev Resp Dis.* 91: 117–119, 1965.
- 2- Finch, R.: Beta-lactam antibiotic and mycobacteria. *J Antimicrob Chemother.* 18 (1): 6–8, 1986.
- 3- Kasik, JE., Weber, N., Winberg, WR., Et al: Synergistic effect of Dioxacillin and Penicillin G on murine tuberculosis. *Am Rev Resp Dis.* 94: 260–261, 1966.
- 4- Cynamon, MH., Palmer, GS.: In-vitro activity of Amoxicillin in combination with clavulanic acid against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 24 (3): 429–431, 1983.
- 5- Casal, M., Rodriguez, F., Lenavente, M., Luna, M.: In-vitro susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis*, *M.fortuitum* and *M.chelonae* to Augmentin. *Eur J Clin Microbiol.* 5 (4): 453–454, 1986.
- 6- Sorg, TB., Cynamon, MH.: Comparison of four Beta-lactamase inhibitors in combination with ampicillin against *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother.* 19: 59–64, 1987.
- 7- Wong, CS. Palmer, GS., Cynamon, MH.: In-vitro susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium kansasii* to amoxicillin and ticarcillin in combination with clavulanic acid. *J Antimicrob Chemother.* 22: 863–866, 1988.

- 8- Lorian, V., Sabath, LD.: The effect of some penicillins on *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Resp Dis*. 105: 632–637, 1972.
- 9- Bhattacharya, CP., Chakrabarty, AN., Dastidar, SG.: Comparison of sensitivity of *Mycobacterium* spp. to combinations of Clavulanic acid and penicillins with certain antitubercular agents. *Indian J Med Res*. 88:118–123, 1988.

MENSTRUAL SIKLUSUN HEMOGLOBİN VE HEMATOKRİT DEĞERLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Neslişah RAKICIOĞLU*

Güliden PEKCAN**

ÖZET

Bu araştırmada, 19–24 yaşları arasında 25 genç kızdan menstrüasyon sırası, sonrası ve öncesi dönemlerde hemoglobin, hematokrit ve demir tüketim düzeylerinde oluşan değişiklikler incelenmiştir. Hemoglobin değerinin menstrüasyon öncesi dönemde, menstrüasyon sonrasına göre yüksek olduğu saptanmıştır ($P < 0.01$). Menstrüasyon sırasında kaybedilen demirin, menstrüasyon öncesinde yerine konması sonucu dengenin sağlandığı sonucuna varılmıştır.

THE EFFECT MENSTRUAL CYCLE ON HEMOGLOBİN AND HEMATOCRİT LEVELS

SUMMARY

The purpose of this study is to examine the changes in blood hemoglobin, haematocrit values and dietary iron intake at different phases of the menstrual cycle. A total of 25 young girls, aged 19–24 years, participated in the study. Subjects had significantly higher concentrations of mean hemoglobin value in premenstrual period than during menstruation ($P < 0.01$). Our findings indicate that iron loss during menstrual period appear to be compensated for a period of month and iron balance is maintained.

GİRİŞ

Menstrüasyon, kadınlarda hormonların etkisiyle kalınlaşmış endometrium tabakasının kanama şeklinde dışarı atılmasıdır (1). Adet gören kadınlar menstrüasyondan dolayı demir yetersizliği riski bulunan grup içerisinde yer alırlar. Menstrüel kan kaybı bir bireyde aydan aya oldukça sabittir, fakat bireyler arası farklılık söz konusudur. Genelde menstrüel kayıp ortalama 43 ml. olarak bulunmuştur (2). Bu günde yaklaşık 0.6 – 0.7 mg. demire eşittir (2,3). Dünya Sağlık Örgütünün

* H.Ü. Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Araşt.Gör. Ankara–TÜRKİYE

** Prof.Dr. H.Ü.Beslenme ve Diyetetik Bölümü,

(WHO) raporuna göre (4), kadınların genelde % 90'ında adet sırasında günlük demir kaybı yaklaşık, ortalama 1.4 mg kadardır. Altmış dokuz kadın üzerinde yapılan bir araştırmada ise, menstrüel kaybın kadınların % 38'inde 80 ml. den fazla, % 9'unda 80 ml. ve % 13'ünde ortalama 60–80 ml. arasında olduğu gösterilmiştir (5).

Soustre ve arkadaşları (6), 33 yaşlarında 203 sağlıklı adet gören kadınların çoğunluğunun önerilen miktarların altında günlük demir aldıkları ve depolarının 1/5'ini tükettiklerini saptamışlardır. Doğu Cezayir'de yapılan bir araştırmada, 302 menstrüasyon gören kadından şehirde yaşayanların % 28'i, yarı-kırsal alanda yaşayanların % 19'u ve kırsal alandaki kadınların % 32'inde demir yetersizliği anemisinin olduğu gözlenmiştir (7). Dünya Sağlık Örgütü'nün raporunda (8), 144 menstrüasyon gören kadının 66'sında (% 45.8) demir yetersizliği anemisi belirtilmiştir. Demir depolarını etkileyen etmenler arasında menstrüasyonun kısmen önemli olduğu sonucuna varılmıştır (6,9).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Teknolojisi Yüksekokulu Beslenme ve Diyetetik Bölümünde öğrenim gören 19–24 yaşları arasında 25 adet gönüllü öğrenci üzerinde yapılmıştır. Seçilen deneklerin bekar olmalarına, ilaç kullanmamalarına (vitamin, mineral, oral kontraseptif vb.) ve düzenli adet görmelerine dikkat edilmiştir.

Araştırma, menstrüel siklus boyunca üç aşamada yürütülmüştür. Kanamanın ilk günü birinci gün olmak üzere; 2–4 günler I.dönem (menstrüasyon sırası), 10–12 günler II. dönem (menstrüasyon sonrası), 21–23 günleri III.dönem (menstrüasyon öncesi) arasında, bireylerin üçer günlük besin tüketimleri ve her dönemde bir kez olmak üzere hemoglobin ve hematokrit ölçümleri yapılmıştır. Yurtta kalan öğrencilerin tüm öğünlerini evde kalanların ise öğlen yemeklerini okulda yemeleri nedeni ile "bireysel besin tüketim yöntemi" kullanılarak, demir tüketimi düzeyleri saptanmıştır (10).

Hemoglobin değerleri Syanomethemoglobin yöntemi ile, hematokrit değerleri ise makrohematokrit yöntemi ile saptanmıştır (11).

Her üç dönemde elde edilen hemoglobin ve hematokrit değerlerine ve demir tüketimine ilişkin ortalama (\bar{X}), standart sapma (S) ve standart hata ($S_{\bar{X}}$) değerleri bulunmuş ve oluşan farklılıkların saptanmasında eşlerarası farkın önemlilik testi kullanılmıştır (12).

BULGULAR

Bireylerin yaş ortalaması 21.0 ± 0.34 yıl, ağırlık ortalaması 53.1 ± 1.52 kg, boy uzunluğu ortalaması ise 159.4 ± 0.01 cm. olup deneklerin çoğunluğu (% 80.0) boya göre olması gereken ağırlıktadır. Ortalama menstrüel siklus uzunluğu 28.7 ± 0.39 gün, kanama süresi ise 5 ± 0.14 gün olarak bulunmuştur.

Tablo 1'de deneklerin menstrüal siklusun üç dönemine ilişkin hemoglobin ve hematokrit değerleri görülmektedir.

TABLO 1: Deneklerin Menstrüal Siklusun Üç Dönemine İlişkin Hemoglobin ve Hematokrit Değerleri

Denek No.	Sırası		Sonrası		Öncesi	
	Hb	Hct	Hb	Hct	Hb	Hct
1	13.20	44	12.40	42	13.60	46
2	12.00	48	14.00	48	13.60	42
3	12.00	38	11.20	38	12.00	36
4	12.00	38	12.00	42	13.60	42
5	12.40	40	13.60	40	12.80	40
6	10.80	38	10.00	38	12.00	42
7	11.60	42	12.00	38	13.20	42
8	12.00	36	12.00	40	13.60	42
9	12.40	46	12.00	44	12.40	40
10	13.20	40	12.00	42	12.80	40
11	14.00	46	13.20	44	14.40	46
12	10.80	42	11.20	40	12.00	38
13	13.20	43	13.20	44	14.40	46
14	12.40	42	12.80	42	11.60	42
15	12.40	42	13.60	42	12.40	40
16	12.00	40	13.20	40	13.60	42
17	13.20	42	13.20	44	13.20	44
18	11.60	42	13.60	44	12.00	44
19	12.80	46	14.00	46	13.60	44
20	10.80	38	11.60	38	12.40	42
21	12.40	42	12.80	42	12.80	40
22	12.00	36	12.80	42	12.00	38
23	12.40	44	13.20	42	13.60	44
24	11.60	38	11.60	38	12.80	42
25	12.00	40	11.20	42	11.60	42

Tablo 2'de deneklerin menstrüasyon sırası, sonrası ve öncesi dönemlerde hemoglobinin ve hematokrit değerleri ile demir tüketim düzeyine ilişkin ortalama,

standart sapma ve standart hata değerleri, Tablo 3'de ise aynı değişkenlerin dönemlere göre eşlerarası önemlilik kontrolü verilmiştir.

TABLO 2: Deneklerin Menstrüasyon Sırası, Sonrası ve Öncesi Dönemlerde Hemoglobinin, Hematokrit ve Demir Tüketim Düzeyine İlişkin Ortalama, Standart Sapma ve Standart Hata Değerleri (n = 25).

Değişkenler	\bar{x}	S	S \bar{X}
Hemoglobin (g.)			
Sırası	12.2	0.79	0.16
Sonrası	12.5	1.02	0.20
Öncesi	12.9	0.82	0.16
Hematokrit(%)			
Sırası	41.3	3.22	0.46
Sonrası	41.7	2.63	0.53
Öncesi	41.8	2.51	0.50
Demir Tüketimi(mg/gün)			
Sırası	13.2	2.6	0.52
Sonrası	11.4	2.9	0.60
Öncesi	12.7	2.6	0.50

Hemoglobin değerinde, menstrüasyon sırası ve öncesi dönemler arasında ($P < 0.01$), demir tüketim düzeyinde ise menstrüasyon sırası ve sonrası dönemler arasında ($p = 0.05$), istatistiksel yönden önemli farklılığın olduğu görülmüştür. Menstrüal siklusun birinci, ikinci ve üçüncü dönemlerinde tüketilen demirin, sırasıyla % 16.7'si, % 26.3'ü ve % 26.8'i hayvansal kaynaklıdır.

TABLO 3: Deneklerin Hemoglobinin, Hematokrit ve Demir Tüketimine İlişkin Değerlerinin Dönemlere Göre Eşlerarası Önemlilik Kontrolü (n = 25).

Değişkenler	\bar{D}	S \bar{D}	t değeri
Hemoglobin (g)			
Sırası-Sonrası	0.288	0.178	1.616
Sırası-Öncesi	0.672	0.151	4.452**
Sonrası-Öncesi	0.384	0.195	1.967
Hematokrit (%)			
Sırası-Sonrası	0.360	0.443	0.813
Sırası-Öncesi	0.520	0.619	0.839
Sonrası-Öncesi	0.160	0.565	0.283
Demir Tüketimi (mg/gün)			
Sırası-Sonrası	-1.74	0.714	2.437*
Sırası-Öncesi	-0.448	0.633	0.707
Sonrası-Öncesi	1.293	0.751	1.720

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

TARTIŞMA

Deneklerin hemogloblin düzeyleri menstrüasyon sırasında 12.2 ± 0.16 , sonrasında 12.5 ± 0.2 , öncesinde 12.9 ± 0.16 g/100 ml., hematokrit düzeyleri ise sırasıyla $\% 41.3 \pm 0.64$, 41.7 ± 0.53 ve 41.8 ± 0.50 olarak bulunmuştur. Diyetle demir tüketimi yine aynı dönemlerde sırasıyla 13.2 ± 0.52 , 11.4 ± 0.60 ve 12.7 ± 0.50 mg/gündür.

Menstrüal siklusun tüm dönemlerinde ortalama kan hemogloblin düzeyi normal kabul edilen sınırlar içerisindeydir. Menstrüasyon sırası ile öncesi dönem karşılaştırıldığında, menstrüasyon öncesinde hemogloblin düzeyinde artışın ($\% 5.4$) oluştuğu görülmüştür ($P < 0.01$). Hemogloblin düzeyinin düşük olduğu menstrüasyon sırasında diyetle tüketilen günlük toplam demir miktarı daha fazla olmasına karşın, kanama ile kaybedilen demirin yerine konduğu menstrüasyon öncesi dönemde hayvansal kaynaklı demir tüketimi daha fazladır ($\% 26.8$).

Wells ve Horvatti (13), normal menstrüal siklus hikayesine sahip 7 genç kadında menstrüal kanama sırasında hemogloblin, hematokrit düzeylerinin ovulator safhaya göre belirgin şekilde düşük olduğunu saptamıştır.

Fujina ve arkadaşları (14), kan askorbik asit ve plazma demir düzeylerinde intermenstrüal safhadan menstrüasyona doğru ilerleyen bir şekilde azalmanın oluştuğunu gözlemişlerdir. Aynı dönemde plazma total demir bağlama kapasitesinde ise bir artış oluşmuştur. Ortalama plazma demir düzeyi ve kan askorbik asit düzeyinin, menstrüasyon sırasında menstrüasyon öncesi kontrollere göre sırasıyla $\% 32$ ve $\% 13$ daha düşük olduğu görülmüştür. Demir bağlama kapasitesinde ise menstrüasyon sırasında $\% 12$ 'lik artış saptanmıştır. Östrojen aktivitesi ile plazma demir düzeyleri arasında bulunan tersine ilişkin, siklik değişikliklerin temelini oluşturduğu düşünülmektedir.

Etki mekanizması bilinmemekle beraber östrojenin hemogloblin yapımını azalttığı ileri sürülmektedir (15). Kısırlaştırılmış kadınlarda hemogloblin düzeyinde yükselme olduğu bildirilmiştir.

Işksoluğu (16), 18–25 yaşları arasında 94 kadında adet başlangıcı ve adet sonunda hemogloblin ve hematokrit düzeylerini saptamıştır. Deneklerin $\% 52.12$ 'sinde adet sırasında hemogloblin değeri azalmış, $\% 39.37$ 'sinde artmış, $\% 8.51$ 'inde ise değişmemiştir. Araştırmacı menstrüasyon sırasında hemogloblinin azalmasını adet sırasında kan kaybı nedeniyle demir emilimi ve kemik iliğinde kan hücresi yapımının en üst düzeyde olmasına rağmen kan kaybını karşılayamamasına; hemogloblinin artmasını ise hemogloblin düzeyi azalan deneklere göre bu deneklerde menstrüasyon öncesi dönemde hemogloblinin düşük düzeyde olmasına bağlamaktadır. Menstrüasyon sırasında hemogloblini değişmeyenlerde, kemik iliğinin kan kaybını karşılayacak hızda etkinlik gösterdiğini bildirmiştir.

Pekcan (17), 10–12 yaş grubu 355 öğrencide yaptığı araştırmada menstrüasyon gören ve görmeyen kızların hemogloblin değerleri arasında önemli farkın

olduğunu saptamıştır. Menstrüasyon gören 18 kızın ortalama hemoglobin düzeyi 11.7 g. iken, menstrüasyon görmeyen 147 kızın 12.1 g. olarak bulunmuştur. Bu yaş grubunda menstrüasyonun yeni görülmesinin, düzensizliklerin, fazla kan kaybına neden olarak hemoglobin değerini düşürdüğü ve menstrüasyon ile anemi arasında bir ilişkinin bulunduğu sonucuna varılmıştır.

Bu çalışmada menstrüal kanamanın, hemoglobin düzeyi ile ilişkili olduğu ve kanama sırasında kan kaybına bağlı olarak hemoglobin düzeyinin azaldığı düşünülmüştür. Menstrüasyon sırasında azalan hemoglobin daha sonra menstrüasyon öncesi dönemde normale dönmektedir. Menstrüasyon sırasında kaybedilen demirin menstrüasyon öncesi dönemde yerine konulması nedeniyle, hemoglobinin bu dönemde artış gösterdiği şeklinde yorum getirilebilir. Nitekim Pekcan (18), da olağan adet kanamasının kadında negatif bir denge oluşturmadığı, kaybolan demirin yerine konduğunu bildirmiştir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Deneklerin hemoglobin değerleri menstrüasyon sırasında 12.1 ± 0.16 sonrasında 12.5 ± 0.2 , öncesinde 12.6 ± 0.16 g. bulunmuştur. Hemoglobin düzeyi menstrüasyon sırasında azalmıştır. Menstrüasyon öncesinde ise, sırasına göre artış göstermiştir ($P < 0.01$). Böylece dengenin korunduğu, kaybolan demirin yerine konduğu sonucuna varılmıştır. Ancak yeterli ve dengeli beslenme sağlanmadığında demir yetersizliği anemisi oluşabilir. Hemoglobin düzeyinin 28 gün gibi kısa bir menstrüal siklus döneminde bile değişikliğe uğradığı düşünülerek, ülkemiz için önemli bir sorun olan demir yetersizliği anemisinin oluşumuna fırsat vermemek için özellikle sık ve fazla miktarda menstrüasyon gören kadınlara demiri yeterli miktarda içeren ve emilimini arttıran besinleri yeterli ve dengeli olarak tüketmeleri önerilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Anon.: Üreme Sistemlerinin İşlevleri, Ana Sağlığı ve Aile Planlaması El Kitabı, T.C.S.S.T.B. Hıfzıssıhha Okulu Tıbbi Eğitim Teknolojisi Merkezi Projesi, sf: 9—10, Ank. 1982.
- 2- Dallman, P.R.: Present Knowledge in Nutrition, Nutrition Reviews, The Nutrition Foundation, Inc. Washington D.C. 244, 1984.
- 3- Moore, C.V.: Iron, Modern Nutrition in Health and Disease, (Ed. Goodhart R.S., Shils, M.E.), Lea and Febiger, Philadelphia, 336. 1980.
- 4- Joint FAO/WHO Committee: Requirements of Ascorbic Acid, Vitamin B₁₂, Polate, Iron, WHO Technical Report Series, No: 452, Geneva, 1970.

- 5- Fraser, I.S., Mc Carron G., Markham, R.: A Preliminary Study of Factors Influencing Perception of Menstrual Blood Loss Volume, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 149: 788-793, 1984.
- 6- Soustre, Y., Dop, M.C., Galan, P., Hercberg, S.: Dietary Determinants of Iron Status in Menstruating Women, *Int. Vit. Nutr. Des.* 56: 281-286, 1986.
- 7- Assami, M., Hercberg, S., Assami, S. Galan, P., Assami, A., Patier de Courcy, B.: Assessment of Algerian Menstruating Women Living in Urban, Semi-Rural and Rural Areas, *Ann. Nutr. Metab.*, 31: 237-244, 1987.
- 8- WHO Specific Group on Nutritional Anemias, WHO Technical Report Series, Geneva, 187: 15, 1959.
- 9- Monsen, E.R., Kunn, I.N., Finch, C.A.: Iron Status of Menstruating Women, *Am. J.Clin. Nutr.* 20:842-849, 1967.
- 10- Jelliffe, D.B.: The Assessment of The Nutritional Status of the Community, WHO Monogr. Ser. 53, p.48, Geneva 1966.
- 11- Sennenwith, A.C., Jarett, L.: Gradwohl's Clinical Laboratory Methods And Diagnostia, The C.V. Mosby Company, 800-801, 889, 1980.
- 12- Sumbüloğlu, K.: Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik, Matış Yayınları-3, Çağ Matbaası, 97-99, 7-99, 106-109, 124-127, Ank. 1978.
- 13- Wells, C.L., Horvath, S.M.: Heat Stress Responses Related The Menstrual Cyde, *J. Appl. Physiol.*, 35: 1-5, 1973.
- 14- Fujino, M., Dawson, E.B., Holeman, T., Mc Ganity, W.J.: Interrelationships Between Estrogenic Activity, Serum Iron and Ascorbic Acid Levels During the Menstrual Cycle, *Am J.Clin. Nutr.*, 18: 256-260, 1966.
- 15- Cruickshank, J.M.: The Relationship of Urinary Total Oestrogens with Hemoglobin Concentration, *Br. J.Obestet. Gynescol.*, 77: 640-644, 1970.
- 16- Işıksoluğu, M.K.: Ankara'da Yüksek Öğrenim Gençliğinde Demir Yetersizliği Anemisinin Yaygınlık Derecesi ve Bunu Etkileyen Bazı Faktörler, H.Ü. Beslenme ve Gıda Bilimleri Programı Doktora Tezi, Ank, 1975.
- 17- Pekcan G.: İlkokul Çocuklarında Beslenme Alışkanlıkları, Demir Yetersizliği Anemisi, Enfeksiyon ve Okul Başarısı Arasındaki Etkileşimler Üzerinde Bir Araştırma, H.Ü. Sağlık Tek. Yük. Okulu Beslenme ve Diyetetik Bölümü Doçentlik Tezi, Ankara, 1982.
- 18- Pekcan, H.: Demir Yetersizliği Anemisi Üzerinde Beslenme ve Adet Görme, Kayseri Üniversitesi Gevher Nesibe Tıp Fakültesi Mecmuası, 1:2-4; 162-167, 1979.

FIRINLARDAN TOPLANAN UN VE EKMEKLERDE AFLATOKSİN ARAŞTIRMASI

Solmaz (Erdem)ŞİMŞEK*

Nazan BOZKURT **

ÖZET

Un ve ekmeklerde aflatoksin bulunup bulunmadığını araştırmak amacıyla Ankara'da rastgele seçilen 25 fırından 25 un ile 25 ekmek örneği toplanmıştır. Toplam 50 örnekte aflatoksinlere rastlanmamıştır.

Çalıştığımız örneklerde aflatoksin bulunmaması halk sağlığı açısından sevindiricidir, ancak aflatoksinlerin kuvvetli kanserojen, mutajen, teratojen etkileri gözönünde bulundurularak bu konudaki çalışmalar sürdürülmelidir.

INVESTIGATION OF AFLATOXIN IN FLOUR AND BREADS WHICH ARE COLLECTED FROM BAKERIES

SUMMARY

This study was carried out to examine aflatoxins in wheat flour and breads. For this purpose 25 bakeries were chosen randomly in Ankara from where 25 flour and 25 bread samples were collected. No aflatoxin was found in total 50 samples.

Finding of no aflatoxin in these samples is good from the point view of public health. But, it must be remembered that aflatoxins have strong cancerogenic, mutagenic, teratogenic effects. Therefore, it will always be useful to conduct aflatoxin surveys.

GİRİŞ

Aflatoksinler saprofit bir küf olan ve besinlerde yaygın olarak bulunan *Aspergillus flavus*'un metabolitidirler (1-6). Aflatoksinlerin çeşitli zararlarının yanı sıra en önemli özellikleri kanserojen ve mutajen etki göstermeleridir. Gıdalardaki aflatoksinler ile karaciğer kanseri arasındaki ilişki önce epidemiyolojik çalışmalar sonucu ortaya çıkmıştır. Daha sonra bu konuda yapılan deneysel çalışmalar bu ilişkiyi doğrulamıştır (7-28).

* Dr., T.Biyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fak., A.Ü., Eskişehir, TÜRKİYE

** Prof.Dr., Beslenme ve Diyetetik Bölümü, H.Ü., Ankara, TÜRKİYE

Literatür taraması sonucu çeşitli besinlerde aflatoksin arama çalışmalarının yapıldığı, ancak unlarda ve ekmeklerde aflatoksin araştırmasının çok az olduğu saptanmıştır(29–32). *A.flavus* bir depo küfü olduğundan uygun koşullarda depolanmayan (33–37) unlarda ve dolayısıyla ekmeklerde aflatoksin bulunabileceği düşüncesinden yola çıkılarak bu çalışma planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara'nın değişik semtlerinden rastgele yöntemle seçilen 25 fırından 25 un ve ekmek olmak üzere toplam 50 örnek alınarak temiz kesekağıtlarına konulmuş, inceleninceye kadar buzdolabında saklanmıştır.

Örneklerde:

- 1- Ekstraksiyon
- 2- Ekstraktların ince tabaka kromatografisi (İTK) plaklarına uygulanması,
- 3- İTK plaklarının uzun dalga ultra viyole (UV) ışıkta incelenmesi,
- 4- Doğrulama testleri,

basamakları ile aflatoksin aranmıştır (38–39).

10 g tartılan örnek metanolle ekstrakte edilmiş, kieselguhr yardımıyla süzül-müş ve hekzan ile mevcut kirlilikler giderilmiştir. Daha sonra örnekte bulunma olasılığı olan aflatoksinler kloroform fazına alınmıştır. Sodyum sülfattan geçirilerek nemi alınan kloroform fazı, azot gazı altında, 2 µl ye kadar uçurulmuştur. Küçük renkli şişeye alınan ekstrakt kuruluğa kadar uçurulmuş, etiketlenerek buzluga kaldırılmıştır.

20 x 20 cm'lik İTK plakları silica gel G-60 ile 0.3 mm kalınlıkta kaplanmış ve etüvde aktive edilmiştir.

Buzluktan çıkarılan örnek şişelerindeki ekstrakt kalıntıları 200 µl benzen/asetonitril (98/2, V/V) karışımı ile çözündürülmüştür.

İTK plaklarına mikrometrik şırınga ile 1 cm aralıklarla, her örnek için 2 noktaya 10 µl ekstrakt spotlanmıştır. Her örneğe ait 2 spottan birinin üzerine 5 µl aflatoksin B₁ internal standart olarak, ayrıca 2 noktaya aflatoksin B₁ + B₂ + G₁ + G₂ karışımı referans standart olarak bir noktaya da 5 µl aflatoksin B₁ eksternal standart olarak damlatılmıştır (Şekil 1).

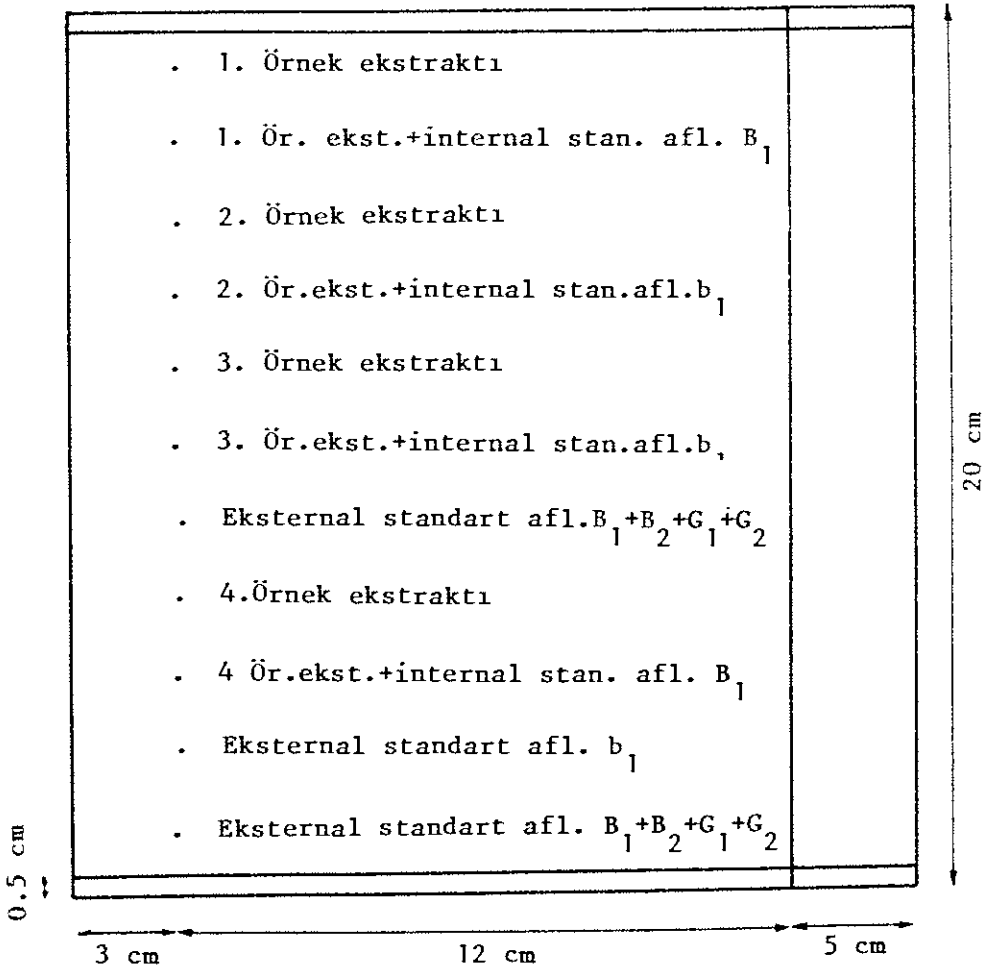
Hazırlanan plağa uygulanan örnekler önce susuz dietil eterde, sonra kloroform/metanol (97/3, V/V) karışımında yürütülmüştür. Plaklar karanlık odada 365 nm uzun dalga UV ışık altında incelenmiştir.

Örneklerde görülen şüpheli spotlara % 25'lik H₂SO₄ püskürtülmüş, sararma varsa iki yönlü İTK çalışması yapılmıştır (Şekil 2). Yöntemin aslında bir örnek ekstraktı 20 x 20 cm'lik bir plağa uygulanmaktadır. Bu çalışmada ise iki örnek ekstraktı tek bir plağa uygulanmıştır. İki yönlü kromatografide plak önce kloroform/metanol (97/3, V/V) karışımında, 2. yönde ise eter/metanol/su (94/4.5/1.5, V/V/V) karışımında yürütülmüştür. Plağa Şek. 2'de görüldüğü gibi örnekler ve

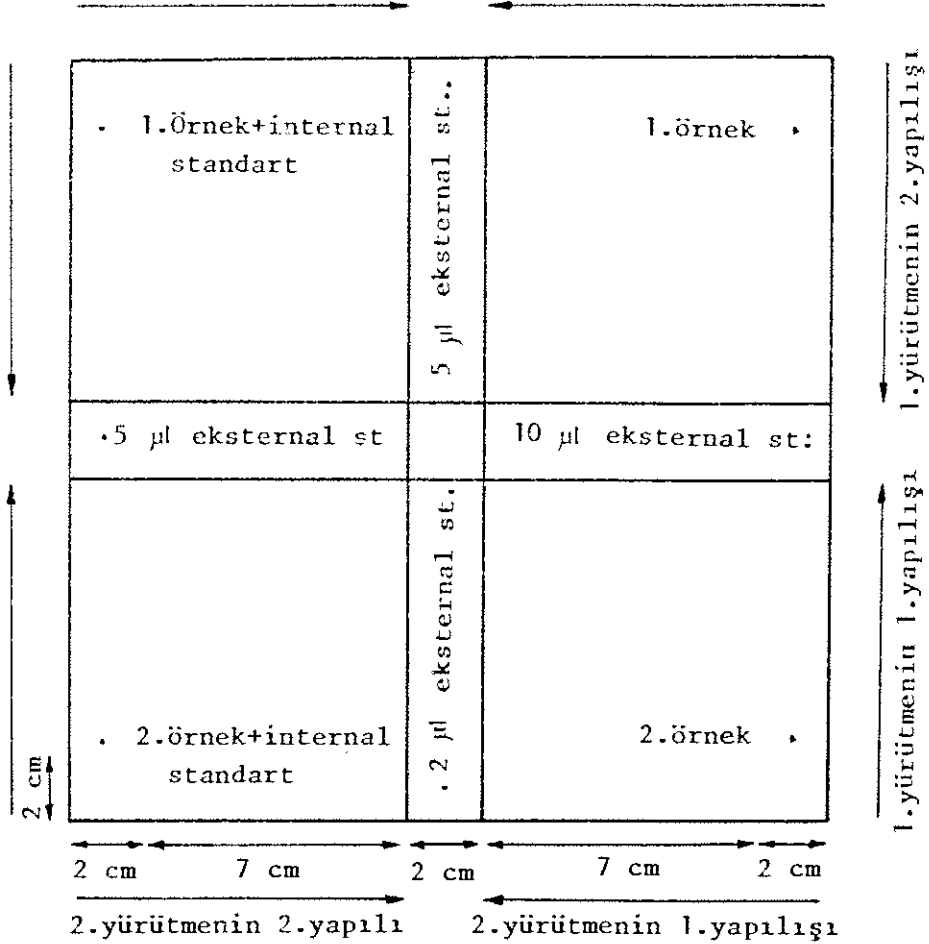
standartlar spotlandıktan sonra, plak önce ilk karışımda yarıya kadar yürütülmüştür. Tanktan çıkarılan plak aynı karışımda yine yarıya kadar bu kez ters yönde yürütülmüştür.

Aynı işlemler 2. solvent karışımında tekrarlanmıştır. İki yönlü plakların değerlendirilmesi tek yönlü İTK da olduğu gibi yapılmıştır.

ŞEKİL 1: Örnek ekstraktlarının ve standart aflatoksinlerin ince tabaka kromatografi plağına uygulanması.



ŞEKİL 2: İki örnek ekstraktının ve standart aflatoksinlerin iki yönlü ince tabaka kromatografisinde plağa uygulanması.



BULGULAR

Kromatoplakların uzun dalga UV ışık altında incelenmesi sonucu iki örneğe ait ekstraktlarda şüpheli mavi floresan lekelerin olduğu görülmüştür. % 25'lik H_2SO_4 püskürtülmesi sonucu sararma görüldüğü için iki yönlü İTK ile doğrulama

çalışması yapılmıştır. Ancak bunların aflatoksin olmadıkları anlaşılmıştır. Çünkü iki yönlü plağın internal standartlı kısımlarında aflatoksin görülmesine karşılık, internal standart bulunmayan örnek ekstrakt noktalarına ait kısımlarda floresan benek bulunmadığı saptanmıştır.

Bu durumda bir örneğin 10 µl'lik ekstraktında yani 0.25 g örneği temsil eden benekte 5 ng dan fazla aflatoksin olmadığı sonucuna varılmıştır. Plağa uygulanan bir örnek ekstraktına ait bir benegin, örneğin kaç gramını temsil ettiği şu şekilde bulunmuştur: 10 g örnek toplam 110 µl de homojen hale getirilip, bunun 55 µl'si alındığına göre, alınan 55 µl 5 g örneği temsil etmektedir. 5 g örneği temsil eden ekstrakt, 200 µl benzen/asetonitril karışımında çözündürülüp, bunun 10 µl si plağa uygulandığına göre, plaktaki bir benek 0.25 g örneğe karşılık gelmektedir. Bu hesaplamalar kısaca şu şekilde formüle edilebilir:

$$\text{Plaktaki bir beneye karşılık gelen örnek miktarı (g)} = \text{Deneye alınan örnek miktarı (g)} \times \frac{\text{Başlangıçtaki toplam extreden alınan miktar (µl)}}{\text{başlangıçtaki toplam}} \times \frac{\text{Plağa uygulanan ekstrakt miktarı (µl)}}{\text{Ekstraktın çözündüğü benzen/asetonitril karışımı (µl)}}$$

İki yönlü İTK ile daha duyarlı sonuç alınmıştır: Kromatoplak hazırlanırken noktalardan birine 2 µl standart aflatoksin B₁ damlatılmıştır. 2 µl standart çözeltide 2 ng aflatoksin B₁ bulunmaktadır. Plağın uzun dalga UV ışık altında incelenmesi sonunda 0.5 g örneğe (20 µl damlatıldığı için) karşılık gelen benekte 2 ng standart aflatoksin B₁ 'in oluşturduğu kadar floresan leke görülmediğine göre 1 kg örnekte 4 µg aflatoksin yoktur sonucu elde edilmiştir.

Bizim çalışma koşullarımızda standart aflatoksin B₁ 'in Rf değeri 0.4, standart aflatoksin G₁ 'in Rf değeri ise 0.3 olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA

Yurdumuzda buğday gibi tahılların önemli kısmı uygun koşullarda saklanamamaktadır. Bu nedenle tahıllarda küflenme olasılığı söz konusudur. Nitekim Yurttagül (40) tahılların küflenme durumunu inceleyen çalışmasında küflenme oranının yüksek olduğunu ve buğdayda en fazla üreyen küfün *A. flavus* olduğunu saptamıştır. Diğer araştırmalarda da ekmeklik buğday ve hayvan yemlerinde *Aspergillus* ile *Penicillium* küflerinin yaygın olarak görüldüğü bildirilmiştir (29, 32, 41-45). Shotwell ve ark. (32) inceledikleri 531 buğday örneğinin ikisinde aflatoksin bulmuşlardır. Spicher (47), buğday ve çavdar unu karıştırarak hazırladığı 59 ekmekten 14'ünde aflatoksin bulunduğunu; ayrıca fırının havasından, onların saklandığı ambardan ve bozulmuş unlardan izole ettiği küflerin % 11'inin aflatoksin oluşturduğunu saptamıştır. Bir başka araştırmada yurdumuzun değişik illerinden toplanan

bulgur örneklerinin % 32'sinin önemli miktarlarda aflatoksin içerdiği bildirilmiştir. Yine bulgurlar üzerinde yapılan bir çalışmada, bulgurlardan izole edilen *Aspergillus* suşlarının çoğunun toksikojen oldukları saptanmıştır (41, 46). Şahin (31) Ankara ve çevresinden topladığı 93 un örneğinin ikisinde 30 ppb, birinde 20 ppb aflatoksin B₁ bulunduğunu bildirmiştir. Atlı ve Köşker (29), buğday, un ve ekmekte aflatoksin oluşumunu inceledikleri çalışmalarında, değişik illerden topladıkları 72 buğday örneğinin birinde 1.5 ppb aflatoksin B₁ bulunduğunu saptamışlardır. Yine bu araştırmada buğday ve unlarda dominant küflerin *Aspergillus* ile *Penicillium* cinslerine ait olduğu anlaşılmıştır. Bu araştırmada, Ankara fırınlarından toplanmış olan un örneklerinde aflatoksinlere rastlanılmamıştır. Ancak küfler besin maddesinin bazı kısımlarında özellikle yüzeylerde lokal olarak üremiş olabilirler. Bu durumda toksin besinin her yerine eşit olarak dağılmamış olabilir ve örnekler toksin bulunmayan kısımlardan alınmış olabilir. Un örneklerinin yanısıra ekmeklerde de aflatoksin aramamızın nedeni budur, üstelik ekmek yapımı sırasında zaten farklı kalitede unların karışımı kullanılmış olabilir.

Besinlerde aflatoksin arama çalışmalarında ekstraksiyon ve süzme işlemleri sırasında, ne kadar titiz çalışılırsa çalışılın aflatoksin yönünden kayıplar olabileceği bildirilmektedir (31, 33). Şahin'in çalışmasında 74 µg/kg aflatoksin B₁ eklenen örnekten 30 µg/kg dan fazla aflatoksin B₁ geri alınmıştır. Bizim çalışmamızda ise aflatoksin bulunmadığı saptanan bir örneğe 30 µg/kg standart aflatoksin B₁ eklenerek geri alma deneyi yapılmış, 20 µg/kg'nın geri alındığı görülmüştür. Bu kayıplar düşük olmakla birlikte, şurası da bir gerçektir ki, alınan örnekte toksin zaten az miktarda bulunuyorsa arama işlemleri sırasında yitirilmiş olabilir. Bu durum tehlikenin gözden kaçmasına yol açabilir. Çünkü uzun süre düşük dozlarda vücuda alınan aflatoksin kümülatif etki yapmakta, kansere zemin hazırlamaktadır (1, 2, 4, 5).

İki yönlü İTK çalışırken eksternal standart olarak 4 noktaya 2,5,5,10 mikrolitreler halinde standart aflakotsin B₁ damlatmamızın nedeni, örneklerde aflatoksin varlığının kesinleşmesi durumunda, farklı yoğunluklardaki bu spotların oluşturduğu farklı koyuluklardaki floresan beneklere bakarak örnek ekstraktlarındaki toksin miktarını saptamaktır. Fakat şüpheli iki örnek ekstraktında da aflatoksin varlığı kesinleşmediği için bu şekilde karşılaştırma yapılamamıştır.

Sonuç olarak bizim çalıştığımız örneklerde aflatoksin bulunmaması halk sağlığı açısından oldukça sevindiricidir. Ancak aflatoksinlerin kanserojen, mutajen, teratojen etkileri gözönünde bulundurularak bu konudaki çalışmalar sürdürülmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Ciegler, A.: Mycotoxins: Occurrence, chemistry, biological activity. *Lloydia*, 38: 21, 1975.
- 2- Detroy, R.W., et al.: Aflatoxin and Related Compounds. *Microbial Toxins IV*. Academic Press, New York and London, 1971, p.4-155.
- 3- Mislivec, P.B., et al.: Assay for aflatoxin production by the genera *Aspergillus* and *Penicillium*. *Appl. Microbiol.*, 16: 1053, 1968.
- 4- Moreau, C.: Moulds, Toxins and Food. John Wiley-Sons, New York, 1979, p.104-143.
- 5- Wyllie, T.D., Morehouse, L.G.: *Mycotoxic Fungi, Mycotoxins, Mycotoxicosis I*. New York and Basel, 1977, p.159-185.
- 6- Van Walbeek, W., et al.: Mycotoxins from food-borne fungi. *Can. J. Microbiol.*, 14: 131, 1968.
- 7- Alpert, M.E., et al.: Aflatoxin and hepatoma. *Gastroenterol.*, 62: 1094, 1972.
- 8- Alpert, M.E., et al.: Aflatoxin-induced hepatic injury in the African monkey. *Arch. Environ. Health.*, 20: 723, 1970.
- 9- Alpert, M.E., et al.: Hepatoma in Uganda. *The Lancet*, 1:1265, 1968.
- 10- Başaran, A., ve ark.: Uzun süre düşük dozda kullanılan aflatoksin B₂ nin gelişmekte olan sıçanlar üzerine etkileri. X. Ulusal Biyoloji Kongresi Kitabı, Erzurum, 1990, s. 303.
- 11- Bourgeois, C.H., et al.: Acute aflatoxin B₁ toxicity in the Macaque and its similarities to Reye's syndrome. *Lab. Invest.*, 24: 206, 1971.
- 12- Campbell, T.C., Hayes, J.R.: The role of aflatoxin metabolism in its toxic lesion. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 35: 199, 1976.
- 13- Cardeilhac, P.T., Nair, K.P.C.: Hazards presented by mycotoxins and toxigenic mold spores in feeds. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 30: 299, 1974.
- 14- Chattopadhyay, S.K., et al.: Clinical and biochemical effects of aflatoxin in feed ration of chicks. *Can. Biochem. Biophys.* 8:67, 1985.
- 15- Coulombe, R.A., Sharma, R.P.: Effect of repeated dietary exposure of aflatoxin B₁ on brain biogenic amines and metabolites in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 80: 496, 1985.
- 16- Hayes, R.B., et al.: Aflatoxin exposures in the industrial setting: On epidemiological study of mortality. *Food Chem. Toxicol.*, 22: 39, 1984.
- 17- Hendrickse, G.R.: Aflatoxins and child health in the tropics. *Cronicle*, 15: 138, 1985.
- 18- Lee, L.S., et al.: Role of lactone ring of aflatoxin B₁ intoxicity and mutagenicity. *Experientia*. 37: 16, 1981.
- 19- Lopez, A., Crawford, M.A.: Aflatoxin content of groundnuts sold for human consumption in Uganda. *Lancet*. 2: 1351, 1967.
- 20- Maurice, D.V., et al.: Metabolic effects of low aflatoxin B₁ levels on broiler chicks. *Appl. Environ. Microbiol.* 45: 980, 1983.

- 21- Robinson, P.: Infantile cirrhosis of the liver in India with special reference to probable aflatoxin etiology. *Clin. Pediatrics.*, 6:57, 1967.
- 22- Rogers, A.E., Newberne, P.M.: Nutrition and aflatoxin carcinogenesis. *Nature*, 229: 62, 1971.
- 23- Serek-Hanssen, A.: Aflatoxin-induced fatal hepatitis. A Case report from Uganda. *Archives Environ. Health.*, 20: 729, 1970.
- 24- Tapia, M.O., Seawright, A.A.: Experimental combined aflatoxin B₁ and ochratoxin A intoxication in pigs. *Aust. Vet. J.*, 62: 33, 1985.
- 25- Wehner, F.C., et al.: Mutagenicity to *Salmonella typhimurium* of some *Aspergillus* and *Penicillium* mycotoxins. *Mutat. Res.*, 58: 193, 1978.
- 26- Wong, J.J., et al.: Mutagenicity of fungal metabolites related to aflatoxin biosynthesis. *Mutat. Res.*, 44: 447, 1977.
- 27- Wong, J.J., Hsieh, D.P.H.: Mutagenicity of aflatoxins related to their metabolism and carcinogenic potential. *Proceed. Nat. Acad. Sci.*, 73: 2241, 1976.
- 28- Yadgar, B., et al.: Aflatoxin and Indian childhood cirrhosis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 23: 94, 1970.
- 29- Atlı, A., Köşker, Ö.: Buğday, un ve ekmekte aflatoxin oluşumu ve stabilitesi üzerinde araştırmalar. A.Ü.Zir. Fak. Dipl. Sonrası Y.O. İht.Tez Özetleri. A.Ü. Basımevi. Ankara, 1980.
- 30- Jemmali, M., Lafont, P.: Evolution de L'aflatoxine B₁ au cours de la panification. *Cahiers de nutrition et de dietetique.* 7:319, 1972.
- 31- Şahin, G.: Depolama ve ambalajlama koşullarının besinlere toksik maddeler bulaşması bakımından incelenmesi. Doktora tezi, H.Ü. Ecz. Fak. Ankara, 1978.
- 32- Shotwell, O.L., et al.: Survey of cereal grain and soybeans for the presence of aflatoxin. I Wheat grain, sorghum, and oats. *Cereal Chem.*, 46: 446, 1969.
- 33- Alperden, İ.: Gıdalarda Küfler ve Mikotoksinlerin Araştırılması. TÜBİ-TAK MAE, MBEAE Matbaası, Gebze, 1985.
- 34- De Campos, M., et al.: Aflatoxin contamination in grains from the Pacific coast in Guatemala and the effect of storage upon contamination. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 24: 780, 1980.
- 35- Denizel, T., ve ark.: Moisture-equilibrium relative humidity relationships in pistachio nuts with particular regard to control of aflatoxin formation. *J.Sci. Food Agricul.*, 27: 1027, 1976.
- 36- Joffe, A.Z., Lisker, N.: Effect of light, temperature and value on aflatoxin production in vitro. *Appl. Microbiol.*, 18: 517, 1969.
- 37- Wilson, D.M., Jay, E.: Influence of modified atmosphere storage on aflatoxin production in high moisture corn. *Appl. Microbiol.*, 29: 224, 1975.
- 38- Working paper on methods of analysis and sampling for aflatoxins. United Nations Environment Programme, FAO and WHO, 1975.

- 39- Natural Poisons AOAC, Official Methods of Analysis, 12th Ed., Washington, 1975.
- 40- Yurttagül, M.: Tahılların küflenme durumu ve üretilen küf türleri. Doktora tezi, Ankara, 1980.
- 41- Eser, S.R., ve ark.: Bulgurlara Aflatoksin yapan *Aspergillus*'ların bulaşması hakkında. Cerrahpaşa Tıp Fak. Derg., 9: 213, 1978.
- 42- Morton, I.D.: Naturally occurring toxins in foods. Proc. Nutr. Soci., 36: 101, 1977.
- 43- Demirer, M.A., ve ark.: Piyasada satılmakta olan bazı karma yemlerde ve yem hammaddelerinde aflatoksin B₁ araştırmaları. A.Ü. Vet.Fak. Derg., 26: 169, 1979.
- 44- Flannigan, B.: Comparison of seed borne mycofloras of barley, oats and wheat. Trans. Br.Mycol. Soc., 55: 267, 1970.
- 45- Mori, M., et al.: Fungal contamination of cereals and cereal products., and aflatoksin production by isolated *Aspergillus flavus*. J.Food Hygienic Soc. J., 15: 94, 1974.
- 46- Eser, S.R., ve ark.: Bulgurlara aflatoksin bulaşması ve karaciğer kanseri ile ilişkisi. Cerrahpaşa Tıp Fak. Derg., 9:222, 1978.
- 47- Spicher, G.: The occurrence of aflatoxin in bread. Zentralblatt für bakteriologie, parasitenkunde, infektion skrankheiten und hygiene II. Abteilung, 124: 697, 1974.

GATA TIP FAKÜLTESİ PARAZİTOLOJİ LABORATUVARINA BAŞVURAN 4742 HASTANIN BAĞIRSAK HELMİNTLERİ YÖNÜNDEN İNCELENMESİ

Tuncer HAZNEDAROĞLU *
Ahmet Celal BAŞUSTAOĞLU***

Mehmet TANYÜKSEL **
Hüseyin GÜN****

ÖZET

1989—1991 yıllarında çoğunluğu asker ailelerinden oluşan 4742 hasta, bağırsak helmintleri yönünden araştırıldı.

Bu hastalardan 512 (% 10.79)sinde bir veya birden fazla cins bağırsak helminti saptandı. Hastaların 150'sinde (% 3.16) *Trichuris trichiura*, 145'inde (% 3.05) *Enterobius vermicularis*, 105'inde (% 2.21) *Hymenolepis nana*, 62'sinde (% 1.30) *Taenia saginata*, 52'sinde (% 1.09) *Ascaris lumbricoides* saptandı.

Mevsim yönüyle kış 135 olgu (% 14.62) ile başta gelmekte, kış mevsimini 125 olgu ile (% 11.03) sonbahar takip etmektedir.

İlginç olan durum, 1989 yılında % 12.88, 1990 yılında % 12.59 olan parazit prevalansının, 1991 yılında % 6.72'ye gerileyerek azalmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Bağırsak helmintleri

EXAMINATION OF 4742 STOOL SAMPLES FOR INTESTINAL HELMINTHS

SUMMARY

4742 stool samples have been examined for intestinal helminths in the parasitology laboratory at Gülhane Military Medical Academy and Faculty during 1989—1991.

Of these patients, in 512 (10.79 %) one or more intestinal helminths were determined. In 150 of these (3.16 %) *Trichuris trichiura*, in 145 (3.05%) *Enterobius vermicularis*, in 105 (2.21 %) *Hymenolepis nana*, in 62 (1.30 %) *Taenia saginata* and in 52 (1.09 %) *Ascaris lumbricoides* were determined.

* Dr., Gata Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD., Yrd.Doç.Ank., TÜRKİYE
** Dr., Gata Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD., Uzm.Öğc. " "
*** Dr., Gata Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD., Yrd.Doç. " "
****Dr.Gata Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD.Bşk., Doç. " "

The helminthic infections were the most prevelant in winter (14.62 %) and followed by fall (11.03 %).

It was interesting that the prevalence of helminthic infections occurring in 1989 and 1990 as 12.88 % and 12.59 % respectively, decreased to 6.72 % in 1991.

Key words: Intestinal helminths.

GİRİŞ

Ülkemiz genelinde paraziter hastalıkların yaptığı ekonomik kayıplar önemli ölçüdedir. Parazitlerin yayılış ve sıklığı çevre faktörlerinin uygun olması ve sanitasyon yetersizliği ile doğru orantılıdır. Özellikle helmint infeksiyonlarının gelişme geriliklerine neden olabileceği gösterilmiştir (1-3).

Dünya üzerinde parazitli insanların en fazla bulunduğu ülkelerden birisi de yurdumuzdur (4). Ülkemizde bağırsak parazitlerinin geniş bir yayılım göstermesi de bunu doğrulamaktadır (5-8). Bağırsak helmintleri genellikle dışkı örneklerinde yumurta ve larvalarının görülmesiyle tanınırlar (9).

GEREÇ VE YÖNTEM

1.1.1989 ve 31.12.1991 tarihleri arasında, GATA Askeri Hastanesi Parazitoloji laboratuvarımıza parazitöz ön tanısı ile gönderilen çeşitli yaş grubundan 4742 olgunun dışkı örneği incelenmiştir.

Ağzı kapaklı plastik kutularda getirilen dışkı örnekleri,

- 1- Anal bant yöntemi,
- 2- Nativ muayene yöntemi,
- 3- Lugol muayene yöntemi,
- 4- Flotasyon (yüzdürme) yöntemi ile incelenmiştir.

SONUÇLAR

İncelemeye alınan 4742 dışkı örneğinin 512 (% 10.79)'sinde bir veya birden fazla cins bağırsak helmintine rastlanmıştır.

Tablo 1'de helmint cinslerinin yıllara göre dağılımı izlenmektedir.

TABLO-1: Yıllara Göre Helmint Oranları

Yıl	Örnek Sayısı	A. lumbricoides + olgu/%	E. vermicularis + olgu/%	H. nana + olgu/%	T. saginata + olgu/%	T. trichura + olgu/%	Toplam
1989	1661	24/1.44	61/3.67	38/2.28	20/1.20	71/4.27	214/12.88
1990	1413	15/1.06	52/3.68	46/3.25	19/1.34	46/3.25	178/12.59
1991	1785	11/0.61	32/1.79	21/1.17	23/1.28	33/1.84	120/6.72

Tablo 2'de özetlendiği gibi helmintiyaz'ın mevsimsel dağılımında; kış % 14.62 ile başta gelmektedir. Bunu sırası ile % 11.03 ile sonbahar, % 10.98 ile ilkbahar ve % 7.23'lük oranla yaz mevsimleri izlemektedir. Sonuç olarak helmintiyaz rastlanma sıklığının hava sıcaklığının düşmesi ile doğru orantılı olarak artmakta olduğu düşünülebilir.

TABLO—2: Helmintlerin Cins ve Mevsimlere Göre Dağılım Oranları (%).

Mevsim	Örnek Sayısı			Genel Müsbet (+)			%
	Erkek	Kadın	Toplam	Erkek	Kadın	Toplam	
İlkbahar	785	490	1275	67	73	140	10.98
Yaz	766	561	1327	57	39	96	7.23
Sonbahar	640	493	1133	75	50	125	11.03
Kış	606	440	1046	96	57	153	14.62

TABLO—3: Helmintlerin cins ve Mevsimlere Göre Dağılımı (Sayısal).

Mevsim	<i>A.lumbricoides</i>			<i>E.vermicularis</i>			<i>H.nana</i>			<i>T.saginata</i>			<i>T.trichura</i>		
	E	K	T	E	K	T	E	K	T	E	K	T	E	K	T
İlkbahar	7	8	15	21	18	39	17	18	35	4	12	16	18	17	35
Yaz	6	6	12	13	11	24	15	5	20	6	6	12	17	11	28
Sonbahar	3	3	6	23	18	41	13	8	21	12	7	19	24	14	38
Kış	10	7	17	22	19	41	24	5	29	9	4	13	31	17	48

TABLO—4: Helmintlerin Cinsiyete Göre Dağılımı (1989—1991).

Örnek Sayısı	<i>A.lumbricoides</i>				<i>E.vermicularis</i>				<i>H.nana</i>				<i>T.saginata</i>				<i>T.trichura</i>			
	E	K	T	%	E	K	T	%	E	K	T	%	E	K	T	%	E	K	T	%
4742	29	23	52	1.09	79	66	145	3.05	69	36	106	2.21	27	32	59	1.27	85	56	141	3.05

TARTIŞMA

Dünyanın değişik bölgelerinde, helmintiyazlar değişik sıklık ve oranlarda bulunmuştur.

Fazlı, Afganistan'da yaptığı bir araştırmada *Ascaris lumbricoides*'i % 72.4, *E.vermicularis*'i % 3.4, *H.nana*'yı % 5.6, Kancalı kurtları % 16 oranında saptamıştır (10).

Yüzbaşıoğlu, 800 yataklı İzmir Askeri Hastanesinde, 2027 hastada helmint yüzdesini % 17.76 olarak bulmuştur. Yüzbaşıoğlu'nun bu çalışmasında, helmintiyazlarda rastlanış sıklığı şöyledir:

E.vermicularis % 14.60, *T.trichiura* % 1.1, *T.saginata* % 1.1, *A.lumbricoides* % 0.4, *H.nana* % 0.4'dür (11).

M.Ali Özcel'e göre, Fehamet Yalçinkaya'nın yaptığı çalışmada Ankara bölgesinde bağırsak helmintiyazını % 56 oranında bulması, bağırsak parazitlerinin İzmir'e göre daha yaygın olduğu izlenimini vermemektedir (12).

H.A.Kuman İzmir'de yaptığı bir çalışmada, 12.600 kişide % 27 oranında helmintiyaz olgusu olduğunu bildirmiştir (13). Yılmaz ve arkadaşları 1989 yılında yaptığı bir çalışmada Elazığ EBK ve Belediye temizlik işçilerinde helmintiyaz oranını % 7.2 olarak bulmuştur (14).

Vural ve arkadaşlarına göre, helmintlerden *A.lumbricoides* parazitli olguların % 17.7'sini, *E.vermicularis* % 10.5'ini, *T.trichiura* % 5.7'sini, *H.nana* % 3.6'sını ve *T.saginata* % 1.8'ini teşkil etmektedir (15).

Etimesgut'da Etimesgut Halk Sağlığı laboratuvarına gelen 1507 örneğin % 18'i *A.lumbricoides*, % 12'si *T.trichiura*, % 8.8'i *H.nana*, % 6.8'i *E.vermicularis*, % 1.7'si *Trichostrongylus* bulunmuştur (16).

Babacan ve arkadaşları, Kasım 1987— Ekim 1989 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarına parazitolojik inceleme için gönderilen 3671 dışkı örneğinden % 28.83'ünde (141 hastada) helmintiyaz saptamışlardır. En sık olarak (86 hastada) (% 17.59) *E.vermicularis* bulunmuştur (17).

Son üç yıllık bağırsak helmintleri araştırmasında, tarafımızdan % 10.59'luk bir oran bulunmuştur. Bu sıklık, diğer hastanelerde yapılan çalışmalara göre biraz daha düşüktür, hatta son üç yılda giderek düşme saptanmıştır.

Unutulmaması gereken bir nokta da, bazı kişiler erişkin helmintler düşürdüklerinde, doktor bu ifadeye dayanarak tetkik yapmaksızın ilaç yazmakta ve olgular bize ulaşmamakta olup oran düşük çıkmaktadır.

Ayrıca bu düşük oran asker ve ailelerinin sanitasyon koşullarının daha iyi olmasına, hijyenik tedbirlerin daha iyi uygulanmasına, daha sık doktor kontrolü olanağına sahip olmalarına bağlanabilir.

KAYNAKLAR

- 1- Freij, L., Meeuwissen, G.W., Berg, N.O., Wall, S., and Gebremedhin, M.: Ascariasis and Malnutrition. A Study in Urban Ethiopian Children. *Am. J. Clin Nutr.*, 32: 1545—1553, 1979.
- 2- Stephenson, L.S.: The Contribution of *Ascaris Lumbricoides* to Malnutrition in Children. *Parasitology*, 81: 221—233, 1980.
- 3- Tripathy, K., Garcia, F.T. and Latero, H.: Effect of Nutritional Repetition on Human Hookworm Infection. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 20: 219—223, 1971.
- 4- Yaşarol., Ş.: Medikal Parazitoloji, Ege Ü.Yayınları, Ege Üniversitesi Basımevi, No: 93, S: 31, 1984.

- 5- Genç, S., Yakar, A., Mercangöz, F.: Giardias'li Hastalarda Bakteriyolojik İncelemenin Klinik Önemi, Mikrobiyoloji Bülteni 1: 1980.
- 6- Genç, S., Yakar, A., Yurttaşen, M., Mercangöz, F.: Amebiasis'li Hastalarda Bakteriyolojik İnceleme. A.Ü.Tıp Fak. Mec. 2: 238-243, 1981.
- 7- Tolgay, N.: Alanya İlkokul Çocuklarında Bulunan Helmint Enfeksiyonları, A.Ü.Tıp Fak. Mec. 25: 844, 1972.
- 8- Unat, K.E.: Tıp Parazitolojisi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İ.Ü., Basımevi, S: 19-28, 1991.
- 9- Balows, A., Hausler, W.J., Hermann, K.L., Isenberg, H.D., Shadomy, J.H.: Manual of Clinical Microbiology, Fifth Edition. American Society for Microbiology, Washington DC, p 782, 1991.
- 10- Fazlı, A.: Afganistan'da Barsak Helmintlerinin Dağılışı ile İlgili Bir Araştırma. Mikrobiyoloji Bülteni, 4/1-2, 1970.
- 11- Yüzbaşıoğlu, M.: İzmir 300 Yataklı Asker Hastanesinde Kopro-Parazitolojik Yöntemlerle Saptanan Parazitler. T.Parazitoloji Derg. 2, S: 52, 1983.
- 12- Yalçınkaya, F.: Ankara'nın Değişik Halk Sınıflarında Bağırsak Helmintlerinin Yayılış Durumu ve Tedavilerine ait Sistemik Çalışmalar. S: 68. 1956.
- 13- Kutman, H.A.: Incidence des Helminthes Intestinaux Dans le Regran d'Izmir Arch. Union Med. Balkanique I: XII. No: 6, Bükreş, 1976.
- 14- Yılmaz, M., Ay, S., Orak, S., Aşçı, Z., Yücel, A.Y.: Elazığ Belediyesi Temizlik İşçileri ve EBK İşçilerinde Bağırsak Parazitlerinin Dağılımı. T.Parazitol. Derg. 1/89, S: 60, 1989.
- 15- Vural, T., Mutlu, G., Kumdalı, A., Demir, E.: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarında Yapılan Kopro-Parazitolojik İncelemeler. T.Parazitol. Derg., 2/83, S: 60, 1983.
- 16- Tezel, K.B.: Etimesgut Bölgesinde Bağırsak Parazitleri Enfektasyonu. Mikrobiyoloji Bülteni. 9 Cilt, Sayı: 2, S: 113-121, 1975.
- 17- Babacan, F., Söyletir, G., Ener, B., Johansson, C.B.: Marmara Ü. Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Gelen Dışkı Örneklerinde Bağırsak Parazitlerinin Dağılımı. Türk.Mikrobiol. Cem. Derg. 19 (2-3): 216,1989.

SEFALOSPORİN GRUBU ANTİBİYOTİKLERİN LISTERIA SUŞLARINA İN VİTRO ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Muzaffer GÖZ*

A.Tevfik CENGİZ**

ÖZET

Bu çalışmada, sefalosporin grubu antibiyotiklere karşı *Listeria*'ların duyarlılık veya dirençlilik durumlarının gösterilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda 111 *Listeria* suşu kullanılmış, bu *Listeria* suşları Pasteur Enstitüsü-Paris/FRANSA'dan sağlanmıştır. Çalışmamızda 1.kuşakdan sefaleksim, sefazolin, 2.kuşakdan sefuroksim, sefomandol. 3. kuşakdan sefotaksim, seftriakson, sefizoksim antibiyotikleri kullanılmıştır. Bu çalışmada 1, 2, 3. kuşak sefalosporinlere karşı *Listeria*'ların hangi oranda duyarlı veya dirençli oldukları in vitro olarak disk diffüzyon yöntemi ile araştırılmıştır.

Listeria suşları, 1. kuşak sefalosporinlerden çalışmamızda kullanılan sefaleksim ve sefazoline % 100 dirençli, 2. kuşak sefalosporinlerden sefuroksime % 84.7 dirençli, % 108 orta duyarlı, % 4.5 duyarlı, sefomandola ise % 91'i dirençli, % 7.2'si orta duyarlı, % 1.8'i duyarlı olarak bulunmuştur. 3. kuşak sefalosporinlere dirençli, orta duyarlı ve duyarlı suş oranları, sırasıyla sefizoksim için % 71.2, % 15.3, % 13.5, sefotaksim için, % 76.6, % 13.5, % 9.9, seftriakson için % 83.8, % 10.8, % 5.4 olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: *Listeria*, sefalosporinler, in vitro etkinlik, disk diffüzyon yöntemi.

INVESTIGATION OF IN VITRO ACTIVITY OF CEPHALOSPORIN GROUP ANTIBIOTICS LISTERIA STRAINS

SUMMARY

In the aim of this study, resistance and susceptibility rates of *Listeria* strains against cephalosporin group antibiotics is shown.

* Araştırma Görevlisi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

** Profesör Doktor, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

In our study, 111 *Listeria* strains has been used and this *Listeria* strains were supplied from Pasteur Institute, Paris/France. At the same time in this study, antibiotics randomly selected from 1st generation cephalosporines, cephalexine and cephazolin, from 2nd generation cephalosporines, cefuroxime and cefomandole, from 3rd generation cephalosporines cefotaxime, ceftizoxime and ceftriaxone were used. We investigated in vitro resistance or susceptibility ratio of *Listeria* strains against randomly selected 1st, 2nd, 3rd generation cephalosporines by disc diffusion method.

Listeria strains; 100 % resistant to cephalexine and cephazolin from 1st generation cephalosporines, 84.7 % resistant, 10.8 % intermediate, 4.5 % susceptible of cefuroxime and 91 % resistant, 7.2 % intermediate, 1.8 % susceptible of cefomandole from 2nd generation cephalosporines, were found.

The ratio of resistance, intermediate and susceptible to 3rd generation cephalosporines are respectively for ceftizoxime, 71.2 %, 15.3 %, 13.5 % and for cefotaxime 76.6 %, 13.5 %, 9.9 % and for ceftriaxone, 83.8 %, 10.8 %, 5.4 %, were found.

Key Words: *Listeria*, cephalosporines, in vitro activity, disc diffusion methods

GİRİŞ

Listeriosis, insanlarda değişik klinik şekillerde ortaya çıkabilen ve *Listeria monocytogenes*'in neden olduğu bir infeksiyon hastalığıdır. Bu klinik şekiller arasında, *Listeria monocytogenes* menenjit, meningoensefalit, sepsis, artrit, konjunktivit, osteomyelit, endokardit, kolesistit gibi tabloları yapabilmektedir (1-6). *Listeria monocytogenes* intrasellüler bir mikroorganizma olup yukarıda sayılan tabloların çoğunda fırsatçı patojen olarak infeksiyona neden olmaktadır. Bununla birlikte mikroorganizma düşük, ölüdoğum, prematurite gibi obstetrikle ilgili patolojilere de neden olduğu belirtilmektedir (7-9).

Sefalosporinler mikroorganizmalara karşı etkilerini, bakterinin hücre duvarı sentezini inhibe etmek suretiyle göstermektedirler. Sefalosporinler kimyasal yapı ve kullanıma giriş zamanına göre 1, 2, 3, kuşak sefalosporinler olarak adlandırılmaktadırlar.

Listeria monocytogenes ve diğer *Listeria*'lar sefalosporin grubu antibiyotiklere yüksek oranda dirençli mikroorganizmalardır (10-12). Bu nedenle sefalosporin grubu antibiyotikler Listeriosis'in tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılacak antibiyotikler değildirler.

Bu çalışmada çeşitli klinik ve diğer örneklerden izole edilmiş *Listeria* suşlarının 1, 2, 3, kuşak sefalosporinlerden rastgele seçilmiş olan sefaleksim, sefazolin, sefuroksim, sefomandol, sefotaksim, seftizoksım ve seftriakson'a karşı direnç durumlarını göstermek hedeflenmiştir.

MATERİYAL VE METOD

Bakteri Suşları: Çalışmamızda kullanılan *Listeria* suşları çeşitli ülkelerde, değişik klinik ve diğer materyallerden izole edilerek *Listeria* olarak idantifiye edilmiş, kontrolü ve faj tiplendirimi yapılmak üzere Pasteur Enstitüsü(Paris/FRANSA) *Listeria* laboratuvarına gönderilmiş ve burada *Listeria* olarak tiplendirilmiş 111 (Yüz on bir) adet *Listeria* suşu kullanılmıştır.

Antibiyotik Diski: Çalışmamızda kullanılan, sefalekssin, sefazolin, sefuroksim, sefomandol, sefotaksim, seftizoksım ve seftriakson, standart OXOID antibiyogram diskleri kullanılmıştır.

Besiyerleri: *Listeria* suşları Triptoz Fosfat Broth (TPB)'da çoğaltılıp Mueller-Hinton agar besiyerinin yüzeyine inokule edilmiş ve besiyeri yüzeyine antibiyotik diskleri yerleştirilip 18 saat sonra disk çevresinde üremenin veya üreme önlenim alanının varlığına ve çapına bakılarak NCCLS (13)'ye göre duyarlı, az duyarlı dirençli ayırımı yapılmıştır (Tablo 1).

TABLO-1: Kullanılan Sefalosporinlerin NCCLS'ye Göre Duyarlı Orta Duyarlı, Dirençli, Zon Çaplı,

Antibiyotik	disk konsantrasyonu (µg)	Üreme önlenim alanı (mm/çap)		
		duyarlı	orta duyarlı	dirençli
Sefalekssin	30 µg	≥ 18	15-17	≤ 14
Sefazolin	30 µg	≥ 18	15-17	≤ 14
Sefomandol	30 µg	≥ 18	15-17	≤ 14
Sefuroksim	30 µg	≥ 18	15-17	≤ 14
Sefotaksim	30 µg	≥ 23	15-22	≤ 14
Seftizoksım	30 µg	≥ 20	15-19	≤ 14
Seftriakson	30 µg	≥ 21	14-20	≤ 13

NCCLS : National Committee for Clinical Laboratory Standarts.

BULGULAR

Çalışmamızda kullandığımız *Listeria* suşlarının, sefalosporinlere dirençlilik durumları Tablo 2'de gösterilmiştir. Buna göre bu araştırmada kullanılan 1. kuşak sefalosporinlerden sefalekssin ve sefazoline % 100 dirençli, 2. kuşak sefalosporinlerden sefuroksime % 84.7, sefamandol'a % 91 oranında dirençli, 3. kuşak sefalosporinlerden seftizoksım'e % 71.2, sefotaksim'e % 76.6, seftriakson'a % 83.8 oranında dirençli oldukları saptanmıştır.

TABLO-2: Listeria'ların, Sefalosporin Grubu Antibiyotiklere Karşı Duyarlılık Veya Dirençlilik Durumları.

Antibiyotik	Duyarlılık-Dirençlilik					
	Duyarlı		Orta duyarlı		Dirençli	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
1. Kuşak sefalosporin						
a. Sefaleksim	-	-	-	-	111	% 100
b. Sefazolin	-	-	-	-	111	% 100
2. Kuşak sefalosporin						
a. Sefuroksim	5	% 4.5	12	% 10.8	94	% 84.7
b. Sefomandol	2	% 1.8	8	% 7.2	101	% 91
3. Kuşak sefalosporin						
a. Sefüzoksım	15	% 13.5	17	% 15.3	79	% 71.2
b. Sefetaksım	11	% 9.9	15	% 13.5	85	% 76.6
c. Sefriakson	6	% 5.4	12	% 10.8	93	% 83.8

Bu sonuçlara göre 3. kuşak sefalosporinlerin diğer sefalosporinlere oranla Listeria'lara karşı biraz daha fazla etkili oldukları tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir ki Listeria'lar doğada çok değişik materyallerde ve kaynaklarda, çok yaygın olarak bulunması ve yiyeceklerin çok kolay kontamine olması nedeniyle insanlara geçmesi, bununla birlikte süt ve süt ürünleri, et ve et ürünleri ile oluşan Listeriosis salgınlarının varlığı nedeniyle önemli bir gıda kaynaklı patojen olarak ortaya çıkması, son yıllarda bu bakteriye olan önemi arttırmıştır (4).

Listeria monocytogenes, gebelik esnasında plasentadan fetusa geçebilmekte ve fetusun infeksiyonu sonucunda düşük, ölüdoğum, prematüre doğum gibi obstetrikle ilgili patolojilere neden olabilmektedir (7-9). Aynı zamanda mikroorganizma menenjit, meningoensefalit, sepsis, endokardit, artrit, konjunktivit, osteomyelit, kolesistit gibi patolojilere de neden olmaktadır (1-6). Listeria'lar intrasellüler mikroorganizmalardır ve immünsistemin yetersiz olduğu durumlarda fırsatçı patojen olarak infeksiyona neden olabilmektedirler(4, 6, 14).

Listeria monocytogenes ve diğer *Listeria*'lar, sefalosporin grubu antibiyotiklere karşı yüksek oranda dirençli mikroorganizmalardır. Yapılan çeşitli araştırmalarda *Listeria*'ların sefalosporinlere karşı oldukça dirençli oldukları gösterilmiştir (10, 11, 15). Cengiz ve ark (10) 100 *Listeria* suşu ile yaptıkları çalışmada sefotaksime % 79, seftriaksona % 88 ve sefaleksine % 100 oranında direnç saptamışlardır. Bu çalışmada da bu antibiyotiklere karşı direnç yukarıdaki rakamlara çok yakın veya aynıdır. Göz ve ark. (16) 3. kuşak bir sefalosporin olan sefoperazon ile yaptıkları bir araştırmada *Listeria*'ların sefoperazona karşı *in vitro* olarak % 36 oranında duyarlı olduklarını belirtmişlerdir.

Çeşitli araştırmacılar, *Listeria monocytogenes* ve diğer *Listeria* türlerini değişik klinik, biyolojik ve gıda örneklerinden özole edebilmek için hazırladıkları besiyerlerinin içine 3. kuşak sefalosporin olan seftazidim katıp diğer mikroorganizmaların üremesini inhibe etmeyi ve *Listeria*'ları üreme şansını arttırmayı amaçlamışlardır (17, 18).

Bu araştırmada *Listeria*'ların, sefalosporinlere karşı % 1.8den % 13.5'e kadar bir duyarlılık değişimi gözlenmiştir. Bu oran oldukça düşük bir oran olup *Listeriosis*'in tedavisinde sefalosporinlerin kullanılmasını gerektirecek bir oran olmadığı düşünülmektedir. Bu çalışmanın ve benzer araştırmaların sonuçlarına göre *Listeria*'ların sefalosporin grubu antibiyotiklere karşı oldukça dirençli oldukları gözlenmiştir. *Listeria monocytogenes* infeksiyonlarının düşünüldüğü hastaların tedavisinde hastanın sağlığı ve tedavinin başarısı açısından sefalosporin grubu antibiyotiklerin kullanılmaması gerektiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Abadie SM, Dalovisio RJ, Pankey GA, Cortez LM: *Listeria monocytogenes* arthritis in a renal transplant recipient. *J Infect Dis* 156: 413, 1987.
- 2- Ağı Ö, Ergenç H, Çetin ET, Töreci K: *Listeria monocytogenes*'in etken olduğu bir menenjit vakası. 15. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde, 1972, 387--392.
- 3- Bassan R: Bacterial endocarditis produced by *Listeria monocytogene*. *Am J Clin Pathol* 63: 522, 1975.
- 4- Gellin BG, Broome CV: *Listeriosis*. *JAMA*. 261: 1313--1320, 1989
- 5- Gordon S, Singer C: *Listeria monocytogenes* cholecystitis. *J Infect Dis*. 154:918, 1986.
- 6- Isiadinso OA: *Listeria* sepsis and meningitis: A complication of renal transplantation. *JAMA* 234: 842, 1975.
- 7- Albritton WL, Cochi SL, Feeley JC: Overview of neonatal listeriosis. *Clin Invest Med* 7: 311, 1984.
- 8- Barresi AJ: *Listeria monocytogenes*: A cause of premature labor and neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 136: 410, 1980.

- 9- Krause VW, Embre JE, Mac Donald SW, Acker WC, Embil JA: Congenital listeriosis causing early neonatal death. CMAJ 127: 36, 1982.
- 10- Cengiz A.T., Göz M: Listeria Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılıklarının Araştırılması, İnfeksiyon Dergisi 5 (2): 93-95, 1991.
- 11- Larsson S, Waldet MH, Cronberg SN, Försen AB: Antimicrobial susceptibilities of Listeria monocytogenes strains isolated from 1958 to 1982 in Sweden, Antimicrob. Agents. Chemother. 28: 12, 1985.
- 12- Marinova R: In vitro activity of 32 antimicrobials against L. monocytogenes., LISTERIA 1992, 11th International symposium on problems of Listeria ISOPOL XI, Abstract no: 117, 11-14. May. 1991, Copenhagen.
- 13- National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Disc Susceptibility Tests, 3rd Edition. Approved Standards: M2-A3 NCCLS, Villanova, PA, 1984.
- 14- Göz M, Cengiz AT: Listeria septicaemia and meningitis at immunocompromised patients in Turkey at 1991., LISTERIA 1992, 11th International symposium on problems of Listeria ISOPOL XI, Abs. No: 95, 11-14 May 1992, Copenhagen.
- 15- Boissivon A: Action bacteriostatique et bactericide comparee des Penicillines Cephalosporines, Aminosides et des associations Ampicilline-Gentamicine et Triethoprime-Sulfamethoxazole sur Listeria monocytogenes. Ann Microbiol (Inst.Pasteur) 131 B: 267, 1980.
- 16- Göz M, Cengiz AT: Sulbaktan -- Sefoperazon ile sefoperazon'un Listeria'lar üzerine etkilerinin karşılaştırılması., ANKEM Derg. 6:(2): 158, 1992.
- 17- Göz M, Cengiz AT: Investigation of Listeria species from pasteurized and raw milk., LISTERIA 1992, 11th International symposium on problems of Listeria ISOPOL XI, Abst No: 161, 11-14 May 1992, Copenhagen.
- 18- Lee WH, McClain D: Improved Listeria monocytogenes selective agar., App. Environ. Microbiol., 52: 1215, 1986.

According to statistical results, regarding the HBsAg positivity a significant difference was seen in patients and healthy groups.

Key Words: Viral Hepatitis, Serum, ELISA, HBsAg

GİRİŞ

Klinik ve laboratuvar tanımlarının kolaylıklarında etkisi ile dünyada, viral hepatit insidansında bir yükselme görülmektedir. Ülkemizde de sporadik ve endemik olgular şeklinde izlenen viral hepatitis toplum sağlığı ve ülke ekonomisini çok yakından ilgilendiren, önemli bir sağlık sorunu haline gelmiş bulunmaktadır. Akut viral hepatitis'in epidemiyolojisindeki çok yönlü güçlükler nedeniyle bugüne değin en gelişmiş ülkeler bile hastalığı ortadan kaldıramamıştır.

Hepatit A virus (HAV) ve Hepatit B virus (HBV) yanında karaciğer lezyonu oluşturarak, insanda hepatitis yapan çok sayıda virus bildirilmiştir. Hepatit C virus (HCV), Hepatit Delta virus (HDV), Hepatit E virus (HEV), Ebstein-Barr virusu (EBV), Cytomegalo virus (CMV), Herpes simplex virus (HSV), Varicella zoster virus, Kızamıkçık virusu, Coxsackie A virus, Coxsackie B virus, bazı enteroviruslar, Arbo viruslar, Adeno viruslar, Arena viruslar ve Rheo viruslar da viral hepatit etkenleri arasında bulunmaktadır (1-4). Bu viral etkenler arasında HEV, akut viral hepatit kliniği yanında kronik viral hepatit, siroz, hepatosellüler karsinoma gibi değişik karaciğer bozukluklarına neden olabilmektedir (5).

Çeşitli ülkelerde yapılan araştırmalar sonucunda, dünyada yaklaşık 250 milyon insanın HBV taşıyıcısı olduğu ve dünya nüfusunun yaklaşık % 5'inin HBV ile infekte durumda bulunduğu söz edilmektedir (6). Bununla birlikte HBsAg taşıyıcılık oranının gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde, gelişmiş ülkelere göre daha yüksek olduğuda belirtilmektedir (7).

HBV, 42 nm çapında oldukça kompleks yapıda bir DNA virusudur. Kendine özgü yapısı, biyolojik, moleküler ve antijenik özellikleri ile diğer DNA viruslarından farklılık gösterir. HBV, hepadnaviridae familyası içinde yer alır, insanlarda hastalığa yol açan tek hepadna virusudur ve hepadna virus I olarak isimlendirilir (7-10). Virusunu doku kültürlerinde üretmek mümkün olmadığından, infekte hastaların serumları, HBV varlığını ve infeksiyonunun özelliklerini belirlemede ana kaynaktır. HBsAg, akut infeksiyonlu olguların ve HBV'ü taşıyan sağlıklı portörlerin serumlarında bulunan bir antijen olarak tanımlanmıştır.

Bizde bu araştırmamızda, viral hepatit tanısı konmuş 220 hastanın ve kontrol grubu olarak alınan 140 sağlıklı kişinin serumlarında ELISA yöntemi ile HBsAg'nin gösterilmesini ve viral hepatitli olgular ile sağlıklı görünen kişilerdeki HBsAg seropozitifliğinin belirlenmesini düşünerek bu çalışmayı programladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada klasik klinik veriler, serum transaminaz yükselmeleri ve bilirubinemi gibi bulguların değerlendirimi sonucunda viral hepatit tanısı konmuş, ancak etiyolojik ayırımına gidilmemiş, 10–60 yaş grubunda 102 kız–kadın ve 5–60 yaş grubundan 110 erkekten oluşan 220 hastanın serumlarında ve yine 5–60 yaş grubunda 67 kız–kadın, ile 73 erkekten oluşan 140 sağlıklı görünen kişilerin serumlarında ELISA yöntemi ile Wellcozyme HBsAg test kitleri kullanılarak, HBsAg araştırılmıştır. Bu kontrol grubu tamamen sağlıklı hiçbir klinik sorunu olmayan risk gruplarında bulunmayan olgulardan seçilmiştir.

Hasta ve kontrol grubundaki kişilerden, 8–10 ml venöz kan alınmış ve steril koşullarda serumları ayrılarak çalışılana kadar -20°C (santigrad derecede) derin dondurucuda saklanmıştır. Bu serumlar EL mikroplate okuyucu ve EL mikroplate yıkayıcısından oluşan mikro sistem ELISA cihazında, Wellcozyme HBsAg (wellcome laboratories) test kitleri kullanılarak 490 nm dalga boyunda test edilmişlerdir (11).

Bu test işleminde, 4 negatif ve 2 pozitif kontrol serumu ile çalışmanın serumları, birlikte incelenmeye alınmıştır. Mikro titrasyon plate'indeki her kuyucuğa 50 mikro litre konjugat eklenip, inkübe edilmiş, inkübasyondan sonra kuyucukların içeriği yıkanmıştır. Bu işlemden sonra kuyucuklara substrat, daha sonra amplifier eklenerek 20–25 santigrad derecede, inkübasyon ile renklenme oluşumu gözlenmiştir. Bu sürenin sonunda her kuyucuğa 2 M H_2SO_4 (stop solusyonu) eklenerek renklenme durdurulmuş ve otomatik okuyucuda, plate'lerin 490 nm dalga boyunda absorbansları not edilmiştir. Absorbansları Cut off değerine eşit veya daha yüksek olan örnekler HBsAg yönünden pozitif (+) olarak kabul edilmiştir. (Cut off = Negatif kontrollerin A_{490} ortalaması + 0.1).

BULGULAR

Bu çalışmamızda viral hepatit tanısı konmuş 220 hasta ile sağlıklı görünen 140 kişinin serumlarında HBsAg pozitifliği araştırılmıştır. Viral hepatit tanısı almış hastaların HBsAg pozitifliğinin yaş gruplarına ve cinsiyetlerine göre dağılımı tablo 1'de verilmiştir.

Klinik, laboratuvar bulguları ve epidemiyolojik verilere göre viral hepatit tanısı ile incelemeye alınan 220 olgunun serumlarında HBsAg 50 olguda pozitif bulunmuş ($50/220 = \% 22.73$) ve HEV antijenemisi olarak değerlendirilmiştir. HBsAg, kadınlarda 28/112 (%27.45), erkeklerde 22/118 (% 18.64) oranlarında pozitif bulunmuştur. HBsAg pozitif olgulardan 41'nin 21–40 yaş diliminde yer aldığı gözlenmiştir.

Bu bulguları değerlendirmek üzere sağlıklı görünen 140 olgunun serumlarında HBsAg araştırılmış ve kontrol grubu bulguları olarak not edilmiştir (Tablo 2).

TABLO-1: Viral Hepatitli Olgularda HBsAg Pozitifliği

Yaş Grupları	HBsAg				Toplam
	Kadın Pozitif	Negatif	Erkek Pozitif	Negatif	
5 - 10	-	-	1	-	1
11 - 20	3	4	3	10	20
21 - 30	12	28	9	28	77
31 - 40	13	32	7	36	88
41 - 50	-	6	2	14	22
51 - 60	-	4	-	8	12
Toplam	28	74	22	96	220

TABLO-2: Sağlıklı Kontrol Grubunda HBsAg Pozitifliği

Yaş Grupları	HBsAg				Toplam
	Kadın Pozitif	Negatif	Erkek Pozitif	Negatif	
5 - 10	-	7	-	5	12
11 - 20	2	11	-	10	23
21 - 30	3	12	3	17	35
31 - 40	2	26	1	26	55
41 - 50	-	2	-	7	9
51 - 60	-	2	-	4	6
Toplam	7	60	4	69	140

Tablo 2'deki bulgulara göre kontrol grubunu oluşturan sağlıklı kişilerdeki HBsAg pozitiflik oranı 11/140 (% 7.85) şeklinde bulunmuştur. Kontrol grubundaki kadınlarda, HBsAg pozitiflik oranı % 10.45 (7/67) olarak ve erkeklerde HBsAg pozitiflik oranı % 5.48 (4/69) olarak saptanmıştır.

Bulgularımızın istatistiksel analizinde, hasta grubu ile kontrol grubu arasında HBsAg pozitifliği yönünden anlamlı farklılık gözlenmiştir ($P < 0.001$).

TARTIŞMA

Hepatit B virus infeksiyonlarının günümüzde, infeksiyon hastalıkları arasında önemli bir yeri bulunmaktadır. Bu olguda HBV'nin bulaş yollarının çok fazla ve bulaşın çok kolay olması birinci derecede etkili olarak görülmektedir.

Blumberg ve ark. (12) Avustralya antijenini (Au—Ag) bulmalarından ve Prince'nin (13) SH antijenini göstermesinden bu yana çeşitli ülkelerde yapılan araştırmalar sonucunda, dünyada yaklaşık 250 milyon insanın HBV taşıyıcısı olduğu ve dünya nüfusunun yaklaşık % 5'inin HBV ile infekte durumda bulunduğu söy edilmektedir (6). HBsAg taşıyıcılığının gelişmemiş ülkelere, gelişmiş ülkelere oranla daha yüksek olduğu belirtilmektedir (7). Bu olguda HBV ve HBsAg'nin çok değişik kaynaklarda bulunabilmesi ve virusun çok çeşitli bulaş yollarına sahip olması etkili olmaktadır. Hepatit B virus, çoğunlukla kanda, daha az sıklıkla tükürük, süt, BOS, kordon kanı, semen, vaginal salgı ve menstrüel kanda bulunabilmektedir (14, 15). HBsAg taşıyıcıları, HBV bulaş kaynağını oluşturduklarından, epidemiyolojik olarak önem taşımaktadır (16). Hepatit B, başlıca, parenteral, cinsel ilişki, ve perinatal yollardan bulaşmaktadır (4, 14, 15, 17, 18). Endemik toplumlarda özellikle çocukluk çağıında olmak üzere horizontal bulaşında önemli olduğu bildirilmiştir (14, 19).

Çeşitli araştırmalarda da ülkemizde hepatitis B portörlüğünün arttığı bildirilmektedir. Kılıçtırgay ve ark. (20) 1135 askerde HBsAg pozitiflik oranını % 1.7 olarak bildirmişlerdir. İzmir'de çeşitli yaş gruplarında yapılan benzer bir çalışmada da HBsAg pozitifliğinin % 5.1 ile % 12.8 arasında olduğunu belirtmişlerdir (21, 22). Bilgehan ve ark. (21) çalıştıkları 1321 serumda, HBsAg taşıyıcılığını % 9.22 olarak açıklamışlardır. Badur ve ark. (23), 500 sağlıklı kişinin serumlarında ELISA ile yaptıkları HBsAg araştırmasında % 5.1'lik pozitiflik saptamışlardır. Haspolat ve ark. (16) % 10.6 oranında HBsAg pozitifliği, Ersöz (24) % 5.6 HBsAg pozitifliği sonuçlarını bildirmişlerdir.

Gocke ve Kavey (25), HBsAg görülme oranının viral hepatitin haftalarıyla ilgisi üzerinde durmuşlar, klinik, laboratuvar ve epidemiyolojik bulgulara göre viral hepatit kabul edilen 48 olgunun serumunu incelemişler ve HBsAg pozitif olgularda, antijen tespit edilemeyinceye kadar 1'er haftalık aralarla kan alıp HBsAg aramışlardır. İnfeksiyöz hepatitli hastalarda, hastalığın 1—3. haftasında baş vuran 33 hastadan 10'unda HBsAg pozitifliği bulunmuş, 4—5 hafta sonra baş vuran 8 olguda ise HBsAg saptanamamıştır (25).

Çağlar ve ark. (26), infeksiyöz hepatit de HBsAg görülme oranının ilk haftalarda yüksek olduğunu belirtmiş ve ilk haftada incelediği 10 olgudan, 6'sında HBsAg'nini pozitif bulmuştur. Bu araştırmacı, infeksiyöz hepatitin 1.ci haftasında % 60, 2.ci haftasında % 25 ve 3.cü haftasında % 15 oranında, HBsAg'nini pozitif bulmuşlardır.

Gültan ve ark. (27), A.Ü.T.F. Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde 1984–1987 yılları arasındaki 4 yıl içinde 810 viral hepatit olgusunu incelemiş, bunlardan 452'sinde HBsAg araştırmıştır. 312 vakada (% 69) HBsAg pozitif, 140'ında (% 31) HBsAg negatif olarak saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda, viral hepatit tanısı almış 220 hasta ile sağlıklı görünen 140 kişinin serumlarında HBsAg pozitifliği araştırılmıştır. Viral hepatit tanısı konmuş 220 olgunun serumlarından 50'sinde HBsAg pozitif bulunmuştur (50/220 = % 22.73). HBsAg pozitif 50 olgunun 28'i kadınlardan (% 27.45) ve 22'si erkeklerden (% 18.64) oluşmuştur. HBsAg pozitif olgulardan 41'nin 21–40 yaş diliminde yer aldığı gözlenmiştir. Kontrol grubunu oluşturan 140 sağlıklı kişide HBsAg pozitifliği, 11 kişide gözlenmiş ve % 7.85 oranında pozitiflik bulunmuştur (11/140).

Bulgularımızın istatistiksel analizinde hasta grubu ile kontrol grubu arasında HBsAg pozitifliği yönünden anlamlı farklılık gözlenmiştir ($P < 0.001$). Bu çalışmada, kontrol grubu olarak kullandığımız 140 sağlıklı kişide, HBsAg pozitifliği (% 7.85), ülkemizde bu konuda yapılan araştırmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Bu çalışmamızda viral hepatit tanısı konmuş hastalardaki HBsAg pozitiflik oranı ile sağlıklı kişilerdeki HBsAg pozitiflik oranları gözden geçirilmiş ve viral hepatitlerin % 25 dolaylarında hepatitis B infeksiyonu şeklinde geliştiği gözlenerek, viral hepatitlerin toplum sağlığı açısından önemi üzerinde durulmuştur. Bu bulgularımız viral hepatit ön tanısı alan hastalarda HBV'nin öncelikli konumda bulunduğu ve akut viral hepatitli olgularda Hepatit B virus markerlerinin diğerlerinden önce araştırılması gereğine işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Bozkaya E.: Diğer hepatotrop viruslar. *Klinik Derg.*, 1:29–32, 1988.
- 2- Çetin ET.: Akut viral hepatitin virolojisi. *Klinik Derg.*, 1:6–9, 1988.
- 3- Kiernan WT, Rampogal N: Viral hepatitis: Progress and Problems., *N.Am.Clin.Med.*, 63: 611–618, 1979.
- 4- Mc Collum RW, Nierderman JG, Evans AS, Giles JP: Virus in viral hepatitis., *Lancet*, 2: 778–779, 1969.
- 5- Yalçın S.: Akut viral hepatitin tarihçesi. *Klinik Derg.* 1:5–5, 1988.
- 6- WHO Report: Progress in the control of viral hepatitis., *Bull. WHO*, 88: 621–628, 1988.
- 7- Krugman S, Katz LS, Gershan AA, Wilfert C: In infection diseases of children, eds: Berger K, et all., 8 th ed., The Mosbycomp. St. Louis, 1985 pp. 103–138.
- 8- Hoofnagle JH, Shaffer DF: Serologic markers of hepatitis B virus infection. *Sem. Liv. Dis.*, 6: 1–8, 1986.

- 9- Joseph ML,: Taxonomy of virusus (In Manual of Clinical Microbiology, Eds: Balows A, et all., ASM, Washington 5 th ed, 1991, pp: 811-817.
- 10- Robinson WS,: Hepatitis B virus and Delta' agent, (In Principles and practice of infetious disease. Eds: Mandel GL, et all. J Wiley MED PUBL. Newyork, 1985, pp: 1902-1923.
- 11- Wellcome Diagnostic: Wellcozyme HBsAg VK 20 / 21 (Enhanced enzyme immunoassey for the detection for Hepatitis B surface Antigen) Dartford-ENGLAND, DA 15 AH, Test prokpektüsü s: 1-12.
- 12- Blumberg BS, Gerstley, Hungeford OA: Australia antigens in Down Syndrome leukemia and hepatitis.. Ann. İnt. Med., 66: 924-929, 1967.
- 13- Prince AM: Relation of Australia and SH antigen. Lancet, 2:462-463, 1968.
- 14- Çetin ET: Viral hepatit B de aktif bağışıklama. Klimik Derg. 1:47-51, 1988.
- 15- Advanced in viral hepatitis. Rep. WHO Exp. Comm. On viral hepatitis Techn. Rep. Series 602, WHO GENOVA, 1977.
- 16- Haspolat K, Çalıştan Ü, Yavuz H., Odabaşı D: HBsAg taşıyıcılığı ve taşıyıcılar üzerinde levamizolün etkisi, Selçuk Ü.T.F. Derg., 5:110-113, 1989.
- 17- Çelik G: Akut viral hepatit etkenlerinden Hepatit A ve hepatit B virüsü, Klimik Derg. 1:10-19, 1988.
- 18- Chiaudhuary RK: Perinatal transmission of hepatitis B virus, Can. Med. Assoc. J., 128: 664-666, 1983.
- 19- Davis LG, Weber DJ, Lemon SM: Horizontal transmission of hepatitis B virus. Lancet, 1:889-893, 1989.
- 20- Kılıçturgay K, Tezok F., Antürk S., Toppares : Akut viral hepatitis vakalarında ve sağlam populusyonda Avustralya antijeninin araştırılması. Mikrobiyoloji Bült. 6: 397, 1972.
- 21- Bilgehan H., Bilgiç A.: İki ayrı serolojik yöntem ile HBsAg araştırılması. Mikrob. Bült. 11:365, 1977.
- 22- Payzın S: HBV virus epidemiyolojisi, "viral hepatitis tip B". Ed. Bilgiç A. Mikrobiyoloji Derneği yayını, İzmir, 1983, s:14.
- 23- Badur S, Çetin ET, Töreci K: Relative occurance of hepatitis A, B and Non- A and Non B infectious among viral hepatitis cases in İstanbul International congress for Infectious Diseases, April 20-24, 1985. Caire - Egypt, Abstract book, p: 5.
- 24- Ersöz B: Kan merkezimiz donör kanlarında HBsAg insidansı, Uzmanlık tezi., Şişli Eftal Hastanesi, İstanbul, s: 37, 1986.
- 25- Gocke DJ, Kavey NB: Hepatitis antifen. Lancet, 1: 1055, 1969.
- 26- Çağlar K: Kliniğimizde yatan viral hepatitli vakaların Au-SH antijeni yönünden araştırılması, Mikrobiyol. Bült., 5: 132, 1971.
- 27- Gültan K: Viral hepatitler. A.Ü.T. Fak. Mec., 41: 183, 1988.

AEROMONAS'LAR: GIDA KAYNAKLI YENİ PATOJENLER

S.Aykut AYTAÇ*

Z.Yeşim ÖZBAŞ**

ÖZET

Aeromonas'lar yeni, olası enteropatojenler olarak oldukça dikkati çekmektedirler. Aeromonaslar yaygın olup, deniz suyu, içme suları da dahil olmak üzere tatlı sulardan, balık, kabuklu deniz hayvanlarından, çiğ et, çiğ süt ve sebzelerden izole edilmişlerdir. Bağırsak enfeksiyonlarındaki şüpheli rolleri nedeniyle, gıdalarda Aeromonas varlığına olan ilgi artmıştır. Buna ek olarak, balıklarda oda sıcaklığında ve tavuklarda 2-13° C'lerde aktif bozucu olarak bilinmeleri ve ekzoenzimleri taşımaları nedeniyle gıdalarda istenmemektedirler.

AEROMONAS: FOODBORNE NEW PATHOGENS

SUMMARY

The Aeromonads have attracted much attention as possible new enteropathogens. Aeromonads are widespread and have been isolated from seawater, fresh water including drinking water, fish and shellfish, raw milk and vegetables. Because of the suspected role in gastroenteritis, the presence of Aeromonas in foods has raised some concern. Moreover, Aeromonas spp. are unwanted in food because they possess exoenzymes and known as active spoilers of fish at ambient temperatures and chicken at temperature 2 → 13°C.

GİRİŞ

Gıda maddelerinin 5 °C'deki sıcaklıklarda ve buzdolabında saklanması ile patojen mikroorganizmaların gelişmelerinin büyük ölçüde önlendiği düşünülmüştür. Ancak gıda zehirlenmeleri 1980'lerden beri ciddi bir şekilde artmaya devam etmiş, Salmonella, Campylobacter jejuni ve Clostridium botulinum ile birlikte Aeromonas

* Yrd.Doç.Dr., Hacettepe Üniversitesi, Müh.Fak., Gıda Müh. Bölümü.

** Dr., Hacettepe Üniversitesi, Müh.Fak., Gıda Müh.Bölümü. Ankara, TÜRKİYE

hydrophila, Yersinia enterocolitica ve Listeria monocytogenes gibi bakteriler de önemli gıda zehirlenmelerine neden olarak gösterilmeye başlanmışlardır (1).

Son 15 yıl içerisinde gastroenteritis olaylarının incelenmesi ve tanımlanması yolunda yapılan çalışmalar diyare tipi hastalıkların nedenleri ve etkenlerinin saptanmasını kolaylaştırmıştır. Bunun sonucunda da gıda zehirlenmesine neden olduğu saptanmış bakteri türlerinin sayısında bir artış olmuş ve bu bakteriler arasında C. jejuni, enteropatojenik Escherichia coli, Y. enterocolitica, Vibrio parahaemolyticus, Bacillus cereus, L. monocytogenes ve A. hydrophila'da dahil olmuştur (2).

Bunlardan önemli bir yeri olan Aeromonas'lar psikrotrofik patojen mikroorganizmalar olup gıdalarda 5 ° C'de ve diğer rekabetçi mikroorganizmaların da bulunduğu ortamlarda gelişebilmektedirler (3). Ayrıca bu bakterilerin klorlanmış şehir şebeke sularından sıklıkla izole edilmesi, göl ve kaynak sularında bulunabilmesi önemlerini daha da arttırmıştır (3).

TAKSONOMİ

Bergey's Manuel'in 8. baskısında Aeromonas 3 türe ayrılmaktadır. Bunlar A. hydrophila, A. punctata ve A. salmonicida'dır. Ancak Popoff, son Bergey's Manuel baskısında bu bakteriyi Gram negatif, çubuk şeklinde, hareketsiz veya tek polar flagellum ile hareketli, fakültatif anaerobik, nitratı nitrite indirgeyen, oksidaz pozitif, katalaz pozitif, vibriostatik ajan O/129'a dirençli ve G + C mol'ü % 57-63 olarak tanımlamıştır. Ayrıca biyokimyasal özellikleri temel alınarak A. hydrophila, A. caviae, A. sobria ve psikrofilik A. salmonicida olmak üzere 4 Aeromonas türü tanımlamıştır (4). A. salmonicida diğer Aeromonas türlerinden hareketsiz olması ve Nutrient Broth'da 37 ° C'de gelişmemesiyle ayrılmaktadır. Buna karşılık hareketli Aeromonas'lar genellikle nişastayı hidrolize edebilmekte, lesitinaz, fosfataz, ADH hidrolizleri pozitif olarak bildirilmekte, sodyum klorür içermeyen nutrient broth'da gelişebilmekte ve trehaloz, fruktoz, galaktoz ve dekstrini fermente edebilmektedirler (2).

Carnahan ve arkadaşları, Aeromonas taksonomilerinin sürekli değiştiğini belirtmişlerdir. Son beş yıldır yürütülen taksonomik çalışmalar sonucunda Aeromonas'lar DNA hibrid gruplarına (genotip) ve fenotiplerine göre sınıflandırılmaya başlanmışlardır ve şu anda en az 7 taxo oluşturulduğu bildirilmektedir (5).

Yapılan son çalışmalara göre Aeromonas'ların ayrı bir familya olarak sınıflandırılması görüşü üzerinde durulmaktadır. Bu konuda Colwell ve arkadaşları, Aeromonas türlerinin farklı bir rRNA kolunu oluşturduklarını ve bundan dolayı da ayrı bir familya olarak (Aeromonadaceae) incelenmeleri gerektiğini belirtmişlerdir (6). Araştırmacılara göre ribozomal RNA-DNA hibridizasyonuna ve 5s ribozomal RNA diziliminden elde edilen genetik bilgilere bağlı olarak Aeromonas'ların Aeromonadaceae olarak ayrı bir familya şeklinde sınıflandırılmaları gerekmektedir.

Aeromonas cinsi bakteriler içerisinde biyokimyasal olarak tanımlanması en zor olan en az 13 DNA hibridizasyon grubu bulunduğu bildirilmektedir. Popoff ve arkadaşları, *A. hydrophila*, *A. caviae* ve *A. sobria* olmak üzere üç hareketli mezofilik Aeromonas tanımlamışlar ve aralarındaki farkları ortaya koymuşlardır (7). Bu türler bazı biyokimyasal karakteristikleri açısından net olarak birbirlerinden ayrılabilirler. Popoff ve arkadaşlarının çalışmasından bu yana *A. media*, *A. eucrenophila*, *A. schubertii*, *A. veronii*, *A. jandaei*, *A. trota*, *A. enteropelogenes* ve *A. ichthiosmia* gibi, genotipik özellikleri tanımlanmış türlerde ortaya çıkmıştır. DNA ilişkileri ile ilgili çalışmalar sonucunda bazı fenotipik türlerin içerisinde en az iki ve üç farklı hibridizasyon grubu olduğu ortaya konmuştur (8). Ancak Zywno ve arkadaşları, DNA hibridizasyon gurubu sayısının 14 olduğunu ve bu sayının daha da artabileceğini belirtmişlerdir (4).

Aeromonas'ların genotip ve fenotipleri ile DNA grupları Tablo 1'de, fenotip ve genotiplerin bazı biyokimyasal özellikleri ise Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. *Aeromonas* 'ların DNA grupları, genotip ve fenotipleri

DNA Grubu	GENOTİP	FENOTİP	İNSANDAN İZOLASYONU
1	<i>A. hydrophila</i>	<i>A. hydrophila</i>	+
2	İsimsiz	<i>A. hydrophila</i>	+
3	<i>A. salmonicida</i>	<i>A. hydrophila</i>	+
4	<i>A. caviae</i>	<i>A. caviae</i>	+
5	<i>A. media</i>	<i>A. caviae</i>	+
6	<i>A. eucrenophila</i>	<i>A. caviae</i>	-
7	<i>A. sobria</i>	<i>A. sobria</i>	-
8/10	<i>A. veronii</i>	<i>A. sobria</i>	+
9	<i>A. jandaei</i>	<i>A. sobria</i>	+
10/8	<i>A. veronii</i>	<i>A. veronii</i>	+
11	İsimsiz	<i>A. veronii</i>	+
12	<i>A. schubertii</i>	<i>A. schubertii</i>	+
13	<i>A. tota</i>	<i>A. sobria</i>	+

Tablo 2. *Aeromonas* fenotip ve genotiplerinin bazı biyokimyasal özellikleri

Test	<i>A. hydrophila</i>	<i>A. caviae</i>	<i>A. veronii</i>		<i>A. schubertii</i>	<i>A. jandaei</i>	<i>A. trota</i>
			<i>Biotype sobria</i>	<i>Biotype veronii</i>			
Indol	+	+	+	+	-	+	+
LDC	+	-	+	+	+	+	+
ODC	-	-	-	+	-	-	-
Eskulin	+	+	-	+	-	-	-
H ₂ S	+	-	+	+	Veri yok	+	+
Glukoz (gaz)	+	-	+	+	-	+	+
Sukroz	+	+	+	+	+	-	-
Sallisin	+	+	-	+	-	-	-
Arabinoz	+	+	-	-	-	-	-
Mannitol	+	+	+	+	-	+	+
Voges-	+	-	+	+	+	+	-
Proskauer							
KCN	+	+	-	+	-	-	Veri yok
Elastaz	+	-	-	-	-	-	-
Sephalotin (30 µg)	R	R	S	S	S	R	R

LDC : Lizin dekarboksilaz, ODC : Ornitin dekarboksilaz, * : Yönteme göre değişken, R : Dirençli, S : Duyarlı

EKOLOJİ VE AEROMONAS ENFEKSİYONLARI İLE İLİŞKİLİ GIDALAR

Aeromonas'lar fırsatçı patojen bakteriler olup, gastrointestinal hastalıklara neden olmaksızın insan ve hayvanların sindirim sistemlerinde bulunabilmektedirler. Aeromonas'ların insan dışkısından izolasyon oranının en fazla Asya, Güney Amerika ve Avustralya'da, en az ise Amerika ve Avrupa'da olduğu, bunun yanısıra seyahat diyareleri sonucunda, özellikle gelişmemiş ülkelerin insanlarından ve kıs- men de çocuklardan sıklıkla izole edilebildiği belirtilmektedir (9).

A.hydrophila'nın hastalarda immünolojik olarak nedeni saptanamayan enterik patojen olarak rol oynadıklarına ilişkin görüş ağırlık kazanmaktadır. Gastroenterit- isli hastaların dışkılarının incelenmesi sonucu Aeromonas'ların da önemli enterik patojen bakteriler olduklarına karar verilmiştir. Yapılan incelemeler sonucunda, A.hydrophila'nın da Salmonella, C.jejuni gibi önemli enterik patojenlerle hemen aynı oranda bulunduğu saptanmıştır (2).

Alwegg ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada 138 adet klinik ve çevreden izole edilmiş Aeromonas türünü incelemişlerdir (10). Analizler sonucunda üç büyük fenon grubu olduğunu saptamışlardır. Bu gruplar A.hydrophila, A.caviae ve A. sobria olarak bildirilmiş olup, grupların herbirinin birden fazla genotip içerdiği belirtilmiş ve DNA ilişkilerine göre sınıflandırılmışlardır.

Aeromonas cinsi bakteriler önceleri balık patojeni olarak bilinmekteyken, 1970'lerden sonra A.hydrophila ve A.sobria insan patojeni bakteriler olarak belir- tilmeye başlanmışlardır (2).

1982 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde çiğ olarak tüketilen istiridyelerin tüketimi sonucunda 472 gastroenteritis olayı meydana gelmiş, hastalarda 24-48 saat sonunda bulantı, kusma, diyare ve mide krampları görülmüştür. İstiridyelerde Salmonella ve V.parahaemolyticus aranmış, sadece düşük patojeniteli V.paraha- emolyticus saptanabilirken Salmonella görülmemiştir. Ayrıca toksin belirleneme- miş ve bu istiridyeler - 72 °C'de depolanmışlardır. Yaklaşık bir sene sonra Florida bölgesinde istiridyeye kaynaklı hastalıklar meydana gelince tekrar araştırmalar yapıl- maya başlanmış ve hem istiridyelerde ve hem de hasta dışkılarında A.hydrophila saptanmıştır. Her iki olayda da benzerlik görüldüğünden dondurulmuş olarak bulunan ve yaklaşık onsekiz aydır muhafaza edilen istiridyeler incelenmiş ve bun- lardan da A.hydrophila izole edilmiştir (11).

A.hydrophila'nın hem klorlanmış hem de klorlanmamış sulara bulunabilmesi ve buzdolabı sıcaklığında gelişebilme özelliğinin saptanması sonucunda gıdalarda sıklıkla aranmaya ve izole edilmeye başlanmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda Aeromonas'ların balık, çeşitli deniz ürünleri, tavuk, kırmızı et, sebze, çiğ süt ve dondurma gibi bazı gıdalardan izole edildiği bildirilmiştir(12-14). Nishikawa ve Kishi, Aeromonas'ların genellikle su kaynaklı olmaları ve insan dışkısından daha çok izole edilmelerine rağmen, aynı zamanda nehir ve kaynak sularında bir artış saptanmadığını bildirmişlerdir (15). Aynı araştırmacıların yaptıkları araştırma

sonucunda, et ürünlerinin balıklara göre daha önemli bir bulaş kaynağı olabileceği belirtilmiştir. *A.caviae*'nin ise daha çok çiğ olarak tüketilen sebzelerden izole edilen bir *Aeromonas* türü olduğu açıklanmıştır. Çalışmada, izole edilen *Aeromonas* türlerinin su kaynaklı olmasından çok gıda kaynaklı oldukları ve izolatların % 70' nin et ürünlerinden izole edildiği belirtilmiştir.

Berrang ve arkadaşları, belli sayıda *A.hydrophila* ile inoküle edilmiş kuşkonmaz broccoli ve karnıbahar sebzelerini kontrollü atmosferde 15 °C'de 10 gün ve 4 °C'de 21 gün süreyle depolamışlardır (13). Depolama süresi sonunda kontrollü atmosferin bakteri popülasyonunu önemli bir şekilde etkilemediğini belirtmişlerdir.

Soğukta depolama sırasında gelişmenin, hayvansal kaynaklı gıdalara göre bitkisel gıdalarda daha az olduğu belirtilmektedir. Bunun, sebzelerdeki besin ögeleri, pH, rekabetçi flora veya *A.hydrophila*'nın sebzelerde iyi gelişememesi gibi nedenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (3). Yapılan çalışmalar çeşitli katkıları içeren ve 5 °C'de farklı koşullarda tutulan aşılansız domuz etlerinde bu bakterinin gelişebildiğini göstermiştir (16, 17). Gram ve arkadaşları, *A.hydrophila*'nın 5 °C'de tutulan balıklarda da önemli bir bozulma ajanı olduğunu belirtmişlerdir (17).

Dondurularak kurutulmuş yağsız sütteki *A.hydrophila* izolatlarının % 20'sinin canlılığını koruyabildiği görülmüştür (3).

Okrend ve arkadaşları, tavuk, sığır eti ve domuz sosislerinde yaptıkları çalışmada, iki domuz eti dışında tüm incelenen örneklerde 4.44×10^3 /g oranına kadar ulaşan sayılarda *Aeromonas* izole ettiklerini bildirmişlerdir (18).

Hunter ve Burge, inceledikleri 64 dondurma örneğinin % 4-7'sinde *A. caviae* bulunduğunu belirtmişlerdir (19).

A.hydrophila'nın sığır, domuz, kümes hayvanları, balık gibi çeşitli hayvanlardan da izole edilebileceği çeşitli kaynaklarda belirtilmektedir (16, 20).

PATOJENİTE

A.hydrophila, *A.sobria* ve *A.caviae*, çeşitli yara enfeksiyonları, göz enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, menenjit, septisemi, endokardit, pnemoni ve osteomyelit gibi bağırsak dışı hastalıklara neden olabildiğinden patojen kabul edilmekte ve gastrointestinal belirtilerle de ilgili olabilmektedirler (9, 21).

Bağışıklık sistemini bozması nedeniyle, bağırsak dışı *Aeromonas* enfeksiyonlarına bağlı ölüm oranının % 60'ı geçebildiği belirtilmektedir (21). Salgın enfeksiyonlarda ise enfeksiyon yolunun, kontamine gıdanın tüketiminin ardından gastrointestinal sistem ile olduğu düşünülmektedir.

Aeromonas türleri çok sayıda biyolojik aktif hücre dışı maddeler oluşturabilmektedirler. Hemoliziner ve enterotoksinler bunlara örnek olarak gösterilebilir (22, 23). Ayrıca bazı türlerin invaziv özellikde gösterebildiği ve muhtemelen diyare ile ilgili olarak hemagglutinin oluşturduğu da bildirilmektedir (24, 25).

Ligated ileal loop (tavşan), hayvan yedirme, damar geçirgenliği ve hücre kültürü toksisitesi gibi bazı özel enterotoksijenite testleri sonucunda *A. hydrophila* ve *A. sobria*'nın bir veya daha fazla enterotoksin oluşturabildiklerini göstermiştir (12).

Watson ve arkadaşları, izole ettikleri 69 dışkı kökenli *Aeromonas* türünden 18 tanesinin HEp-2 hücrelerine etkili olduklarını belirtmişlerdir (26). Bu türlerden 16 tanesi *A. sobria*, 2 tanesi ise *A. hydrophila* olarak saptanmıştır. 18 invaziv türün 13 tanesinin enterotoksin de oluşturduğu belirlenmiştir. Bu bulgular sonucunda *Aeromonas*'ların *E. coli* ve diğer enteroinvaziv patojenlerin aksine çeşitli kompleks yollarla virulans faktörlerini biraraya getirebileceğini göstermektedir.

VİRULANSLIK FAKTÖRLERİ

1. Alfa-Hemolizin

Enfeksiyon patojenesinde muhtemelen çok az bir önemi olduğu bildirilmektedir. α -hemoliz eritrositlerin lize olmasına neden olmaktadır. Protein yapısında olup (mol ağırlığı 65.000), ısıya dayanıksız (56°C , 10 dakika) ve proteolitik enzimlerle inaktive olabilmektedir. Çeşitli hücrelerde geri dönüşümlü sitotoksik değişikliklere neden olduğu bildirilmektedir (10).

2. Beta-Hemolizin

Bir çok canlıda sitotoksik etki yapan *Aeromonas* β -hemolizini ilk kez Bernheimer ve Aviged isimli araştırmacılar tarafından saflaştırılmış, tanımlanmış ve "aerolizin" olarak adlandırılmıştır (10). Bu ayrıca Asaotoksin olarak da bilinmektedir. β -hemolizin ısıya dirençli olmayıp (56°C , 10 dakika), fareler için öldürücü olarak bildirilmektedir (LD_{50} : 0.4 μg iv). Ancak tavşanların intestinal loop ve adrenal Y1 hücre testlerinde enterotoksijenik bulunmamıştır. β -hemolizin sitotoksik enterotoksin olarak düşünülmektedir. Farklı gruplar tarafından farklı mol ağırlıklarında birden fazla β -hemolizin oluşturulduğu da ileri sürülmektedir (10).

3. Sitotonik Enterotoksin

Hücre dışı salgılanan, ısıya dayanıksız (60°C , 2 dakika), mol ağırlığı 15.000 olan sitotonik enterotoksinin varlığı ilk kez Ljungh ve arkadaşları tarafından ortaya konulmuştur (10). Tavşan ve ratlarda mukozal zarara neden olmaksızın intestinal sıvı sekresyonuna neden olmaktadır. Biyolojik aktivite olarak kolera toksini (CT) veya *E. coli*'nin ısıya dirençli toksinine (LT) benzemekle birlikte, nötralizasyon testleri, *Aeromonas* enterotoksini, CT veya LT arasında immünolojik ilişkiyi açıklamada yetersiz olmuştur. Bu ise sitotoksin/hemolizinden farklı olduğunu göstermektedir. Ancak bu toksin *Aeromonas* toksininin tespitinde kullanılan hayvan yedirme testine pozitif reaksiyon vermiştir (10).

4. Diğer Virulanslık Faktörleri

Diğer bakterilerde de virulanslık faktörleri olarak kabul edilen bazı faktörler *Aeromonas* cinslerinde de tespit edilmiştir. *Vibrio cholerae*, *E.coli* veya *Shigella* türleri gibi diğer enteropatojenik türlerde olduğu gibi gastrointestinal sistemin epitel hücrelerini tutabilen eriyebilir hemagglutini de içeren birkaç farklı hemagglutinasyon mekanizması tespit edilmiştir. Bazı türlerde HEp-2 hücreleri yöntemi kullanılarak invaziv özellikleri gösterilmiştir (10).

Sitotoksin oluşumu ile pozitif lizin dekarboksilaz veya pozitif Voges-Proskauer testi arasında bir korelasyon bulunmuştur (10).

Sitotoksin, enterotoksin, invazivite ve adhesinler özellikle *A.hydrophila* ve *A.caviae*'nin patojenitesinden tam olarak sorumlu faktörler olarak kabul edilmektedirler. Ancak klinik olaylarda bu virulanslık faktörlerine genellikle rastlanmamaktadır. Bu durumda başka faktörlerinde hastalıkta rol oynadığı (özellikle hasta ile ilgili özellikler; yaş, cinsiyet vb.) ve bunun tam olarak açıklık kazanamadığı bildirilmektedir (10).

Enterotoksin oluşturan türlerin; Voges-Proskauer (+), arabinoz (-), lizin dekarboksilaz (+) oldukları, 43 ° C'de üreyebildikleri ve büyük miktarlarda hemolizin oluşturdıkları de (titre > 128) belirtilmiştir (12). Ayrıca araştırmacılar yaptıkları çalışmada *A.sobria*'nın *A.hydrophila*'ya göre daha enterotoksijenik olduğunu da bildirmişlerdir. Hemolizin titresi ve 43 ° C'de üreyebilme ile enterotoksijenite arasında korelasyon bulunduğu da ifade edilmektedir. Çalışmada üzerlerinde çalışılan *Aeromonas*'ların % 84'nün 5 ± 2 ° C'de çok iyi gelişebildikleri ve bu grup içerisinde enterotoksijenik türlerinde bulunduğu saptanmıştır. Buna karşılık insan kaynaklı türlerin ise belirtilen sıcaklıklarda iyi gelişemedikleri bildirilmiştir.

Callister ve Agger, Okrend ve arkadaşları, elde ettikleri izolatların özellikle sitotoksin (Y1 adrenal hücrelerine) ve hemolizin oluşumu gibi virulanslık faktörleri ile ilgili çalışmalar yapmışlardır (27, 18). Araştırmacılar izolatların sitotoksin reaksiyonlarının % 100'ü ve % 92'sini pozitif olarak saptamışlardır. Tüm gıda izolatlarının B-hemoliz oluşturdıkları belirtilmiştir. Okrend ve arkadaşları, sitotoksik izolatların (çiğ et ve kümes hayvanlarından izole edilmiş) % 93'nün, Callister ve Agger ise % 90'nın hemolizin oluşturduğunu bildirmişlerdir (18, 27). Sonuç olarak şimdiye kadar tüm gıda izolatlarının hem sitotoksin hemde hemolizin oluşturdıkları belirtilmiştir. Ancak hemolizin önemli bir virulanslık faktörü olarak kabul edilmekle birlikte, sitotoksinin virulanslıkla ilgili olmadığı belirtilmektedir. Çalışmada 42 gıda izolatından 37'si seruma dirençli olarak bulunduğu halde klinik izolatlardan 8 tanesinden 5'inin duyarlı olduğu ifade edilmiştir.

Aeromonas'ların iki tip gastroenteritise neden olduğu saptanmıştır. Bunlardan birincisi olan kolera tipinde; diyare ve hafif ateş görüldüğü, ikincisi olan dizanteri tipinin ise; kanlı ve mukus ishalle seyrettiği bildirilmektedir.

5. Enterotoksinler

Kaynaklarda iki farklı *A.hydrophila* enterotoksini olduğu bildirilmektedir (28). Bunlar; sitotonik (kolera benzeri) enterotoksin ve sitolitik (sitotoksik) enterotoksin olarak geçmektedirler. *Aeromonas*'ların neden oldukları diyare tipinin *E.coli*'nin neden olduğu diyareye göre farklı olduğu ileri sürülmektedir (28). *Aeromonas*'ların neden oldukları diyare; enterotoksijenik türlerin oluşturdukları diyare ve enteroinvaziv türlerin oluşturdukları diyare olarak ikiye ayrılabilir. İkinci tipin, hastalarda alt karın bölgesi kramplarına, düşük ateşe ve dışkıda lökositlere neden olduğu bildirilmiştir. Bu tip diyarenin, enteroinvaziv *E. coli*'nin neden olduğu enfeksiyona benzer bir tablo oluşturduğu ileri sürülmektedir (28).

KONTROL

Aeromonas'ların pH 6'nın altındaki pH değerlerine karşı duyarlı oldukları bilindiğinden, doğal, asidik veya asitlendirilmiş gıdalar veya karbonatlı kaynak sularında problem yaratmalarının mümkün olmadığı bildirilmektedir (21).

Bunun yanısıra, karbondioksitin *Aeromonas*'lar üzerinde özel bir inhibitör etkiye sahip olduğu belirtilmektedir (21). Karbondioksitin 30°C'de lag döneminde uzamaya neden olduğu, 5°C'de ise sayıda azalmaya yol açtığı saptanmıştır. Bunun aksine azotun 5°C'de hasara uğramış ve uğramamış tüm hücrelerde üremeyi teşvik ettiği belirtilmektedir.

A.hydrophila'nın klinik izolatları 4°C'de gelişebilirken, bakterinin gıdalardan izole edilen türlerinde minimum gelişme sıcaklığının -0.1 ile 1.2°C arasında değiştiği bildirilmiştir (21). Mezofilik *Aeromonas*'ların optimum gelişme sıcaklıkları 28°C, maksimum gelişme sıcaklıkları ise; 38-41°C olarak belirtilmektedir. Soğuk ortamlardan izole edilen izolatların ise 37°C'de gelişemedikleri bulunmuştur (21). *Aeromonas*'ların ısı işlemlerle inhibisyonlarının, *Salmonella*'larınkine benzediği belirtilmektedir. Ancak ısı işlem uygulamasının incelenmesinde, elde edilen bakteri sayısı eğrisinin iki fazda olduğu görülmüştür. Bu durumun bağıl olarak ısıya dirençli bir popülasyonun varlığından kaynaklandığı sanılmakla beraber, gıda güvenliği açısından önemli henüz bilinmemektedir (21).

Aeromonas'ların 1.4-2.2 Kgy düzeyindeki iyonize ışınlamaya karşı duyarlı oldukları bildirilmiştir (3, 21). Taze gıdalarda 3 Kgy'lik ışınlama dozunun bu bakterinin inhibe edilmesi için yeterli olduğu belirtilmektedir.

Palumbo ve Buchanan, *A.hydrophila*'nın kültür ortamında sıcaklığın azalması sonucunda sodyum klorür ve pH'ya karşı olan direncinin azaldığını bildirmişlerdir (29). Farklı pH ve sodyum klorür içeren domuz etlerinde yapılan çalışmada pH'daki küçük değişikliklerin bakterinin sodyum klorüre olan toleransını büyük ölçüde etkilediğini belirtmişlerdir. Örneğin % 2 sodyum klorür ve pH 5.9'da bakteri inhibe edilebilirken, pH 6.1'de ancak % 3 sodyum klorür içeren ortamda inhibe

edilebileceği görülmüştür. Buna göre pH 6.0'nın altındaki pH derecelerinde, bakterinin duyarlı olduğu bildirilmektedir.

Yapılan çalışmalar *A. hydrophila*'nın dondurulmuş ürünlerde de bulunabileceğini göstermiştir. Bakterinin D değeri (48 °C'de) 3.5 – 6.7 dakika, Z değeri ise; 5.2 – 7.8 °C olarak bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- 1- Waites, W.M., Dodd, C.E.R., Bolton, K.J., Microbial food poisoning, *British Food J.*, 93: 1, 4–9, 1991.
- 2- Buchann, R.L., Palumbo, S.A., *Aeromonas hydrophila* and *Aeromonas sobria* as potential food poisoning species: A review, *J. Food Safety*, 7, 15–29, 1985.
- 3- Palumbo, S.A., Buchanan R.L., Factors affecting growth or survival of *Aeromonas hydrophila* in foods, *J. Food Safety*, 9, 37–51, 1988.
- 4- Zywno, S.R., Arceneaux, J.E.L., Altweg, M., Byers, B.R., Siderophore production and DNA hybridization groups of *Aeromonas* spp., *J. Clinical Microbiology*, 30, 619–622, 1992.
- 5- Carnahan, A.M., Behram, S., Joseph, S.W., Aerokey II: A flexible key for identifying clinical *Aeromonas* species, *J. Clin. Microbiol.*, 29: 12, 2843–2849, 1991.
- 6- Colwell, R.R., MacDonell, T.A. De Ley, J., Proposal of recognize the family *Aeromonadacea* fam. nov. *International J. Systematic Bacteriol.*, 36, 473–477, 1986.
- 7- Popoff, M.Y., Coynault, C., Kiredjian, M., Lemelin, M., Polynucleotide sequence relatedness among motile *Aeromonas* species, *Current Microbiol.*, 5, 109–114, 1981.
- 8- Luchini, G.M., Altwegg, M., RNA Gene restriction patterns as taxonomic tools for the genus *Aeromonas*, *Int. J. Systematic Bacteriol.*, 42:3, 384–389, 1992.
- 9- Palumbo, S.A., Steigerwalt, A.G., Altwegg–Bissig, R., Lüthy–Hottenstein, J., Brenner, D.J., Biochemical identification of *Aeromonas* genospecies isolated from humans, *J. Clinical Microbiol.*, 28: 2, 258–264, 1990.
- 10- Altwegg, M., Taxonomy and epidemiology of *Aeromonas* spp.: The value of new typing methods, ADAG Administration and Druck AG, Zurich, 1990.
- 11- Abeyta, C.Jr., Charles, A.K., Wekell, M.M., Sullivan, J.J., Stelma, G.N., Recovery of *Aeromonas hydrophila* from oysters implicated in an outbreak of foodborne illness, *J. Food Protec.* 49: 8, 643–646, 1986.
- 12- Kirov, S.M., Anderson, M.J., McMeekin, T.A., A note on *Aeromonas* spp. from chickens as possible food–borne pathogens, *J. Appl. Bacteriol.*, 68, 327–334, 1990.

- 13- Berrang, M.E., Brackett, R.E., Baichat, L.R., Growth of *Aeromonas hydrophila* on fresh vegetables stored under controlled atmosphere, *Appl. and Environ. Microbiol.*, 55: 9, 2167–2171, 1989.
- 14- Palumbo, S.A., Williams, A.C., Buchanan, R.L., Phillips, J.G., Thermal resistance of *Aeromonas hydrophila*, *J.Food Protec.* 50: 9, 761–764, 1987.
- 15- Nishikawa, Y., Kishi, T., Isolation and characterization of motile *Aeromonas* from human, food and environmental specimens. *Epidem. Infect.* 101, 213–223.
- 16- Blickstad, E. Molin, G., Carbon dioxide as a controller of the spoilage flora of pork, with special reference to temperature and sodium chloride, *J.Food Protec.*, 46, 756–763, 1983.
- 17- Gram, L., Trolle, G.Huss, H.H., Detection of specific spoilage bacteria from fish stored at low (8°C) and high (20 °C) temperatures, *Int. J. Food Microbiol.*, 4, 65–72, 1987.
- 18- Okrend, A.J.G., Bonnie, E.R., Bennet, B., Incidence and toxigenicity of *Aeromonas* species in retail poultry, beef and pork, *J.Food Protec.*, 50: 6, 509–513, 1987.
- 19- Hunter, P.R., Burge, S.H., Isolation of *Aeromonas caviae* from ice-cream, *Letters in Apply Microbiol.*, 4, 45–46, 1987.
- 20- Palumbo, S.A., Morgan, P.R., Buchanan, R.L., Influence of temperature, NaCl and pH on the growth of *Aeromonas hydrophila*, *J. Food Sci.*, 50, 1417–1421, 1985.
- 21- Varnam, A.H., Evans, M.G., *Foodborne pathogens, England*, Wolfe Pub. Ltd., 1991.
- 22- Asao, T.Y., Kinoshita, S., Kozaki, T.U., Sakaguchi, G., Purification and some properties of *Aeromonas hydrophila* hemolysin, *Infect. Immun.*, 46, 122–127, 1984.
- 23- Chopra, A.K., Hauston, C.W. Genaux, C.T., Dixon, J.D., Kurovsky, A., Evidence for production of an enterotoxin and cholera toxin cross-reactive factor by *Aeromonas hydrophila*, *J.Clin. Microbiol.*, 24, 661–664, 1986.
- 24- Lawson, M.A., Burke, V.Chang, B.J., Invasion of HEp–2 cells by faecal isolates of *Aeromonas hydrophila*, *Infect. Immun.*, 47, 680–683, 1985.
- 25- Burke, V.M., Cooper, J.R., Gracey, M., Lesmana, M., Echeverria, P., Janda, J.M., Hemagglutination patterns of *Aeromonas* spp. in relation to biotype and source, *J.Clin. Microbiol.*, 19, 39–43, 1984.
- 26- Watson, I. M., Robinson, J.O., Burke, V., Gracey, M., Invasiveness of *Aeromonas* spp. in relation to biotype, virulence factors, and clinical features, *J.Clin. Microbiol.*, 22, 48–51, 1985.
- 27- Callister, S.M., Agger, W.A., Enumeration and characterization of *Aeromonas hydrophila* and *Aeromonas caviae* isolated from grocery store produce, *Appl. Environ. Microbiol.*, 53, 249–253, 1987.

- 28- Wadström, T., Ljungh, A., Aeromonas and Plesimonas as food and water borne pathogens, Int. J.Food Microbiol., 12, 303—312, 1991.
- 29- Palumbo, S.A., A review of methods for detection of the psychrotrophic foodborne pathogens *Listeria monocytogenes* and *Aeromonas hydrophila* J.Food Safety, 11, 105—122, 1991.

TÜRKİYE'DE SITMA EPİDEMİYOLOJİSİ VE ERADİKASYON ÇALIŞMALARININ BAŞARISI

Altuğ BARUT*
Aziz HACİBEKTAŞOĞLU **

Ali İNAL *

Volkan ÖZGÜVEN*
F.Tekin ÖZER ***

ÖZET

Türkiye'de sıtma eradikasyonu konusunda 1970 yılına kadar çok başarılı çalışmalar yapılmış ve 1970 yılında yüzde 3'e kadar sıtma insidansı düşürülmüştür. 1975 yılına gelindiğinde ise 9828'e yükselen olgu sayısı 1977'de 115512 ile pik yapmıştır. 1978'den başlayarak tekrar eradikasyon çalışmalarına hız verilmesine rağmen 1981'de olgu sayısı 53403'e 1984'de 55020'ye ulaşmıştır. Olgu sayısının devamlı yükselmeye başlaması bu konuda eradikasyon çalışmaları için uygulanan önlemlerin gevşetilmeden aynı şekilde devam ettirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur. Bu önlemlerin tekrar uygulamaya sokulması ile 1984'den başlayarak sıtmalı olgu sayısı giderek düşmeye başlamıştır. Sayısal olarak bu durum ifade edildiğinde 1987'de 20134, 1989'da ise sıtmalı olgu sayısı 12112'ye kadar düşmüştür. 1990 yılının ekim sonuna kadar saptanan sıtmalı olgu sayısı ise 7422'dir. Türkiye'de 1957 yılında başlayan eradikasyon çalışmaları ile 17 yıllık bir süre içinde sıtmalı olgu sayısı 1263'e kadar düşürülerek önemli bir eradikasyon başarısı sağlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü Türkiye'nin de aralarında yer aldığı Tropical ve subtropical kuşakta yer alan ve sıtmanın epidemik olduğu ülkelerde yapılan eradikasyon çalışmaları ile sağlanan başarıyı değerlendirdiği çalışmasında, Türkiye'yi en başarılı 10 ülke arasında göstermiştir.

Pek çok faktörün yanı sıra eradikasyonu sürdürme aşamasında meydana gelen aksaklıklar 1977 yılında sıtma epidemisinin tekrar ortaya çıkmasına yol açmıştır. 1977'den 1990'a kadar geçen 13 yıllık süre içerisinde ise eradikasyon konusunda tam bir başarı sağlanamadığı gibi mevcut eradikasyonu sürdürme aşamasında ne gibi önlemlerin alınması gerektiği konusundaki tartışmalar hala devam etmektedir.

Oluşan sıtma epidemileri ile çevre sağlığı koşullarında sivrisinek-insan ilişkilerini en az düzeye indiren bir gelişme olmadan, yalnız insektisit uygulaması ile sıtma eradikasyonu yapılabileceği konusundaki düşünüşün artık yanlış olduğu görülmektedir. Türkiye için sıtma kaynağı olarak kabul edilen strata I'de saptanan olgu sayısı 1977'de tüm olguların % 97'si 1989'da ise % 79.32'sidir. Strata I'deki azalma 1977'den sonra bu bölgede Türkiye'nin diğer bölgelerine olan yayılmaya bağlıdır. Türkiye'de sıtmanın epidemik ol-

* Doç.Dr. Gata Enf.Hast. ve Kl.Mik.A.B.D., ANKARA , TÜRKİYE

** Yrd.Doç.Dr.Gata Enf.Hast. ve Kl.Mik.A.B.D.ANKARA , TÜRKİYE

*** Dr.Gata Enf.Hast.ve Kl.Mik.A.B.D. ANKARA , TÜRKİYE

duğu bölgelerden diğer bölgelere yayılmasında, Türkiye için sıtma kaynağı olduğu bilinen bölgelerde yaşayan kişilerin sosyo—ekonomik düzeyi, eğitim durumları, yaşayış şekilleri, sulu tarım uygulanan bölgelerde yaşayan nüfus yoğunluğu, göçleri ve o yılki iklim şartları önemli bir yer tutmaktadır. Bundan başka aktif ve pasif sürveyans çalışmaları ve sağlık personelinin sıtma konusunda eğitilmesi de önemlidir.

MALARIA EPIDEMIOLOGY IN TURKEY AND SUCCESS OF ERADICATION PROGRAMME

SUMMARY

The eradication programme of malaria had been very successful by the year of 1970 and the incidence of malaria reported 3 cases per 100.000 annually. In 1975 9828 cases of malaria cases reported and in 1977 experienced a highest attack rate with 115512 cases. Following the outbreak of malaria in 1977 an acceleration have been achieved in the eradication program and by 1981 the number of reported cases were 53403 and 55020 by 1984. The increasing incidence have revealed an important fact that eradication effort should be continued with out any interruption.

The eradication efforts have been proposed to apply resulting in partially effective eradication in 1984. The number of reported cases were 20134 in 1987, 12112 in 1989 and 7442 in October of 1990.

The eradication programme of malaria in Turkey had been proposed in 1957 for the first time achieving 1263 cases in 17 years of time by the year of 1970. Turkey assumed to be one of the most successful country in applying malaria eradication programme by World Health Organisation (WHO). In 1977 an outbreak of malaria depicted that both failure of maintenance of eradication programme and other possible factors contributing to the outbreak were reasonably responsible. In between 1977 and 1990 still a successful eradication has not been achieved mean while the discussion of the necessary measures and the policy of maintenance has also been continued in detail with out having a fruitful result.

The outbreaks of malaria clearly shows that with out healing environmental factors and preventing anophel—human interactions solely insecticides would not be effective in prevention of malaria infections. The main source of malaria in Turkey is strata IA where in 1977, 97 % of reported cases in this district. The same region reported, containing 79.32 % of the cases in 1989. The elimination of cases of this district is mainly depending on their migration. In Turkey for preventing any other malaria outbreak, people who are living in malarious areas should be educated and offered more prosperous way of living.

GİRİŞ

Sıtma, tropikal ve subtropikal kuşağın epidemik bir hastalığıdır. Her iki cins ve yaştaki insanlar sıtmaya duyarlıdır. Malarya epidemiyolojisi, parazitleri ve onların insan veya sivrisinek konaklarını etkileyen biyolojik, fizik ve çevre faktörlerinin etkisi altındadır. İnsanlarda malarya enfeksiyonuna plazmodium konusunda bulunan *P.vivax*, *P.falcifarum*, *P.Ovale* ve *P.Malariae* türlerinden herhangi biri neden olmaktadır. Hastalığı bu protozoonlardan herhangi biri ile enfekte olmuş dişi anofeller taşıyıcı ve insanlara bulaştırır. Bazen de kan transfüzyonları veya anneden fetusa bulaşma olmaktadır. Hastalık, periyodik ateş nöbetleri ile karakterizedir. Sıtmanın seyri sırasında anemi, sarılık görülebildiği gibi *P.falcifarum* ile oluşan enfeksiyonda böbrek yetmezliği ve kusma ile olgular kaydedilebilir.

Sıtmanın epidemiyolojisini etkileyen pekçok faktör vardır. Vektör anafellerin yaşayabilmesi için çevrenin ısısı önemlidir. Subtropikal bölgede bulaşma en çok ilkbahar—yaz ve sonbahar aylarında olmaktadır. Tropikal kuşakta ise tüm yıl boyunca devam eder (1). Endemik bölgeler dışında kentsel ve kırsal yerleşim bölgelerinde bu hastalığa rastlanması sıtmanın bulaşması için vektör anofel ve duyarlı kişilerin olmasının yeterli olduğunu göstermektedir. "Importe olgu" tanımı, sıtmanın endemik olduğu bölgelerde enfekte olan kişilerin nonendemik bölgelere taşıdığı hastalığı göstermek için kullanılmaktadır (2).

Sıtma, endemik bölgelerin dışına importe olgular, göçler veya bu bölgelerin dışına çeşitli araçlar ile gelen vektör sivrisinekler ile taşınabilmektedir (3).

Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı epidemiyoloji haritaları Türkiye'yi epidemilerin görüldüğü ülkeler arasına almaktadır. Strata I—A ve I—B'nin kapsamında yer alan illerde (Adana, İçel, Hatay, Adıyaman, Gaziantep, Urfa, Mardin) hastalığa yakalanma riski 1989'da Dünya Sağlık Örgütü kayıtlarına göre 100.000'de 22'dir (4).

Bu yazıda, T.C. Sağlık Bakanlığı Sıtma Eradikasyon Genel Müdürlüğü'nden alınan sıtmalı olguların stratalara göre dağılımları kullanılarak Türkiye sıtma epidemiyolojisi haritası ve yapılan eradikasyon çalışmalarında elde edilen sonuçlar tartışılmıştır.

Türkiye'de Sıtma Epidemiyolojisi:

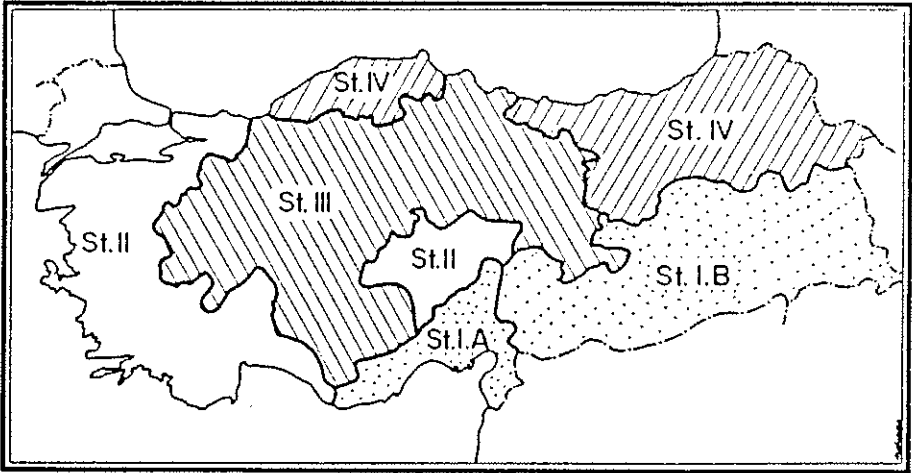
Günümüzde halk sağlığını ciddi boyutlarda tehdit eden ve önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkan sıtma, Anadolu'nun tarihi boyunca pekçok uygarlık içinde ciddi bir sağlık sorunu olmuştur. Türkiye'de sıtma epidemiyolojisini araştırmaya ve eradikasyon çalışmaları yapmaya yönelik ilk çalışma 1926 yılında çıkarılan bir kanun ile başlamıştır.

Yurdumuzda 1926—1957 yılları, sıtma ile savaş dönemi olarak kabul edilmektedir. 1955 yılında WHO'nun aldığı bir karar ile tüm dünyada sıtma eradikasyonunun yaygınlaştırılması için çağrı yapılmış ve Türk Hükümeti 1957 yılında bu çağrıya olumlu cevap vererek eradikasyon çalışmalarını başlatmıştır. 1957—1970

yılları arasında Türkiye'de oluşturulan başarılı eradikasyon düzeyi ihmaller ve sıtmayı hafife almak yüzünden idame ettirilememiş ve 1977'de karşımıza ciddi bir sıtma epidemisi çıkmıştır. 1978'den başlayarak sürdürülen eradikasyon çalışmalarında 1990 yılına gelinmesine rağmen henüz istenilen ölçüde başarılı olmamıştır.

1970 yılında Sıtma Savaş Merkezi tarafından bildirilen sıtmalı olgu sayısı 1263 olmuştur. Bu sonuç ile Türkiye'de sıtma insidensi 100.000'de 3 olarak belirlenmiştir. 1970 yılından sonra sıtmalı olgu sayısı giderek artış göstermiş ve 1975 yılında 9828 olgu bildirilmiştir. Bu sonuç ile Türkiye'de sıtma insidensi 100.000'de 25 olmuştur. 1977 yılına gelindiğinde ise Türkiye'de bir sıtma epidemisi ile karşılaşmıştır. Bu yıl içinde 115.512 sıtmalı olgu saptanmış ve sıtma insidensi 100.000'de 277 olarak belirlenmiştir. 1977'de meydana gelen epidemi sonucu Türkiye coğrafi durumu, sıtma için risk faktörleri ve hastalığın yoğunluğu gözönüne alınarak 4 strataya (bölgeye) ayrılmıştır. 1 no'lu strata IA ve IV şeklinde 2 alt bölgeye ayrılmıştır.

Şekil-1: Türkiye Strata Haritası



1978 yılında insektisitler ile mücadeleye tekrar başlanmış ve aktif, pasif sürveyans önlemleri alınmıştır. Bu çalışmalar sonucu sıtmalı olgu sayısında düşme meydana gelmiş ve 1978 yılında 87.867 olgu bildirilerek, o yılki insidens 100.000'de 211 olarak bulunmuştur. 1980 ve 1981'de tekrar sıtmalı olgu sayısında artma meydana gelmiş ve bu artış 1984 yılına kadar devam etmiştir. 1984 yılından başlayarak saptanan sıtmalı olgu sayısında tekrar bir düşme başlamıştır ve 1990'ın ilk 10 ayı içerisinde 7422 olgu belirlenmiştir. 1989 yılında WHO verilerine göre Türkiye'de sıtma insidensi ise 100.000'de 22 olarak bildirilmektedir (Tablo 1).

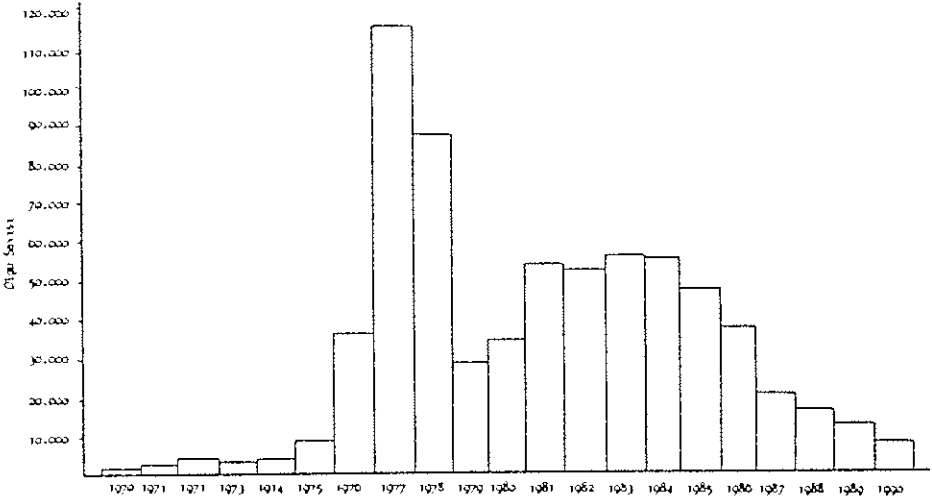
TABLO 1— 1970—1990 Tarihleri Arasında Türkiye'de Saptanan Sıtımlı Olgu Sayıları ve İnsidansı

Yıl	Nüfus (Milyon)	Saptanan Olgu Sayısı	İnsidans (Yüzbinde)
1970	34.4	1263	3
1971	35.9	2046	6
1972	36.8	2892	7
1973	37.7	2538	6
1974	38.2	2870	7
1975	39.1	9828	25
1976	40.8	37320	91
1977	41.6	115512	277
1978	41.7	87867	211
1979	43.6	29304	67
1980	44.6	34254	76
1981	45.8	53400	116
1982	46.1	52817	115
1983	47.3	56263	118
1984	47.9	55020	114
1985	49.1	47311	96
1986	49.6	37899	76
1987	50.2	20134	40
1988	51.2	16245	31
1989	52.5	12112	22
1990	53.6	7422	13

TABLO 2— Yıllara Göre Sıtma Olgularının Bölgelere Dağılımı

Yıl	Strata I		Strata II		Strata III		Strata IV	
	Olgu	%	Olgu	%	Olgu	%	Olgu	%
1977	113203	98	1342	1.18	783	0.68	184	0.16
1978	84878	96.6	1855	2.11	858	0.98	276	0.31
1979	27982	95.4	991	3.38	291	0.99	60	0.21
1980	33074	96.8	745	2.18	255	0.75	80	0.23
1981	52734	96.1	1102	2.02	473	0.87	106	0.19
1982	50810	96.2	1358	2.57	506	0.95	143	0.27
1983	54294	96.5	1013	1.80	687	1.22	269	0.47
1984	52377	96.1	1237	2.25	691	1.26	215	0.39
1985	45434	96.2	897	1.90	765	1.62	115	0.24
1986	35833	94.6	1227	3.24	671	1.77	118	0.31
1987	18702	92.8	884	4.39	459	2.28	89	0.44
1988	14401	88.6	1197	7.37	569	3.50	78	0.48
1989	9606	79.3	1837	15.17	580	4.79	89	0.73
1990	5886	79.3	1126	15.17	356	4.79	54	0.73

Şekil—II: 1970—1990 Yılları Arasında Türkiye'de Sıtma Epidemiyolojisi Histogramı.



1970 yılında 1263 olgu ile elde edilen başarılı sonucun devam ettirilememesinde pekçok faktör vardır. Bunlardan birincisi 1969 yılında çıkarılan 1183 sayılı yasadır. Bu yasa, sıtmanın Türkiye'den tamamen eradike edildiğini göstererek Sıtma Savaş Örgütüne yeni atamaların durdurulmasına ve bu örgütün giderlerinin azaltılmasını öngörmüştür. Bu, Sıtma Savaş Örgütünün pekçok tecrübeli elemanını kaybetmesine, yeni elemanların alınamamasına yol açarak, sıtma savaşında önemli bir yer tutan pasif ve aktif sürveyans hizmetlerinin aksamasına yol açmıştır. Giren sıtma olgularının (importe olguların) bulunup tedavi edilememesi sivrisinek – insan – parazit üçlüsünü içine alan zincirin kırılmasını güçleştirmektedir.

Özellikle 1970'li yılların başında güney sınırlarımızda yasal ve yasal olmayan yollar ile sınır geçişlerinin artması, işçi hareketlerinin olması nedeniyle Adıyaman ilinde bir epidemi oluşmuş ve bu epideminin Çukurova'ya yayıldığı görülmüştür.

Ekonomik gelişmenin güçlü bir alt yapı ile desteklenmediği Çukurova'da Anofel türü sivrisinekler için pekçok üreme yerleri oluşmuştur. Bu anofel üreme yerlerinden birini belki de en önemlisini tarım alanında endüstrileşmenin bir sonucu olan barajlar, sulama kanal ve kanaletleri ile direnaj kanalları oluşturmaktadır. Tarım ve endüstri alanındaki bu gelişmelere ek olarak yol yapımı ve genişletme çalışmaları, karayolları ağı içinde yer alan şerampoller bu bölge özelliği nedeniyle taban su düzeyi uygun olduğu için anofel üreme yerleri haline gelmiştir. Yine bu bölgeye yönelik göçler, hızlı nüfus artışı ve plansız kentleşmeyi beraberinde getirmiştir. Tarımda verimi artırmak için düzensiz ve çok farklı insektisitlerin kullanılması vektör anofelleri pekçok insektisite karşı dirençli hale getirmiştir.

Halkın yaşam şekli, alışkanlıkları ve bu bölgenin mevsimsel işçi akımına uğraması, burada sıtma enfeksiyonuna yakalanan kişilerin Güneydoğu Anadolu'ya dönmesi ile bu bölgeye de sıtma yayılmıştır. Ek olarak ulaşım ve taşımacılık alanındaki gelişmeler, iç turizmdeki artış ve ticaret amaçlı büyük nüfus hareketleri de sıtma epidemisine önemli ölçüde katkıda bulunmuştur. İklim şartları hastalık riskini arttırmaktadır; 1970–1975 yılları arasında ısı derecesi yüksek, yağış miktarı az olacak şekilde seyretmiş, 1976–1978 yılında bol yağışlı 2 mevsim geçirildikten sonra 1980–1984 yılları arasında ısı ve yağış miktarı normal sınırlar içinde kalmıştır. Bu nedenler, Türkiye'de malarya enfeksiyonunun 1977 yılında pik yapmasına sebep olmuştur. Bu epideminin ortaya çıkması sonucu Türkiye 4 ana bölgeye ayrılarak sıtma eradikasyon çalışmalarına tekrar başlanmıştır. Bu epidemi aşağıdaki gerçeklerin anlaşılmasını sağlamıştır: (a) Sıtma ile savaş yerine sıtma eradikasyonunun yapılması gereğini birkez daha vurgulamıştır. (b) Sıtmanın tam olarak eradike edilmeden eradikasyon çalışmalarına, pasif ve aktif süreyansa ara verilmemesinin gerektiğini göstermiştir. (c) Yalnız insektisit kullanılarak vektör sivrisineklerin yok edilmesinin sıtma eradikasyonunda yeterli olmadığı anlaşılmıştır. (d) Çevre bakım ve temizliği ile anofel üreme yerlerinin ortadan kaldırılması ve (e) yurt dışından gelen olguların bulunarak tedavilerinin yapılması, (f) sosyo–ekonomik şartların düzeltilmesiyle birlikte yaşam şekil ve standartların değişmesi için gerekli eğitim faaliyetleri yapılmasının gerekliliği görülmüştür. (7) Sağlık personelinin özellikle doktorların sıtma konusunda bilgilendirilmesinin gerekliliği de ayrıca anlaşılmıştır.

1977 yılından başlayarak tekrar sıtma eradikasyon önlemleri alınmaya başlanmıştır. İnsektisit olarak ani etkili soğuk ve sıcak sislemeye elverişli malathion kullanıma alınmıştır. Biyolojik savaş amacıyla *Gambusia officinis* gibi larva yiyen balıkların ekimi yapılmıştır. Aktif ve pasif survayans çalışmalarına tekrar başlanmış ve bu çalışmalarda sıtmalı oldukları kesinleşen olgular tedaviye alınmıştır. Risk altında olan ve kuşkulu enfeksiyonu olan kişilerin korunması amacıyla kemo-profilaksi uygulamasına başlanmıştır.

1977 yılından sonraki senelerde Türkiye'deki sıtma olgularının yaklaşık % 96' sının strata I'de olduğu görülmüştür. Strata I'deki olguların ise yaklaşık % 89'u strata IA'da (Adana, Hatay, Mersin) saptanan olgulardır.

1984'den sonra ise strata I'de görülen sıtmalı olgu sayısında görülen azalmaya paralel olarak diğer stratalarda bir artma meydana geldiği gözlenmektedir. 1987'de Türkiye'de saptanan sıtmalı olguların % 92'si strata I'de iken 1988'de bu oran % 88'e, 1989'da ise % 79'a düşmüştür. Ancak buna paralel olarak 1987'de strata II'nin % 4 olan payı, 1988'de % 7'ye ve 1989'da ise % 15'e yükselmiştir. Strata II'nin konumu, doğu akdeniz ve güneydoğu anadolu arasında gidip gelen sıtmanın heran bu bölgede yeni bir epidemi oluşmasına yol açabileceği ikazını vermektedir.

Strata IA'da bulaşmanın yılın hemen her mevsiminde olabileceği düşünülmektedir. Kış aylarında devam eden Bulaşmadan da, kapalı yerlerde yaşayan sivrisinekler sorumlu tutulmaktadır.

1980—1985 yılları arasında iklim koşulları, kış aylarında bulaşmanın devam etmesi için son derece uygun iken, 1985—1989 yılları arasında iklim şartları, özellikle yağışların az olması nedeniyle vektör anofellerin çoğalması için pek elverişli olmamıştır. Bulaşma bu şartlar altında en çok nisan—haziran aylarında olmaktadır. Kurak geçen mevsimlerde taban suyunun daha az olması anofellerin üremesini önlemekte ve bulaştırıcılık sıcak aylarda ve onu takip eden sonbahar aylarında daha az olmaktadır.

SITMA KONTROL ÇALIŞMALARI
YILLARA GÖRE VAKALARIN STRATLARA DAĞILIMI
(1984 - 1989)

STRATA	1984		1985		1986		1987		1988		1989	
	OLGU	%	OLGU	%	OLGU	%	OLGU	%	OLGU	%	OLGU	%
1-A	40.413	73.45	30.113	63.65	19.400	51.19	6.969	34.61	3.866	23.80	2.913	24.05
1-B	12.464	22.65	15.421	32.59	16.483	43.49	11.733	58.27	10.535	64.85	6.693	55.26
2	52.877	96.11	45.534	96.24	35.833	94.68	18.702	92.89	14.401	88.65	9.606	79.31
3	1.237	2.25	897	1.90	1.227	3.24	884	4.39	1.197	7.37	1.837	15.17
4	691	1.26	765	1.62	671	1.77	459	2.28	569	3.50	580	4.79
4	215	0.39	115	0.24	118	0.31	89	0.44	78	0.48	89	0.73
TOPLAM	55.020	100.00	47.311	100.00	37.899	100.00	20.134	100.00	16.245	100.00	12.112	100.00

Türkiye'de 1977'den başlayarak sıtmalı olgu sayısında bir düşme meydana gelmiştir. Bu çalışmalarla insidens 1989 yılında 100.000'de 22'ye kadar düşürülmüştür. Sıtma, ülkemizde tam olarak eradike edilememiştir. Eradikasyona yönelik çalışmalar ise hala sürdürülmektedir. Türkiye'de Plasmodium falcifaruma % 1—3 oranında rastlanması tedaviye dirençli (refrakter) olguların az olduğunun bir göstergesidir. Olguların geri kalanında ise etken Plasmodium vivax'dır.

GAP projesinin tamamlanması, bu proje içinde yer alan baraj ve sulama kanalı gibi su barındıracak tesislerin faaliyete geçmesi, vektör anofeller için bir üreme alanı olacaktır. Bu gerçek, gerek bilim çevrelerinde gerekse idari çevrelere şimdiden hatırlatılmalı ve gereken önlemler şimdiden alınmalıdır.

1984'de strata I içinde sıtmalı olguların % 22'si strata IB'de bulunurken, bu oran 1987'de % 58'e, 1989'da % 55'e yükselmiştir. Bu değerler sıtma eradikasyon çalışmaları yapılmadığı sürece GAP'ın potansiyel olarak yeni bir sıtma epidemisine zemin hazırladığını göstermektedir.

TÜRKİYE'DE SITMA ERADİKASYON ÇALIŞMALARI

Türkiye'de yalnız insektisit kullanılarak, sıtmanın eradike edilemeyeceği 1977 yılında yaşanan bir epidemiy ile görülmüştür. Bu epidemiy yalnız vektör anofellere yönelik savaşın yeterli olmadığını, sıtmada koruyucu hekimlik ve halk sağlığı hizmetlerinin önemli olduğunu göstermektedir. Türkiye'de sıtma eradikasyonunun tam olarak sağlanması için koruyucu hekimlik hizmeti olarak; (a) Kişilerin eğitim kurumlarında, radyo ve televizyon eğitim programlarıyla, sıtma etkeni, vektör anofel ve anofel üreme yerleri konusunda bilgilendirilmesi, (b) Sıvrısinek üreme alanı olabilecek yerlerin, pamuk, çeltik gibi sulu tarımın yapıldığı bölgeler ile, suların birikebileceği çukurların islahının yapılması, (c) Aktif ve pasif surveyansda görev alacak yeterli sağlık personelinin bulundurulması ve bu kişilerin eğitiminin yapılması, (d) Çalışmak için yer değiştiren mevsimlik işçi ve topluluklar ile vatani görevlerini yapmak için yer değiştiren kişilerin taranarak, sıtma taşıyıcılarının belirlenmesi ve bu kişilerin tedavisinin yanı sıra kaynağa yönelik eradikasyon çalışmalarının yapılması, (e) Kemoprofilaksi uygulaması özellikle sıtmalı bölgelere yolculuk yapan kişilere zorunlu hale getirilmesi gereklidir.

Saha çalışmaları da sıtmanın eradikasyonu için önemlidir. Saha eradikasyon çalışmasının önemi, bu çalışmanın vektör anofellere yönelik insektisit uygulaması olmadığını öğrenilmesinden sonra kavranmıştır.

Türkiye'de sıtma eradikasyonunda başarılı olabilmek için aşağıdaki çalışmalara da yer verilmelidir: (a) Sıtmanın sık görüldüğü bölgelerde vektör anofellere karşı etkili bir silah bulmak amacıyla bu bölgede yaşayan kişilerin yaşam koşulları, uğraşları, ekonomik durumları ve bu bölgenin nüfus yoğunluğu ile nüfus artış oranı araştırılmalı ve gösterilmelidir.

(b) Malariyometrik endeksler gerçekçi olarak değerlendirilmelidir.

(c) Sağlıklı ve doğru bir kayıtlandırmanın yapılarak, bilgisayar destekli kayıt, istatistiki analizler ve sıtmanın toplumdaki seyrini gösterecek bilgilerin sağlanması şarttır.

(d) Saptanan protozoanın tipinin hastalığın tedaviye refraktör olmasında önemli bir yeri olduğu için gerçek oranlar üzerinde durulmalı, refraktörlük göstergesi olan *P.falcifarum*lu olgu sayısı tam olarak açıklanmalıdır.

(e) İnsektisit hassasiyeti araştırılmadan, uygunsuz ilaçlar ile yapılan insektisit mücadeleleri anofelin direncini her geçen gün artırmakta ve eradikasyonu güçleştirmektedir. Sıtmanın epidemiy yapma özelliği (eğilimi) olduğu bölgelerde etkili insektisit cinslerinin ve duyarlı anofellerin bölgesel yerleşimini gösteren haritalar yapılmalıdır (1, 5).

(f) İklim özellikleri kaba hatlarıyla tanınan sıtmanın sık görüldüğü bölgelerde mevcut ısı, rutubet ve iklim değişikliklerinin doğru olarak belirlenmesi gereklidir.

(g) Türkiye'de henüz sıtma serolojisine yönelik bir çalışma yoktur. Serolojik olarak sıtmaya bağışıklık kazanmış kişilerin gösterilmesi toplumdaki sıtma bağı-

şiklik seviyesinin saptanmasını sağlayacaktır. Bağışık bir toplum, sıtmada en iyi korunan toplumdur (7).

(h) Türkiye'de hangi anofel türleri ile hastalığın daha yaygın olarak taşındığı araştırılmalıdır. Çünkü anofellerin insanı ısırma sayıları, hayatta kalma süreleri ve diğer karakterleri, anofel konsantrasyonunun düşük olduğu yerlerde bile malarianın bulaşmasına ve kalıcı sıtma epidemilerine yol açabilmektedir (2, 3, 6).

Sonuç olarak, eradikasyon programlarının uygulanması ile 1970 yılında Türkiye'de tam bir eradikasyon oluşturulmuş ancak bu eradikasyonun konsolidasyon dönemi sürdürülememiş ve sıtmanın 1977 yılında hortlamasına neden olan bir epidemi yaşanmıştır. Bu epidemi yalnız insektisit kullanılmasının sıtma eradikasyon ve konsolidasyonu için yeterli olmayacağını açıkça göstermiştir. 1977'den 1990'a kadar geçen süre içerisinde tam bir eradikasyon başarısı elde edilememesindeki nedenler, hem saha hem de halk sağlığı çalışmalarına yönelik yetersiz ve gerçekce olmayan uygulamaların yapılmasına bağlıdır. Bu yıllar arasında görülen ve giderek azalan olgu sayısı etkili bir eradikasyonunun oluşturulduğu konusunda bir gösterge değildir. 1989'da 100.000'de 22'e kadar düşen sıtma insidansı ancak hastalığın başka kişilere bulaşma riskinin azaldığını gösteren bir bulgudur.

KAYNAKLAR

- 1- Phillips, Pa., Radolowicz, A.: Risk of Malaria in British Residents returning from malarious areas. *Mr. Med.J.* 300:499—503, 1990.
- 2- Gilles, M.H.: Malaria: an overview. *J.Infect Dis.* 18, 11—23, 1989.
- 3- Philliphs, P.A., Mitchell, J.: Validation of Malaria Surveillance case report: Implications for case report of malaria risk. *J.Of Epidemiol and com. Health.* 44:155—163, 1990.
- 4- Russel, R.C.: Epidemiological Assessment of the global status of malaria, 1990. *Bull. WHO,* 67: 659—662, 1990.
- 5- Pammenter, Md.: Techniques for the Diagnosis of Malaria. *Samt.* 74 (16) 55—57, 1988.
- 6- Marsden, PD.: Growing Problem of Malaria. *Mr.Med.J.*299:1329—30, 1989.
- 7- Clyde, D.F.: Epidemiologic significance of Immunity in Vivax malaria. *Epidemiologic Reviews.* 11:109—125, 1989.

STAPHYLOCOCCAL PROTEİN A

Nedim SULTAN*

ÖZET

Staphylococcal Protein A, bazı stafilokoklarda hücre içinde olan ya da hücre dışına salınan bir proteindir. Bu protein'in bulunuşu ile stafilokok'un koagulaz aktivitesi arasında bir korelasyon bulunmuştur. Bakterinin kolonizasyonunu sağlayan faktörlerden biri olarak virulansa katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca bakterinin antibiyotik direnç modeliyle bu protein arasında da ilişki bulunmuştur. Fakat bu bakteriyel komponentin bakterideki varlığından çok diagnostik kullanımı ve romatoid hastalıkların etyolojisinde oynayabileceği rol daha önemli görülmektedir. Çünkü bu protein insan ve çeşitli türden hayvanların IgG molekülünün fc parçasına affinite göstermekte ve bir kompleks oluşturmaktadır. Bu kompleks antikör molekülünün antijen bağlayan ucunu etkilemediğinden tanımsal Mikrobiyolojide geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Çeşitli çalışmalarda ise bu proteinin romatoid faktör yapımını teşvik ettiği gösterilmiştir.

STAPHYLOCOCCAL PROTEİN A

SUMMARY

Staphylococcal Protein A is one of the cell wall protein in some *S. aureus* strains. It has some interesting properties. The strains which have activities of coagulase also contain Staphylococcal Protein A. This protein is related with patogenicity of bacteria. Staphylococcal Protein A shows a pseudo-immune reastion by reacts with the Fc—part of the IgG—molecule. With this property, Staphylococcal Protein A is using for some diagnostic purposes in Microbiologie. And this protein is a potent and consistent inducer of IgM rheumatoid factor production by normal human peripheral blood mononuclear cells. Rheumatoid factor possible has pathogenic role in rheumatoid arthritis. For this reason, Staphylococcal protein A can play role in rheumatological etiologie.

* Dr. Gazi Ü.Tıp Fak. Mikrobiyoloji ABD Öğretim Görevlisi

GİRİŞ

Staphylococcal Protein A (SPA), ilk defa fraksiyon B adı altında çeşitli stafilokok suşlarından izole edilmiştir. Daha sonra antijen adı verilmiş fakat karbonhidrat içermediği anlaşılınca da protein A denmiştir (1). 1966 yılında Forsgren ve arkadaşları bu proteinin IgG molekülünün fc parçası ile spontan olarak bağlandığını ve bu bağlanmanın antikor molekülünün antijeni bağlama özelliğini etkilemediğini bulmuşlardır. Bu birleşme antijen antikor birleşmesi şeklinde olmayıp, SPA'nın fc parçasına olan özel affinitesinden kaynaklanmaktadır (2).

SPA, bakteri duvarına bağlı olarak ya da hücre dışında serbest olarak bulunmaktadır (3). SPA'nın bulunuşunun, koagulaz ve nükleaz gibi patojeniteyi gösteren enzimlerin bulunuşuyla yüksek bir korelasyon gösterdiği görülmüştür (1). Bu durum SPA'nın stafilokok patojenitesi ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. SPA bulunuşunun neomisin ve metisilin direnci ile de bir ilişki gösterdiği anlaşılmıştır. SPA yapım özelliğinin, metisiline direnç özelliğiyle birlikte transdüksiyon ya da transformasyon benzeri bir mekanizma ile birlikte yitirildiği ya da geri kazanıldığı gösterilmiştir (1).

¹²⁵I SPA 42.000 dalton ağırlığında, vizkoz, uzun moleküllerden oluşmuş, 100°C ye ısıtılmakla daha küçük aktif moleküllere ayrılan bir proteindir. Lizostafinin bakteri muamele edildikten sonra asitle presipite edilirse, üst sıvı SPA kaynağı olarak kullanılabilir (4).

SPA içeren stafilokok suşları ya da SPA ile kaplanmış eritrositler lenfositlerle rozet yaparlar. SPA'nın IgG molekülünün fc parçasıyla reaksiyona girmesi fab etkinliğini etkilememektedir. Bu nedenle SPA molekülü çeşitli serolojik işlemlerde geniş bir kullanım alanı bulmuştur (5).

SPA, kanser tedavisinde de kullanılmaktadır. Ekstrakorporeal plasma perfüzyonu tarzında, formalinize Cowan suşu adsorbe edilmiş filtreli kolonlardan geçirilerek tekrar hastaya verildiğinde, kolon kanserlerinde ilerlemenin durduğu gözlenmiştir (6).

SPA, B lenfositlerinin farklılaşmasını stimüle eder. Bu yolla lenfositlerin römatoid faktör sentezlemesini sağlamaktadır. Peptidoglikan ya da SPA, T lenfositten bağımsız olarak B lenfositlerine güçlü mitojenik etkide bulunur ve römatoid faktör yapımına neden olurlar (7, 8).

Römatoid faktörün, römatoid hastalıklarının etyolojisindeki önemi ve neden yapıldığı henüz tam anlaşılmamıştır. SPA'nın bu faktörü in vitro olarak lenfositlere yaptırmayı, bu proteinin römatolojik hastalıkların patogenezinde bir rol olabileceğini düşündürmektedir (7,9,10).

SPA, tanımsal immunolojide geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Antiserum, SPA bakımından zengin bir stafilokok suşuna bağlanırsa, ona özgül bakterinin bu yolla ko-aglütinasyonla tanımı yapılabilmektedir. 125_I ile SPA bağlanarak, Rh antikorlarının fc parçasıyla birleştirildikten sonra, eritrositlerdeki Rh var-

yasyonlarının tanımı yapılabilmektedir (11). Yine SPA, manyetik küreciklere bağlandığında bu mikroküreciklerin antikor bağlama kapasitesi önemli derecede artmaktadır. Böylece bu küreciklerin kullanıldığı serolojik kitlerin duyarlılığı artmaktadır (12). SPA, immunfloresan ile boyanabilme özelliğindedir. Bu yolla da stafilokokların gruplandırılması mümkün olmaktadır (4).

SPA-Altın kompleksi kullanılarak immunositokimyasal metodla glomerül lezyon kesitlerindeki depozitte, IgG, IgA, IgM, C_{3c} ve Fibrinogen-Related Antigen'e bağlı immun kompleksler tespit edilebilmektedirler (13). S.aureus Cowan I suşu, ısı ile inaktive edilip formalinle sterilize edildikten sonra otolog perfüzyon ile uygulanınca tümorosidal etki elde edilmektedir. Ancak bu yolla tedavide bazı toksik etkilerde rapor edilmiştir (6). Cowan I suşu serum içinde bekletilip tavşana parenteral olarak uygulandığında spesifik ve bol miktarda anti IgG (Römatoid Faktör) oluşumunu sağlamaktadır. IgG fc, IgG Fab ve hafif zincire karşı antikorlar oluşmaktadır (14). Ancak Romagnani ve arkadaşları SPA'nın B lenfosit proliferasyonunu başlatabilmesi için T lenfositlerinin gerekli olduğunu savunmaktadır (8). IgG'nin fc parçasına karşı oluşan otolog bir antiglobulin olan römatoid faktörün, SPA tarafından insan ve fare lenfositlerine yaptırılabilmesi, römatoid hastalıkların henüz aydınlatılamamış etyolojisinde SPA'nın bir etkisinin olup olmayacağını araştırılması gereğini gündeme getirmiştir (9, 10, 15).

Sonuç olarak SPA, ilginç özellikleri ve tanımsal immunolojiye katkıları yanısıra römatolojide de ilgi çekici bakteriyel bir komponent olarak araştırmalara konu olmaya devam etmektedir. Bu proteinin bakterideki varlığının gösterilmesi, bakteriden izolasyon ve purifikasyonu basit yöntemlere dayanmaktadır (3, 4). Bu nedenle SPA'nın yeni kullanım alanları bulacağı ve hastalık etyolojisindeki rolünün aydınlatılabileceği anlaşılmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Langone, J.J.: Protein A of Staphylococcus aureus and related immunoglobulin receptors produced by Streptococci and Pneumococci, *Ad.Immunol.*, 32: 157-252, 1982.
- 2- Forsgren, A., Sjoquist, J.: Protein A from S.aureus, I.Pseudo-Immune reaction with human gamma-globulin, *J.Immunol.*, 97 (6): 822-827, 1966.
- 3- Winblad, S., Ericson, C.: Sensitized sheep red cells as a reactant for Staphylococcus aureus Protein A. *Acta. Path. Microbiol. Scand., Sect. B.*, 81: 150-156, 1973.
- 4- Lind, I.: Protein A production in different strains of Staphylococcus aureus under varied growth conditions. *Acta. Path. Microbiol. Scand. (Sect.B).*, 82:821-828, 1974.

- 5- Kronvall, G., Frommel, D.: Definition of Staphylococcal Protein A reactivity for human immunoglobulin G fragment. *Immunochemistry*, 7:124-127, 1970.
- 6- Ainsworth, S.K., Pilia, P.A.: Toxicity following Protein A treatment of metastatic breast adenocarcinoma, *Cancer*, 61: 1495-1500, 1988.
- 7- Carafa, P.I., Dziarski, R., Levinson, A.I.: Analysis of in vitro polyclonal B cell differentiation responses to bacterial peptidoglycan and pokeweed mitogen in rheumatoid arthritis, *Clin. Exp. Immunol.*, 56: 253-262, 1984.
- 8- Romagnani, S., Giudizi, M.G.: Demonstration on Protein A of two distinct immunoglobulin-binding sites and their role in the mitogenic activity of *Staphylococcus aureus* Cowan I on human B cells, *J.Immunol.*, 129 (2): 596-602, 1982.
- 9- Levinson, A.I., Tar, L., Carafa, C., Haidar, M.A.: *Staphylococcus aureus* Cowan I. Potent stimulus of immunoglobulin M rheumatoid factor production, *J.Clin. Invest.*, 78: 612-617, 1986.
- 10- Romagnani, S., Giudizi, M.G., et. al.: Surface immunoglobulins are involved in the interaction of protein A with human B cells and in the triggering of B cell proliferation induced by protein A containing *Staphylococcus aureus*, *J.Immunol.*, 127 (4): 1307-1313, 1981.
- 11- Fukushima, H., Matsuba, K., et al.: Quantitative comparison of Rhl (RhoD) antigen on D.D⁰ and red cells by radioimmunoassay using ¹²⁵I-Protein A. *Int. J.Biochem.* 18 (12): 1147-1149, 1986.
- 12- Kandzia, J., Scholz, W., Anderson, J.D., Müller-Rucholtz, W.: Magnetic albumin/protein A immunospheres. I. Preparation, antibody binding capacity and chemical stability. *J.Immunol. Methods.*, 75: 31-41, 1984.
- 13- Nakajima, M., Hirota, T.: Immunoelectron microscopic study of glomerular lesions using a postembedding method with a protein A-Gold complex, *Nephron.*, 46: 182-187, 1987.
- 14- Lind, I., Mansa, B.: Production of anti-IgG antibodies by means of IgG adsorbed to *Staphylococcus aureus* Cowan type I, *Acta. Path. Microbiol. Scand. (Sect. B)*. 82: 829-834, 1974.
- 15- Nardella, F.A., Teller, T.C., et al.: IgG rheumatoid factors and *Staphylococcal* Protein A bind to a common molecular site on IgG, *J.Exp. Med.*, 162: 1811-1824, 1985.