

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI

REFİK SAYDAM HIFZISSİHHA MERKEZİ BAŞKANLIĞI

TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ



ISSN 0377 - 9777

RESAMENS YAYIN ORGANI

CİLT 61	61 VOLUM
SAYI 1,2,3	1,2,3 NUMBER
YIL 2004	2004 YEAR

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
REFİK SAYDAM HIFZISSİHHA MERKEZİ
BAŞKANLIĞI

TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

Yıl: 2004 Cilt: 61 No: 1,2,3

ISSN 0377 - 9777

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

Year: 2004 Vol: 61 No: 1,2,3

TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

Sahibi : Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı adına
Başkan **Doç.Dr. Mustafa ERTEK**

YAYIN KURULU

Ayşegül TAYLAN ÖZKAN
(Editör)

Canan BAYAR
(Editör Yardımcısı)

Serpil TURHAN
(Editör Yardımcısı)

Cahit BABÜR
Arsun ESMER
Nilgün OTO GEÇİM
Pınar ÜNAL

Bekir ÇELEBİ
Selçuk KILIÇ
Ayşe PEKER ÖZKAN

Dil Editörleri
Sibel KARACA
Sühendan ADIGÜZEL

İstatistik ve Epidemiyoloji
Saime ŞAHİNÖZ

TEKNİK KURUL

Murat BAYRAM
Nahit BÖKE
Zeynep KÖSEOĞLU
Ekrem ÖZDEMİR

Murat DUMAN
Hüseyin GÖL
Şükran ADALI

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

Senede üç defa çıkar
The bulletin is issued three times a year

TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ
Yazı İnceleme Kurulu
TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY
Editorial Board

AKAY M.Turan	Prof.Dr.	H. Ü. Fen Fak. Biyoloji Bölümü
AKDUR Recep	Prof.Dr.	A. Ü. Tıp Fak.Halk Sağlığı A.B.D.
ALAEDDİNOĞLU Gürdal	Prof.Dr.	ODTÜ Biyoloji Bölümü
ALPAN Reha	Prof.Dr.	H. Ü. Tıp Fak. Biyoistatistik A.B.D.
BABÜR Cahit	Mik.Uzm.Dr.	R. S. H. M. B.,Salgın Hast. Arş. Md.
BUMİN M.Ali	Prof.Dr.	G. Ü. Tıp Fak. Halk Sağlığı A.B.D.
ÇETİNKAYA Salih	Yrd.Doç.Dr.	Cumhuriyet Ü. Tıp Fak. B. kimya A.B.D.
ÇÖKMÜŞ Cumhur	Prof.Dr.	A.Ü. Fen Fak. Biyoloji Böl.
ÇÖPLÜ Nilay	Uzm.Dr	R. S. H. M. B, Salgın Hast. Arş. Md.
İKİNCİOĞULLARI Didem	Farm.Dr	R. S. H. M. B, Zehir Danışma Merkezi
ERTEM M.Melikşah	Doç.Dr.	Dicle Ü. Tıp Fak. Halk Sağlığı A.B.D.
GÜR Deniz	Prof.Dr.	H. Ü. Tıp Fak. Çocuk Hast. Klinik Mik. Lab.
KILIÇ Nil Banu	Doç.Dr.	Çukurova Ü.Tıp. F. Balcalı Has.
LEVENT Belkis	Uzm.Dr.	R. S. H. M. B.,Salgın Hast. Arş. Md.
SEZGİN Emel	Prof.Dr.	A. Ü. Ziraat Fak. Süt Tekn.
ŞAHİNÖZ Saime	Yrd.Doç.Dr.	S. B. Tedavi Hiz. Gn. Müd.
US Dürdal	Prof.Dr.	H. Ü. Tıp Fak. Mik. ve Klinik Mik. A.B.D.
YEŞİLYURT Canan	Bil.Uzm.Kim.Müh	R. S. H. M. B, Çevre Sağ. Arş. Md.
YILDIZ Hamza	Bil.Uzm.Kim.Müh.	R. S. H. M. B, Çevre Sağ. Arş. Md.
YILMAZ Işık	Mik.Uzm.	R. S. H. M. B, Gıda ve Bes.Arş.Md.
ZARAKOLU Pınar	Doç.Dr.	H. Ü. T. F. İç Hast. A.B.D. İnf.Hast.Ünit.

* Yazı İnceleme Kurulu listesi, son bir yıl içinde yazı gönderilen danışmanların adlarını içermektedir.

TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ YAZIM KURALLARI

1. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı yayın organıdır.
2. Dergide mikrobiyoloji, farmakoloji, toksikoloji, biyokimya, gıda güvenliği, çevre sağlığı ve halk sağlığı ile ilgili alanlardaki özgün araştırma, olgu sunumu ve derleme niteliğinde bilimsel yazılar yayımlanır.
3. Derginin dili Türkçe'dir.
4. Dergi dört ayda bir çıkar ve üç sayıda bir cilt tamamlanır.
5. Gönderilen yazılar "Dergi Yayın Kurulu"na değerlendirildikten sonra ve konu ile ilgili üç "Yazı İnceleme Kurulu" üyesinden ikisinin olumlu görüşünü aldığı anda yayımlanmaya hak kazanır. Bu Kurulların, yazının mesajını değiştirmeyen her türlü düzeltme ve kısaltmaları yapma yetkileri vardır.
6. Yazılar daha önce başka bir yerde yayımlanmamış olmalıdır.
7. Dergi'de yayımlanan yazıların yayın hakkı Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'ne aittir. Yazarlara telif ücreti ödenmez. Yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir.
8. Dergi; Uluslararası Tıbbi Dergi Editörleri Kurulu'nun "Biyomedikal Dergilere Teslim Edilecek Metinlerde Aranan Ortak Özellikler" başlıklı bildirisinde (Br Med J 1988; 296: 401-4) metinlerin yazılma şeklini belirleyen kurallara temel alır ve Madde 9'da verilen bu kurallara uygun olmayan metinler değerlendirmeye kabul edilmez.
9. Metinler; A4 kağıtların yalnız bir yüzüne, tamamı iki satır aralıkla, 12 pt, Arial veya Times New Roman yazı karakteri kullanılarak ve kenarlardan en az 3'er cm boşluk bırakılarak, bilgisayarda yazılmalıdır.
Araştırma ve olgu sunumu şeklindeki yazılar mutlaka aşağıda belirtilen düzene uygun olmalıdır:
Başlık Sayfası: Başlık (Türkçe), Yazarlar, Kurum, Yazışma Adresi şeklinde düzenlenmelidir. Yazar ad ve soyadları açık yazılmalı, kurum(lar) belirtilmeli, yazışmalardan sorumlu yazarın adı ve adresi, telefon, faks ve varsa e-posta adresi ayrıca verilmelidir. Yazı bir bilimsel toplantıda tebliğ edilmişse bu sayfada belirtilmelidir.
Özet sayfası: Metin başlıklarıyla birlikte Türkçe ve İngilizce özetleri içermelidir. Özetler 150 kelimeli aşmamalıdır. Anahtar sözcükler, 3-10 sözcük arasında olmalı ve Index Medicus'un Medical Subject Headings'de (MeSH) yer alan terimler kullanılmalıdır.
Ana Metin: Özgün araştırmalarda sırasıyla **Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma**, olgu sunumlarında ise **Giriş, Olgu(lar), Tartışma** kısımlarını içermelidir. Metin içinde geçen Latince mikroorganizma isimleri ilk kullanımda tam ve açık yazılmalı, italik basılmalarını sağlamak amacıyla altı çizilmeli, daha sonraki kullanımlarında kısaltılarak yazılmalıdır (örn; *Pseudomonas aeruginosa*.... *P.aeruginosa*). Yanında birim gösterilmeyen ondan küçük sayılar yazı ile yazılmalı, rakam ile yazılan sayılara takılar kesme işareti ile eklenmelidir (örn; beş olgu..., olguların 36'sı...). Boyama yöntemi Gram büyük harfle yazılmalı, 'Gram (-)' yerine 'Gram negatif', basil yerine 'bakteri' veya 'çomak' sözcükleri kullanılmalıdır. Antibiyotik isimleri dil bütünlüğü açısından Türkçe okunduğu gibi yazılmalıdır.
Derleme yazılarda özet ve anahtar kelimelere gerek yoktur. Kaynak sayısı 40'ı aşmamalıdır.
Olgu sunumlarında kaynak sayısı sınırlı tutulmalı, giriş ve tartışma kısımları

kısa ve öz olmalıdır.

Metinde yalnız **standart kısaltmalar** (MIC, MBC, DNA, RNA, CDC, WHO, cfu, mm, iv., ml., gibi..) kullanılmalıdır. Başlık ve özetle kısaltma yapılmamalıdır. Yazılar bir zorunluluk olmadıkça '-mişli geçmiş zaman' edilgen kip ile yazılmalıdır.

Kaynaklar: Kaynaklar geçiş sırasına göre numaralandırılmalı ve numaralar parantez içinde cümle sonlarında verilmelidir. **Metinde yazar adı kullanılıyorsa** kaynak numarası parantez içinde yazar adının yanına yazılmalıdır. Özetlerin kaynak olarak kullanılmasından kaçınılmalıdır. Kaynakların yazılışında aşağıdaki örneklerle uyulmalıdır.

Kaynak bir dergi ise;

I-Standard Dergi Makalesi: Altı veya daha az yazar varsa hepsi yazılmalıdır; yazar sayısı yedi veya daha çoksa yalnız ilk üçünü yazıp et al. [ve ark.] eklenmelidir. Derginin isim kısaltması Index Medicus'a uygun olmalıdır. You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. Gastroenterology 1980; 79: 311-4.

II-Yazarı verilmemiş makale

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

III-Dergi eki

Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: demonstration of splenic activity by bone marrow scan [Abstract]. Blood 1979; 54 (Suppl 1): 26a.

Kaynak bir kitap ise;

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

Kaynak kitabın bir bölümü ise;

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974: 457-72.

Tablo, şekil ve grafikler: Her tablo, şekil, grafik ayrı bir sayfaya basılmalıdır.

Tablolar yalnızca alt ve üst çizgiler içermeli; gerekmedikçe ara sütun çizgileri çizilmemelidir. Tablo başlığı tablo üst çizgisinin üstüne yazılmalı, açıklayıcı bilgiye dipnotta yer verilmeli, uygun simgeler (*, †, ‡, ...) kullanılmalıdır.

Şekil, grafik ve kimyasal formüller Şekil 1:..., şeklinde alt kısımda numaralandırılmalıdır. Fotoğraflar maksimum 127x173mm. boyutlarında, kaliteli, parlak kağıda basılmış olmalı; arkasına yumuşak bir kurşun kalemle makale başlığı ve şekil numarası yazılıp aynı bir zarf içinde yazıya eklenmelidir.

10. Metinlerin tamamı 3.5" bir diskete kopyalanmış olarak ve basılmış üç nüsha ile bir zarf içinde gönderilmelidir. İlişikte, Yayın Kurulu Başkanlığı'na bir üst yazı yazılmalı; metnin tüm yazarlarca okunduğu ve onaylandığı, yazının kabul edilmesi halinde telif hakkının Dergiye devredileceği belirtilmelidir.
11. Yayımlanmış gereçleri yeniden basmak veya deney konusu olan insanların fotoğraflarını kullanmak için alınan izinler, insanlar üzerinde ilaç kullanarak yapılan klinik araştırmalarda ilgili etik kurullarının onayları ve gönüllülerden yazılı bilgilendirme ile olur alındığına dair belgeler birlikte gönderilmelidir.

YAZARLAR İÇİN YAZI DEĞERLENDİRME LİSTESİ

Makalenizi göndermeden önce lütfen bu bölümdeki maddeleri inceleyiniz ve eksiklerinizi gideriniz!

1. Eksiksiz doldurulmuş ve bütün yazarlarca imzalanmış telif hakkı devir formu hazırlandı.
2. Makale üç kopya olacak şekilde hazırlandı.
3. Özetler, tablolar, kaynaklar, vb... dahil olmak üzere metnin tamamı çift aralıklı yazıldı.
4. Yazı karakteri 12 pt ya da 3 mm boyutunda Arial veya Times New Roman ile yazıldı.
5. Metin sayfanın yalnız bir yüzüne yazılarak her bir kenardan 3'er cm boşluk bırakıldı.
6. Yazar isimleri açık olarak yazıldı.
7. Her yazarın bağlı bulunduğu Kurum adı, yazar adının yanına numara verilerek başlık sayfasında belirtildi.
8. Yazışmalardan sorumlu yazarın adı, adresi, telefon-faks numaraları ile (varsa) e-posta adresi verildi.
9. Türkçe ve İngilizce başlıklar yazıldı.

10. Türkçe ve İngilizce özetlerin kelime sayısı (<150) kontrol edildi.
11. Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (MeSH'e uygun) verildi.
12. Tüm kısaltmalar gözden geçirildi ve standart olmayan kısaltmalar düzeltildi.
13. Metin içinde geçen orijinal Latince mikroorganizma isimlerinin altları çizildi.
14. Tablolar yazım kurallarına uygun olarak ve her biri ayrı bir sayfada verildi.
15. Kimyasal formüller ve grafikler (siyah-beyaz/pattern) yazım kurallarına uygun olarak ve her biri ayrı bir sayfada olacak şekilde hazırlandı.
16. Fotoğraf boyutları maksimum 127x173mm olup arkasına makale başlığı ve şekil numarası yazıldı ve ayrı bir zarfa kondu.
17. Kaynaklar cümle sonlarında parantez içinde verildi.
18. Metin içinde yazar adı kullanılan yerlerde kaynak numarası yazar adının yanına yazıldı.
19. Kaynaklar metin içinde kullanım sırasına göre ardışık sıralandı.
20. Kaynaklar metin sonunda metin içinde verildiği sırada listelendi.
21. Kaynaklar gözden geçirildi ve tüm yazar adları, ifade ve noktalamalar yazım kurallarına uygun hale getirildi.

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi
Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı
Yayın ve Dokümantasyon Müdürlüğü
06100 Sıhhiye - ANKARA
Tel: (0 312) 433 70 01 Fax: (0 312) 433 70 00
E-posta: thbd @ saglik.gov.tr

İÇİNDEKİLER

ARAŞTIRMALAR

1. Nurittin ARDIÇ, Mustafa ÖZYURT, Tuncay KURUKUYU, İlker Murat ŞEN
Diyarbakır Asker Hastanesi Kan Merkezine başvuran kan donörlerinde HBV, HCV, HIV ve sifilis taraması 1 - 4
2. Abbas YOUSEFİ RAD, Ahmet ARSLANTÜRK
Disk difüzyon ve E-testi ile meropenem, ofloksasin ve sefepim'in duyarlılıklarının saptanması 5 - 8
3. Yıldırım BAYAZIT, Hilal ÖZCEBE
Şanlıurfa İli kent merkezinde kutanöz leishmaniasis insidans ve prevalansı 9 - 14
4. Recep KURT, Belma ASLİM, Yavuz BEYATLI, Z.Nur YÜKSEKDAĞ
Ciltten izole edilen stafilokokların antibiyotik duyarlılıkları, β -laktamaz aktiviteleri ve plazmit DNA içerikleri 15 - 22
5. Özlem EROL, Günhan ERDEM
Elektromanyetik alanın maya hücreleri üzerindeki etkilerinin incelenmesi 23 - 28
6. İlhan BOZYİĞİT, Özcan ÖZKAN, Hülya BELEN, Toshima NOBUNAGA
Spesifik patojen free (SPF) fare üretme çalışması 29 - 35

DERLEMELER

7. Teoman Z. APAN
Yeni peptid antibiyotik olan magainin ve peksigananın etkileri 37 - 40
8. Serpil TURHAN, Zeynep KÜTÜK, Fatma UÇAR
Subklinik hipotiroidizm ve ateroskleroz 41 - 48
9. Remzi TOPRAK, Nizami AKTÜRK
Gürültünün insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri 49 - 58

CONTENTS

RESEARCH ARTICLES

1. Nurittin ARDIÇ, Mustafa ÖZYURT, Tuncay KURUKUYU, İlker Murat ŞEN
Screening of HBV, HCV, HIV and syphilis in blood donors applying to Blood Center of
Diyarbakir Military Hospital 1 - 4
2. Abbas YOUSEFI RAD, Ahmet ARSLANTÜRK
Determination of susceptibility of meropenem, ofloxacin, cefepime with disc diffusion and E-test 5 - 8
3. Yıldırım BAYAZIT, Hilal ÖZCEBE
Incidence and prevalence of cutaneous leishmaniasis in central part of Şanlıurfa province 9 - 14
4. Recep KURT, Belma ASLIM, Yavuz BEYATLI, Z.Nur YÜKSEKDAĞ
Determination of antibiotic sensitivity, β -lactamase activity and plasmid DNA's of
Staphylococcus bacteria isolated from skin 15 - 22
5. Özlem EROL, Günhan ERDEM
The investigation of the effects of electromagnetic fields on yeast cells 23 - 28
6. İlhan BOZYİĞİT, Özcan ÖZKAN, Hülya BELEN, Toshima NOBUNAGA
Study of breeding specific pathogen free (SPF) mice 29 - 35

REVIEWS

7. Teoman Z. APAN
Effects of magainin and pexiganan as new peptide antibiotics 37 - 40
8. Serpil TURHAN, Zeynep KÜTÜK, Fatma UÇAR
Subclinical hypothyroidism and atherosclerosis 41 - 48
9. Remzi TOPRAK, Nizami AKTÜRK
The negative effects of noise on human health 49 - 58

**DIYARBAKIR ASKER HASTANESİ KAN MERKEZİNE BAŞVURAN
KAN DONÖRLERİNDE HBV, HCV, HIV VE SİFİLİS TARAMASI**Nurittin ARDIÇ¹Mustafa ÖZYURT¹Tuncay KURUKUYU¹İlker Murat ŞEN²**ÖZET**

Transfüzyonla ilişkili enfeksiyonlar, her zaman önemini koruyan bir problemdir. Bu enfeksiyonların önlenmesinde kan donörlerindeki prevalansının bilinmesi önemlidir. Bu amaçla kan donörlerinde en fazla çalışılan testler HBsAg, anti-HCV, anti-HIV ve VDRL/RPR'dir. Bu çalışmada, 1998-2001 yılları arasında hastanemiz kan merkezine başvuran kan donörlerinde HBsAg, anti-HCV, anti-HIV ve RPR pozitifliği araştırılmıştır. Bu testlerden ilk üçü ELISA, sonuncusu ise lam aglutinasyon yöntemi ile çalışılmıştır. Yedisi kadın, 52'si erkek sivil vatandaş ve 2145'i asker olmak üzere toplam 2204 gönüllü kan donöründen 52'sinde (%2.36) HBsAg pozitifliği saptanırken, anti-HIV, anti-HCV ve RPR taraması tüm donörlerde negatif olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlar

**SCREENING OF HBV, HCV, HIV AND SYPHILIS IN BLOOD DONORS APPLYING TO
BLOOD CENTER OF DIYARBAKIR MILITARY HOSPITAL****SUMMARY**

Tranfusion related infections can cause serious diseases. It is important that knowing of prevalence in donors to prevents these infections. For this reason, it is most frequently screened with HBsAg, anti-HIV, anti-HCV and VDRL/RPR tests in blood donors. In this study, positivity of HBsAg, anti-HCV, anti-HIV and RPR were investigated in blood donors who applied to the blood center of our hospital between 1998-2001. HBsAg, anti-HCV, anti-HIV tests were performed by ELISA, otherwise RPR was carried out by slide agglutination. In the study, total 2204 voluntary donors were investigated including seven women and 52 men civilian persons, as well as 2145 soldiers. Of all cases, 52 (2.36%) were HBsAg positive. The anti-HCV, anti-HIV or RPR positivity were not determined.

Key Words: Transfusion-transmitted infections

GİRİŞ

Kan ve kan ürünlerinin günümüzdeki önemi tartışılmazdır, fakat yol açtıkları enfeksiyonlarla da önemli bir yer tutmaktadırlar. Hepatit A, B, C, D, G virusları, insan immun yetmezlik virusu (HIV), insan T hücre lenfotropik virusu (HTLV), sit-omegalovirus (CMV), Epstein-Barr virusu (EBV), insan parvovirusu B19, insan herpesvirusu-8 (HHV-8), transfusion transmitted (TT) virus gibi

viral etkenler; *Treponema pallidum*, *Salmonella*, *Brucella* ve *Rickettsia* gibi bakteriler; *Plasmodium*, *Babesia* ve *Trypanosoma* gibi parazitler kan transfüzyonuyla bulaşabilmektedir (1-3). Donör kanlarında bu ajanların taranması, geçişlerin önlenmesi açısından önem arz etmektedir. Bununla birlikte yapılan rutin tarama testleri, tüm enfeksiyöz donörleri tespit etmede yeterli

¹GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Mikrobiyoloji ve Kl. Mik. Servisi / İstanbul

²Asker Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Servisi / Diyarbakır

Yazışma adresi: Nurittin ARDIÇ, GATA Haydarpaşa Mikrobiyoloji ve Kl. Mik. Servisi, Kadıköy / İstanbul
e-mail: nurittinardic@yahoo.com Tel : +90216 346 26 00 / 2168 Fax : +90 216 348 78 80

olamamaktadır (2). Ülkemizde 1983 yılında hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve sifilis, 1987'de HIV, 1996 yılında da hepatit C virusu (HCV) için kan donörlerinde taramalar zorunlu hale getirilmiştir (4).

Bu çalışmanın amacı, Diyarbakır Asker Hastanesi Kan Merkezine başvuran kan donörlerinde HBV, HCV, HIV ve sifilis seroprevalanslarını ortaya koymaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, 1998-2001 yılları arasında Diyarbakır Asker Hastanesi Kan Merkezine başvuran toplam 2204 gönüllü kan donöründe araştırılan HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV ve RPR (rapid plasma reagent) sonuçları değerlendirilmiştir. 1998 yılından 2001 yılına kadar sırasıyla 932, 443, 466 ve 363 örnek defter kayıtları taranarak retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışma grubunda yer alan donörlerin yedisi 20-29 yaşları arasında kadın, 52'si 18-35 yaşları arasında erkek sivil vatandaş olup, gerisi yaşları 20-25 arasında değişen 2145 askerdir.

Kan donörlerinde; HBsAg (ImmunoComb II/Orgenics/İsrail), Anti-HIV (ImmunoComb II/Orgenics/İsrail) ve Anti-HCV (ImmunoComb II/Orgenics/İsrail) ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. Sifilis için ise RPR (Chimica Diagnostici/Italy) lam aglutinasyon yöntemi kullanılmıştır.

BULGULAR

Toplam 2204 donöre ait serumlardan 52'sinde (%2.36) HBsAg pozitifliği saptanırken, olguların hiçbirinde anti-HCV, anti-HIV ve RPR pozitifliği bulunamamıştır. HBsAg pozitifliği 2.2 ile 2.4 arasında değişmekte olup, yıllara göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Kadın donörlerde HBsAg pozitifliği tespit edilemezken, erkek sivil donörlerden ikisi (%3.8), asker donörlerden de 50'si (%2.3) pozitif olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA

Kan transfüzyonu sonucunda oluşan ölüm-lerin çoğundan transfüzyonla bulaşan enfeksiyon ajanları sorumludur ve bunlardan en önemlisi HBV'dir. Amerika Birleşik Devletleri'nde kan ve kan ürünleri ile viral enfeksiyon bulaşma riski HIV için 1/677000, HCV için 1/103000, HBV için 1/63000 olarak bildirilmiştir (5).

ABD'de ilk kez kan veren donörlerin belirlendiği 1976-1994 yıllarını kapsayan çalışmada, HBsAg pozitifliği 1976'da %3.6, 1994'de %3.1 olarak belirlenmiştir. Bu oran 2001'de ise %0.3-1.7'lere kadar inmiştir. Oranlarda saptanan azalmada, 1992'de uygulanmaya başlanan ulusal aşılama programının etkili olacağı savunulmuştur (6, 7).

Koçak ve ark. (8), İstanbul'daki farklı merkezlerde 2000-2002 yıllarını kapsayan geniş çaplı araştırmalarında, 358863 olguyu taramışlar ve HBsAg pozitiflik oranının merkezler arasında %2.1 ile %3.1 arasında değiştiğini tespit etmişlerdir. Türkiye'deki çeşitli kan merkezlerinde ise bu oran % 1.7 ile %11.5 arasında bildirilmektedir. Çalışmalar arasındaki bu farkın çalışma yöntemlerine, coğrafi bölgeye, çalışılan popülasyonun özelliklerine bağlı olabileceği belirtilmektedir (9-15). Çalışmamızda bulmuş olduğumuz %2.36'lık sonuç da bu oranlara uygunluk göstermektedir.

Kızılay Kan Merkezi verilerine göre 1985'te donör kanlarında HBsAg pozitifliği %6.7 iken, bu oran 1998'te %1.4'e kadar gerilemiştir. Özgüneş ve ark. da (17), 1999-2002 yılları arasında kapsayan çalışmalarında HBsAg pozitifliğinin yıllara göre azalarak %4'ten %2.4'e gerilediğini gözlemişlerdir. Daha önceki yıllarda, çalışmamızın yürütüldüğü Diyarbakır ilinde HBsAg pozitifliği %10'un üzerinde bulunmuştur (16). Kızılay Kan Merkezi ve Özgüneş ve arkadaşlarının bulduğu sonuçlara paralel bir şekilde, Diyarbakır ilinde de HBsAg pozitifliğinde

Tablo 1. HBsAg pozitifliğinin yıllara göre dağılımı

	1998	1999	2000	2001	Toplam
Donör Sayısı	932	443	466	363	2204
HBsAg Pozitifliği	23 (%2.4)	10 (%2.2)	11 (%2.3)	8 (%2.2)	52 (%2.36)

azalma olabileceği ve çalışmamızda bulmuş olduğumuz %2.36'lık oranın bu düşüşü yansıtabileceği düşünülmektedir. Son yıllardaki HBsAg pozitifliğindeki azalmanın sebepleri arasında, toplumdaki hepatit bilincinin artması, pozitif olanların kan merkezlerine kan vermek üzere başvurmaması ve negatif olanların aşılama oranlarındaki artış sayılmaktadır. Yine kitlesel aşılamalarda ortak enjektör kullanımından vazgeçilmesi de önemli sebepler arasındadır (16).

Anti-HIV antikor pozitifliği farklı merkezlerde, hatta aynı merkezde farklı kitler ile tekrarlandığında değişik oranlarda bulunmuş, Western Blot (WB) ile kontrol edilenlerin genellikle negatif oldukları görülmüştür (18). Ayhan ve arkadaşları (19), 304967 kişide ELISA ile yaptıkları taramada 2289 anti-HIV pozitifliği tespit etmiş; ancak bunların sadece 15'ini WB ile doğrulayabilmişlerdir. Yılmaz ve ark. ise (20), 84179 olguluk çalışmada saptadıkları 658 pozitif örneğe ait sonuçları, farklı bir ELISA kiti ile karşılaştırdıklarında sadece ikisinde pozitiflik tespit edebildiklerini belirtmişlerdir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre Aralık 2000 itibarıyla ülkemizdeki HIV/AIDS olgu sayısı 1148'dir (21). Çalışmamızda 2204 örnekte, anti-HIV pozitifliğine rastlanmamasının, diğer çalışmalarla uygun olduğu düşünülmektedir.

Türkiye'de donör kanlarına ait çalışmalarda anti-HCV oranlarının %0-1.8 arasında olduğu saptanmış olup, sonuçlar test edilen sayıya ve kullanılan test kitlerine göre çalışmalar arasında farklılıklar gösterebilmektedir (22). Ayrıca sadece anti-HCV sonuçları ile gerçek sonuç alınamayabileceği, antikor yanıtının enfeksiyonun seyri sırasında oldukça geç pozitifleşebileceği de akıldan çıkarılmamalıdır. Çalışmamızda, donörlerin hiçbirinde anti-HCV pozitifliğine rastlanmamıştır.

Ülkemiz için sifilis seropozitiflik oranı %0.06-0.46 arasında bildirilmekte olup (4), çalışmamızda tüm donörlerde negatif bulunmuştur. Transfüzyon yoluyla sifilis geçiş oranı oldukça düşüktür. Bunun nedeni donör kanlarında yapılmakta olan düzenli taramalar, *T.pallidum*'un +4°C'de üç günden fazla aktif kalamaması ve transfüzyon yapılan kişilerin genellikle antibiyotik kullanıyor olmasıdır. Donör kanlarında sifilis taramasının, bu hastalığın geçişini önlemenin yanı sıra, transfüzyonla bulaşan diğer hastalıkların bir göstergesi olması açısından da önemi büyüktür (4, 18).

Sonuç olarak, donör kan ve kan ürünlerinin transfüzyon öncesi tarama testleri ile incelenmesi hayati olup, özellikle risk grubunun yüksek bulunduğu bölgelerde bu testlerin uygulanması daha da önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ho M, Dummer JS. Risk factors and approaches to infections in transplant recipient. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principle and Practice of Infectious Diseases, 4th ed. New York: Churchill Livingstone Company, 1995: 2284-91.
2. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Infectious agents transmitted by transfusion. In: Mollison PL, ed. Blood Transfusion In Clinical Medicine, Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993: 710-85.
3. Akhter J, Quadri H. Transmission of infectious diseases by blood transfusion. Infect Dis Pract, 1999; 23: 13.
4. Erol S, Şahin ÜA, Özkurt Z, Yer AR, Bozhalil S. Erzurum yöresindeki kan donörlerinde HBsAg, anti-HCV, anti-HIV ve nontreponemal sifiliz antikorlarının seroprevalansı. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2001; 31: 245-9.
5. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. N Engl J Med. 1996; 334: 1685-90.
6. Coleman PJ, McQuillan GM, Moyer LA, et al. Incidence of hepatitis B virus infection in the United States, 1976-1994. J Infect Dis. 1998; 178: 954-9.

7. Altındış M, Koçoğlu F. Afyon bölgesi kan donörlerinde viral enfeksiyon etkenlerinin araştırılması. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2001; 58: 61-6.
8. Koçak N, Sönmezoğlu M, Çetinkaya F ve ark. İstanbul'da farklı kan merkezlerinde alınan donör kanlarında üç yıllık HBV, HCV ve HIV seroprevalans oranlarının karşılaştırılması. *KLİMİK XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kongre Kitapçığı*, İstanbul, 2003; 366.
9. Ayaz C, Bolaman Z, Gül K, Yenice N: Diyarbakır'da kan donörlerinde HBsAg ve Anti-HIV antikorlarının araştırılması. *Klimik Derg.* 1992; 5: 23.
10. Yiğit N, Görgün S, Yazgı H, Al F, Ayyıldız A. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Araştırma Hastanesine Ocak 1995-Mayıs 1997 tarihleri arasında başvuran kan donörlerinde HBsAg, anti-HCV, anti-HIV ve sifiliz faktör araştırılması. *VIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kongre Kitabı*, Antalya, 1997; 402.
11. Özbakkaloğlu B, Tutan A, Ayder S, Tuncay G. Donör kanlarında HBV yüzey antijen sıklığı, *XXVI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kongre Kitabı*, Antalya, 1994; 235.
12. Patıroğlu T, Kumandaş S. Kan vericilerinde anti-HIV, sifiliz ve HBsAg araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 1991; 5: 155.
13. Durel S, Atalay U, Anter U. Ankara bölgesindeki kan donörlerinde HBsAg, anti-HCV, anti-HIV ve sifilizin 5 yıllık seroprevalansı, *VIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kongre Kitabı*, Antalya, 1997; 401.
14. Balık İ. Hepatit B Epidemiyolojisi. Kılıçturgay K, ed. *Viral Hepatit 94'te*, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 1994; 91.
15. Aydın F, Canyılmaz D, Cihanyurdu D, Çubukçu K, Ertürk M. K.T.Ü. Farabi Hastanesi Kan Merkezine başvuran 30190 kan donöründe HBsAg, HCV, HIV ve sifiliz pozitifliği. *VIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kongre Kitabı*, Antalya, 1997; 445.
16. Taşyaran MA. HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi. Kılıçturgay K, Badur S, eds. *Viral Hepatit 2001'de*. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2001; 121-8.
17. Özgüneş N, Yazıcı S, Ceylan N, Üçışık CA, Yazıcıoğlu S, Sargın. SSKB Göztepe Eğitim Hastanesi Kan Bankası donör kanlarının HBsAg, anti-HCV, anti-HIV1-2 ve non-treponemal sifiliz test sonuçları. *KLİMİK XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kongre Kitapçığı*, İstanbul, 2003; 366.
18. Kuzucu Ç, Yücel M, Karakoç E, Acar N. S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kan Merkezine başvuran donörlerin HBV, HIV, HCV ve sifiliz tarama testlerinin beş yıllık değerlendirmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2001; 31: 250-8.
19. Ayhan FY, Çakmak C, Mısıktık İ. Kan vericilerde HIV serolojisi. 1996-1998 dönemi verileri, *IV. Türkiye AIDS Kongresi Kongre Kitapçığı*, İzmir, 1999; 211.
20. Yılmaz G, Kansak N, Horasanlı S ve ark. İstanbul'da kan donörlerinde HIV enfeksiyon prevalansı, *IV. Türkiye AIDS Kongresi Kongre Kitapçığı*, İzmir, 1999; 217.
21. Tümer A, Ünal S. HIV/AIDS epidemiyolojisi ve korunma. Uzun Ö, Ünal S, eds. *Güncel Bilgiler Işığında Enfeksiyon Hastalıkları 2002'de*, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002; 903-13.
22. Badur S. Ülkemizde viral hepatitlerin durumu. Kılıçturgay K, *Viral Hepatit 94*. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 1994; 15-39.

**DİSK DİFÜZYON VE E-TESTİ İLE MEROPENEM, OFLOKSASİN
VE SEFEPİM'İN DUYARLILIKLARININ SAPTANMASI**Abbas YOUSEFI RAD¹Ahmet ARSLANTÜRK²**ÖZET**

Hastanemizin poliklinik ve yatan hastalarından gönderilen balgam, bronkoalveolar lavaj, parasentez, vb. örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* (n=15), *Klebsiella pneumoniae* (n=11) ve *Escherichia coli* (n=5) suşlarının meropenem, sefepim ve ofloksasin'e karşı duyarlılıkları E-testi ve disk difüzyon yöntemleri ile ölçüldü. Buna göre, E-testi ile *Pseudomonas aeruginosa* meropeneme %73, ofloksasine %53, sefepime %67, *Klebsiella pneumoniae* sırasıyla %100, %91, %82 ve *Escherichia coli* her üç antibiyotiğe %60 duyarlı bulunmuştur. Disk difüzyon yöntemi ile *Pseudomonas aeruginosa* meropeneme %73, ofloksasine %47, sefepime %53, *Klebsiella pneumoniae* sırasıyla %100, %91, %82 ve *Escherichia coli* her üç antibiyotiğe %80 duyarlı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hassasiyet testi, Gram negatif bakteriler, Meropenem, Sefepim, Ofloksasin

**DETERMINATION OF SUSCEPTIBILITY OF MEROPENEM, OFLOXACIN,
CEFEPIME WITH DISC DIFFUSION AND E-TEST****SUMMARY**

The sensitivities of some of *Pseudomonas aeruginosa* (n=15), *Klebsiella pneumoniae* (n=11) and *Escherichia coli* (n=5) isolated from the sputum, bronchoalveolar lavage, paracentesis fluid specimen etc., sent from patients of our hospitals clinic and hospitalized patients, were measured against meropenem, cefepim and ofloxacin by E-Test and disc diffusion methods. According to this, it's found that on the E-Test, *Pseudomonas aeruginosa* is sensitive 73% to meropenem 53% to ofloxacin, 67% to cefepim, *Klebsiella pneumoniae* was sensitive 100%, 91%, 82% and *Escherichia coli* was sensitive 60% to each three antibiotics. By the method of disc diffusion, it is found that *Pseudomonas aeruginosa* was sensitive 73% to meropenem, 47% to ofloxacin, 53% to cefepim, *Klebsiella pneumoniae* is sensitive in order to 100%, 91%, 82% and *Escherichia coli* is sensitive %80 to each three antibiotics.

Key Words: Susceptibility test, Gram negative bacteria, Meropenem, Cefepim, Ofloxacin

GİRİŞ

Mikrobiyoloji ve klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında antimikrobiyal duyarlılık testleri değişik yöntemler ile yapılmaktadır. En sık kullanılan yöntemler disk difüzyon, agar dilüsyon, E-test ve son yıllarda geliştirilmiş otomatik duyarlılık testleridir (1). E-testi, disk difüzyon, agar dilüsyon ve minimum inhibisyon konsantrasyon testlerinin bir modifikasyonudur.

Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) saptayan yöntemlerden E-testi, agar dilüsyona göre daha kolay ve pratik olması nedeniyle daha çok tercih edilmektedir (1,2).

Sefepim (SEP), kimyasal yapısında dihidro-tiyazin halkasında bir kuaterner amonyum iyonu taşıması ile diğer sefalosporinlerden ayrılan bir metoksimino aminotiyazolil sefalosporindir.

¹Mesa Hastanesi Klinik Laboratuvarı, 06520 Söğütözü, Ankara

²Kütahya Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Kütahya

Yazışma adresi: Ph.D.Mik.Uzm.Abbas YOUSEFI RAD, Mesa Hastanesi Klinik Laboratuvarı, Yaşam Cad. No:5, 06520 Söğütözü/Ankara
e-mail: ataner@mesa.com.tr Tel: +90 312 292 99 19 Fax: +90 312 284 79 44

Sefepim diğer 3. kuşak sefalosporinlere kıyasla prokaryotların hücre membranlarından daha kolay geçebildiği için kromozomal sefalosporinazlardan daha az etkilenir (3-5).

Kinolon grubundan olan ofloksasin (OFX) DNA-giraz inhibisyonu ile prokaryot hücrede DNA sentezini önleyerek, özellikle Gram negatif bakterilere bakterisid etki gösterirler. Kinolonlara karşı *in vivo* şartlarda plazmidal direnç gösterilmemiştir (6-8).

Meropenem (MEP), periplazmik boşlukta yer alan β -laktamaz enzimlerinden etkilenmeyip Gram negatif bakterilerin hücre duvarından geçerek sitoplazmik membrandaki hedef proteinlere bağlanır ve böylece hücre duvarındaki bileşiklerin sentezini bozarak hücrenin ölümüne yol açar (9-11).

Gram negatif bakterilerin sebep oldukları solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan yukarıda adı geçen her üç antibiyotik, klinisyenler tarafından tercih edilen antibiyotiklerdir. Bu çalışmada MEP, SEP ve OFX antibiyotiklerinin balgam, bronkoalveolar lavaj, parasentez gibi kültürlerden izole edilen gram negatif bakterilerden *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae* ve *E.coli*'ye etkileri ve bu antibiyotiklere gösterdikleri hassasiyetin E-testi ve disk difüzyon testleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bayındır Hastanesinin Göğüs Hastalıkları Ünitesi'nde yatan hastalardan mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen balgam, bronkoalveolar lavaj, parasentez gibi klinik örneklerden izole edilen suşlar mikrobiyolojik yöntemlerle *P.aeruginosa* (n=15), *K.pneumoniae* (n=11) ve *E.coli* (n=5) olarak tanımlanmıştır. Disk difüzyon yöntemi ve E-test ile bu suşların MEP, SFP ve OFX'e karşı duyarlılıkları NCCLS standartlarına uygun olarak yapılmıştır. Bu çalışmada standart suş olarak *P.aeruginosa* ATCC 27853 ve *E.coli* ATCC 25922 kullanılmıştır. Çalışmada elde edilen sonuçları istatistiki değerlendirilmesinde Khi kare (Statgraphics plus 5.1) kullanılmıştır.

BULGULAR

P.aeruginosa suşlarının OFX ve SEP'e karşı hassasiyetlerinin saptanmasında E-testi ve disk difüzyon yöntemleri arasında istatistiksel olarak fark olduğu ($P<0.05$), MEP antibiyotiğine karşı hassasiyetin belirlenmesinde ise yöntemler

arasında bir fark olmadığı saptanmıştır ($P> 0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. *P.aeruginosa*'nın duyarlılık sonuçları

Antibiyotik	<i>P.aeruginosa</i> * (n=15)					
	E-testi (%)			Disk difüzyon yöntemi (%)		
	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
MEP	73	0	27	73	0	27
OFX	53	20	27	47	13	40
SEP	67	7	26	53	13	33

K.pneumoniae suşlarının E-test ve disk difüzyon yöntemleri ile her üç antibiyotiğe karşı aynı hassasiyet sonuçları elde edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. *K.pneumoniae*'nin duyarlılık sonuçları

Antibiyotik	<i>K.pneumoniae</i> * (n=11)					
	E-testi (%)			Disk difüzyon yöntemi (%)		
	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
MEP	100	0	0	100	0	0
OFX	91	0	9	91	0	9
SEP	82	0	18	82	0	18

Çalışmada kullanılan *E.coli* suşlarının, E-testi ve disk difüzyon yöntemi ile MEP, OFX ve SEP antibiyotik hassasiyetleri ölçüldüğünde iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($P<0.05$) saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. *E.coli*'nin duyarlılık sonuçları

Antibiyotik	<i>E.coli</i> * (n=5)					
	E-testi (%)			Disk difüzyon yöntemi (%)		
	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
MEP	60	0	40	80	0	20
OFX	60	0	40	80	0	20
SEP	60	0	40	80	0	20

TARTIŞMA

Antimikrobiklerin MİK düzeylerini mikrodilüsyonla saptamak zaman alıcı bir metoddur. Buna karşın E-testi, disk difüzyon yönteminde olduğu gibi kolay uygulanması ve aynı zamanda dilüsyon yöntemlerinde olduğu gibi MİK değerlerini ortaya çıkartması nedeniyle günümüzde mikrobiyoloji laboratuvarlarının tercihi olmuştur (12).

Çalışmada, hastanemizin polikliniklerinden ve yatan hastalardan mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen balgam, bronkoskobik lavaj, parasetez, vb. örneklerinden izole edilen *P.aeruginosa* (n=15), *K.pneumoniae* (n=11) ve *E.coli* (n=5) suşlarının, MEP, OFX ve SEP'e karşı E-testi ve disk difüzyon yöntemi ile duyarlılıkları karşılaştırılmıştır. *P.aeruginosa* suşlarının MEP, OFX ve SEP'e karşı hassasiyetleri E-testi ve disk difüzyon yöntemleri sırasıyla %100, %94 ve %86'lık bir benzerlik saptanmıştır. Bu antibiyotiklerin *K.pneumoniae*'ye karşı hassasiyetleri E-testi ve disk difüzyon yöntemleri ile karşılaştırıldığı zaman iki yöntem arasında %100 benzerlik olduğu bulunmuştur. Tablo 1 ve 2'de E-testi ve disk difüzyon yöntemleri ile yapılan ölçümlerde, *P.aeruginosa* ve *K.pneumoniae*'nin MEP'e karşı OFX ve SEP'den daha duyarlı ($p<0.5$) olduğu saptanmıştır. *E.coli* suşlarında ise her 3 antibiyotik için 2 yöntem arasında %80 benzerlik olduğu görülmektedir. Bu durum iki yöntem arasında antibiyotik hassasiyet ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p=0.5$) olduğunu göstermektedir. *E.coli* suşlarında her üç antibiyotikçe karşı E-test ve disk difüzyon ile aynı sayıda %60 ve %80 oranlarında aynı hassasiyet değerleri saptanmıştır (Tablo 3).

İki farklı antibiyotik hassasiyet testinin mikroorganizmalar arasındaki farklılığına bakıldığı zaman uyumlu olmayan sonuçlar elde edilmiştir. *P.aeruginosa* suşlarında iki yöntem arasında antibiyotiklere göre değişen farklı

sonuçlar elde edilmiştir (Tablo1). *K.pneumoniae* suşlarında 2 test ile aynı hassasiyet ve direnç oranları saptanmıştır (Tablo 2). *E.coli* suşlarında ise yöntemler arasında fark olmasına rağmen ($p=0.5$) aynı yöntemde her üç antibiyotikğin etkileri arasında fark gözlenmemiştir. Ancak *E.coli* suşları her iki yöntem karşılaştırıldığında ise E-testi ile suşlarında antibiyotik dirençleri daha yüksek ($p=0.3$) bulunmuştur (Tablo3).

Ulusoy ve ark. (13) 100 Gram negatif bakterinin 11 farklı antibiyotiğe duyarlılıklarını E-testi ve disk difüzyon yöntemiyle araştırdıkları çalışmalarında, iki testin uyumluluğunun değişik antimikrobiyaller için %92 ile %100 arasında değiştiğini bildirmişlerdir.

Gebitekin ve ark. (14), E-testi ve disk difüzyon ile *P.aeruginosa* suşlarını MEP'e karşı duyarlılıklarını araştırmış ve her iki metodunda birbiri ile uyumlu olduğunu bildirmiştir (14).

Baker ve ark. (1) Gram negatif bakteriler ile yaptıkları bir çalışmada, E-testi sonuçlarını disk difüzyon ile karşılaştırmışlar ve iki yöntem arasında %95.1'lik uyum olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise E-testi ve disk difüzyon yöntemleri arasında %80 ile %100 arasında değişen bir uyum saptanmıştır.

Bu sonuçlara göre E-testi ve disk difüzyon metodları arasında her zaman %100 bir uyum gözlenmemektedir. Ancak mikroorganizmaların MİK değerlerinin belirlenmesinde E-testi, disk difüzyon yöntemine göre daha üstün olduğu için öncelikli yöntem olarak seçilmesinin faydalı olacağı görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Baker CN, Stocker SA, Culver DH, Thornsberry C. Comparison of the E-Test to agar dilution, broth microdilution and agar diffusion susceptibility testing techniques by using a special challenge set of bacteria. J Clin Microbiol 1991; 29: 533.
2. Huang MB, Baker CN, Banerjee S, Tenover FC. Accuracy of the E-Test for determining antimicrobial susceptibility of staphylococci, enterococci, Campylobacter jejuni and Gram-negative bacteria resistant to antimicrobial agents. J Clin Microbiol 1992; 30: 3243.
3. Bryskier A. New concepts in the field of cephalosporins; C3' quaternary ammonium cepheems (Group IV). J Clin Microbiol Infect 1997; 3 (Suppl 1): 1.
4. Grassi GG, Grassi C. Cefepime: overview of activity in vivo and in vitro. J Antimicrob. Chemother 1993; 32 (Suppl B): 87.
5. Hancock REW, Bellido R. Antibacterial in vitro activity of fourth generation cephalosporins. J Chemother 1996; 8: 31.

6. Amyes SGB, Gemmell CG. Antibiotic resistance in bacteria. J Clin Microbiol 1992; 36: 4.
7. Munshi MH, Sack DA, Haider K, Ahmed ZU, Rahaman MM, Morshed MG. Plasmid-mediated resistance to nalidixic acid in *Shigella dysenteriae* type 1. Lancet 1987; 2: 419.
8. Wolfson JS, Hooper DC. The fluoroquinolones: structures, mechanisms of action and resistance, and spectra of activity in vitro. Antimicrob Agents Chemother 1985; 29: 581.
9. Hikida M, Kawashima K, Yoshida M, Mitsunashi S. Inactivation of new carbapenem antibiotics by dehydropeptidase-I from porcine and human renal cortex. J Antimicrob Chemother 1992; 30(2): 129-34.
10. Bax RP, Bastain W, Featherstone A, Wilkinson DM, Hutchison M, Haworth SJ. The pharmacokinetics of meropenem in volunteers. J Antimicrob Chemother 1989; 24 (Suppl A): 311-20.
11. Jacoby GA, Carreras I. Activities of beta-lactam antibiotics against *E.coli* strains producing extended-spectrum beta-lactamases. Antimicrob. Agents Chemo. 1989; 34: 855-62.
12. Martinez LM, Ortega MC, Suaeez AI. Comparison of E-test with broth microdilution and disk diffusion for susceptibility testing of *Coryneform* bacteria. J Clin Microbiol 1995; 33: 1318.
13. Ulusoy S, Arda B, Özer Ö, Çetin B, ve Özinel M.A. E-Test: Yeni bir antimikrobiyal duyarlılık testinin disk difüzyon yöntemi ile karşılaştırılması. Ankem dergisi 1995; 9(1): 85-9.
14. Gebitekin C. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının seftazidim, piperasilin, imipenem ve meropenem antibiyotiklerine duyarlılıkları ve meropenem MİK değerlerinin E-test ile incelenmesi. (Uzmanlık tezi). Haydarpaşa Numune Hastanesi. İstanbul 1996.

ŞANLIURFA İLİ KENT MERKEZİNDE KUTANÖZ LEISHMANİASİS İNSİDANS ve PREVALANSIYıldırım BAYAZIT¹Hilal ÖZCEBE²**ÖZET**

Kutanöz leishmaniasis Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu araştırma Şanlıurfa İli merkezinde kutanöz leishmaniasisin prevalans ve insidansının belirlenmesi amacıyla yapılmıştır. Kent merkezinde 397 hanede 2432 kişi ile görüşülmüş ve muayene edilmiştir. Araştırmanın yapıldığı dönemde aynı bölgede Sağlık Bakanlığı'na bildirilen kutanöz leishmaniasis insidansı %0.17 olmasına karşın, çalışmamızda son bir yıl içindeki insidans %1,06 ve prevalans hızı %9.38 olarak bulunmuştur. Hastalığın insidansının yüksek bulunması hastalığa yönelik koruyucu çevre sağlığı hizmetlerin ivedilikle sunulması gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. Toplum içinde sık görülen ve sekel bırakan bu hastalığın gerçek görülme sıklığının bilinmesi ve yapılan müdahalelerin etkinliğinin değerlendirilmesi kayıt sisteminin iyileştirilmesi ile sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Kutanöz leishmaniasis, epidemiyoloji, Şanlıurfa, Türkiye

**INCIDENCE AND PREVALENCE OF CUTANEOUS LEISHMANIASIS
IN CENTRAL PART OF ŞANLIURFA PROVINCE****SUMMARY**

Cutaneous leishmaniasis is an important public health problem in the South eastern part of Turkey. It is aimed to find out the incidence and prevalence of cutaneous leishmaniasis in the central part of Şanlıurfa province. 2432 people in 397 households were interviewed and examined in this research. Although the incidens of cutaneous leishmaniasis cases reported to Ministry of Health was 0.17% in the same period, in our study we calculated the incidence of cutaneous leishmaniasis as 1.06% and the cumulative prevalence rate as 9.38% for last year. Because of the high incidence rate of the cutaneous leishmaniasis, the preventive health care should be provided immediately in the region. The surveillance system should be strengthen to calculate the incidence and prevalence rates at the health centres and hospitals and evaluate the success of the preventive health care programmes.

Key Words: Cutaneous leishmaniasis, epidemiology, Şanlıurfa, Turkey

GİRİŞ

Leishmaniasis'in önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu yıllarca göz ardı edilmiştir. Bugün leishmaniasis'in dünya üzerindeki 88 ülkede yaygın olarak bulunduğu ve ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğu kabul edilmektedir (1-3). Bu kadar yaygın görülmesinin yanı sıra son on yıl içinde bildirilen leishmaniasis vaka sayılarında keskin bir artış olduğu görülmektedir. Bütün dünyada yılda yaklaşık iki milyon yeni leishmaniasis olgusunun

ortaya çıktığı tahmin edilmekle beraber, bu vakaların sadece 600000'i resmi olarak bildirilmektedir (1-5).

Leishmaniasis, Türkiye'de de uzun bir geçmişe sahiptir ve ülkemizde bu hastalığın iki formu görülmektedir: Halk arasında Şark Çıbanı olarak da bilinen kutanöz leishmaniasis (KL) ve visceral leishmaniasis (VL). KL olguları Türkiye'deki vakaların oldukça büyük bir kısmını

¹Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Halk Sağlığı Bilim Uzmanı, Ankara

²Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara

Yazışma adresi: Dr. Yıldırım Bayazıt, Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Halk Sağlığı Bilim Uzmanı, Ankara
e-posta: yildirim.bayazit@saglik.gov.tr Tel: +90 312 435 32 15

oluşturmaktadır. 1833 yılından bu yana Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde endemik olarak görülen bu hastalık zaman zaman epidemiler de yapmaktadır. 1950'li yıllarda başlatılan ve yoğun biçimde sürdürülen sıtma mücadelesi sırasında uygulanan insektisitler, leishmaniasis vektörü olan *Phlebotomus* türlerini de etkilemiş ve hastalık oldukça uzun bir dönem Şanlıurfa ve Diyarbakır illerinde sporadik olarak görülmüştür. Ancak 1981 yılından bu yana vaka sayılarında artış görülmektedir (2, 6-8).

Şanlıurfa, Güneydoğu Anadolu Projesi'nin başkenti sayılan ve büyük bir nüfus artışına sahne olan, düzensiz kentleşme ve yerleşim problemlerini yoğun olarak yaşayan bir kentimizdir. Bu araştırma, Şanlıurfa İli'nde KL hastalığının prevalansını ve insidansını saptamak amacıyla planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma evreni olarak, Şanlıurfa İli şehir merkezinde, belediye sınırları içinde bulunan merkez sağlık ocaklarının kent merkezi sorumluluk bölgelerindeki hanelerde yaşayanlar alınmıştır. Kent merkezindeki toplam mahalle sayısı 50'dir (9). Şanlıurfa İli kent merkezi sağlık ocaklarındaki ev halkı tespit fişi kayıtlarına göre, 1997 yılında yıl ortası nüfus 365978 ve 1998 yılında yıl ortası nüfus 374718'dir.

Örneklem seçimi için araştırma bölgesinde daha önce yapılmış prevalans çalışmaları araştırılmış, fakat tüm yaş gruplarını içeren bir araştırma bulunamamıştır. Bütün yaş gruplarını kapsayan bir araştırmaya rastlanılmadığından beklenen prevalans hızı %50 ve kabul edilebilir örneklem hata sınırı %2 alınarak en büyük örneklem büyüklüğüne erişilmesi hedeflenmiştir. Hesaplanan örneklem 2401 olarak bulunmuştur. Örneklem büyüklüğünün ortalama hane büyüklüğüne (7.68) bölünmesi sonucu şehir merkezinden minimum 312 haneye ulaşılması hedeflenmiştir. Araştırma sırasında karşılaşılabilecek hata payı da göz önüne alınarak 400 haneye gidilmesi, tespit edilen hanelerin içinde son bir yıldır ikamet eden herkes ile görüşülmesi planlanmıştır.

Hane seçimi için şehir merkezindeki mahalle büyüklükleri göz önüne alınarak, örneklemi oluşturan 400 hane, mahallelerin nüfus büyüklüklerine göre ağırlıklı olarak mahallelere dağıtılmıştır. Daha sonra mahallelerin sokak listeleri temin edilmiş, bu listeden rasgele örneklem yöntemi ile seçilen sokaklarda, sokağa giriş yönüne göre sağdan üçüncü kapıdan başlanmıştır. Veri toplama sırasında evde kimsenin bulunmadığı hallerde ya da işyeri ise, bir ilerideki kapının çalınması şeklinde görüşmeler tamamlanmıştır.

Araştırma sonucunda 397 hane ile görüşme yapılmış, toplam 2432 kişi incelenmiştir. Yenişehir, Eğitim ve Bahçelievler sağlık ocakları bölgelerinden birer hane ile görüşme yapılamamıştır.

Araştırmada veri toplamak üzere, "Şanlıurfa İl Merkezi'nde Kutanoz Leishmaniasis Prevalansı Araştırması Anket Formu" hazırlanmıştır. Anket formu hazırlanırken, bu ve benzer konularda daha önce uygulanan anket formları ve konu ile ilgili uzman kişilerin önerileri alınmıştır. Anket hazırlığı aşamasında hastalığın epidemiyolojisi ve risk faktörleri de göz önünde tutulmuştur. Anket, araştırmacı tarafından bizzat uygulanmıştır. Tanı, skar kontrolü ve aktif lezyonlardan alınan örneklerin Şanlıurfa Merkez Harrankapı Sağlık Ocağı binasında bulunan Şark Çıbanı Tanı ve Tedavi Merkezinde mikroskopik incelenmesiyle konulmuştur.

BULGULAR

Araştırmaya katılan 2432 kişinin yaş ortalaması $21,95 \pm 17,22$ dir. Araştırmaya katılan kişilerin %53'ü (1288) erkek ve %47.0'ı (1144) kadındır. Erkeklerin yaş ortalaması 21,7 ($\pm 17,3$) ve kadınların 22,2 ($\pm 17,1$) dir. Örneklem yaş özellikleri, il geneli yaş özellikleri ile benzerlik göstermektedir.

Araştırmaya katılan 12 yaş ve üzerindeki kişilerin öğrenim durumları incelendiğinde %34'ü (521) okuryazar değil, %3.8'i (58) okuryazar, %40.5'i (622) ilkökul mezunu, %9.9'si (149) ortaokul mezunu, % 9.8'ü (151) lise mezunu ve %2.2'si (33) üniversite mezunudur. Görüşülen 15

yaş üzeri nüfusun %59.2'si (831) işsizdir. İşsizlerin %79.5'ini (661) kadınlar ve %20.5'ini (170) erkekler oluşturmaktadır.

Görüşülen ve muayene edilen kişilerin %1.06'sı son bir yıl içinde KL geçirmiş ya da halen aktif lezyonu bulunmaktayken, %9.38'i son bir yıldan önce KL hastalığını geçirmiştir. Örneklem grubunun %89.6'sının (2178) KL hastalığına yakalanmadıkları saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Şanlıurfa İli kent merkezinde KL geçirme durumu, 1998

KL Varlığı	Sayı	%
Son bir yıl içinde KL geçirenler ve halen aktif lezyonu olan kişiler	26	1.06
Son bir yıldan önce KL geçiren kişiler	228	9.38
Hastalığa yakalanmayan kişiler	2178	89.56
Toplam	2432	100.00

Araştırma sırasında ulaşılan ve muayene edilen kişilerin %1.06 (26)'sı KL hastalığını son bir yıl içinde geçirmiştir. Örneklem grubunda son bir yıl için KL insidansı %1.18 olarak bulunmuştur. Bir yıldan önce hastalığı geçirenler ise örneklem %9.38 (228)'ini oluşturmaktadır. Bu bulgulara göre hastalığın nokta prevalansı %10.44 bulunmuştur.

Tablo 2. Şanlıurfa İlinde kent merkezinde yaş gruplarına göre KL insidans ve prevalansları, 1998

Yaş Grupları	Örneklem	Yeni Vaka	Toplam Vaka	İnsidans %	Prevalans %
0	59	-	-	-	-
1-4	244	2	5	0.83	2.05
5-9	374	5	34	1.45	9.09
10-14	358	6	59	1.97	16.48
15-19	324	3	40	1.05	12.35
20-24	200	3	23	1.67	11.50
25-29	181	-	10	-	5.52
30-34	143	2	10	1.48	6.99
35-39	134	2	9	1.57	6.72
40-44	86	2	10	2.56	11.63
45-49	100	-	7	-	7.00
50-54	71	-	9	-	12.68
55-59	49	-	12	-	24.49
60-64	49	1	10	2.50	20.41
65 ve Üzeri	60	-	16	-	26.67
Toplam	2432	26	254	1.18	10.44

Hastalığın yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde, en yüksek insidansın 40-44 yaş grubunda ve %2.56 olduğu bulunmuştur. En yüksek prevalans 65 yaş üzerindeki grupta olup %26.67'dir. 0-1 yaş grubunda hiç vaka tespit edilmemiştir. Prevalansın en düşük olduğu grup %2.05 ile 1-4 yaş grubudur (Tablo 2).

Erkeklerde KL prevalansı %9.94 ve kadınlar da %11.01 olarak saptanmış ve cinsiyetlere göre KL görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Şanlıurfa İli kent merkezinde cinsiyetlere göre KL Prevalansı, 1998

Cinsiyet	Vaka		Sağlam		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Erkek	128	9.94	1160	90.06	1288	52.96
Kadın	126	11.01	1018	88.99	1144	47.04
Toplam	254	10.44	2178	89.56	2432	100.00

$$\chi^2 = 0,75 \quad p > 0,05$$

Araştırma kapsamında değerlendirilen hanelerin %64.74'ünde (257) hiç vakaya rastlanmazken, bir vaka bulunan hane oranı %19.65 (78), iki vaka bulunan %7.81 (31), üç vaka bulunanların oranı ise %4.53 (18)'dür. Geri kalan evlerde dört ve üzerinde vaka saptanmıştır. Bir hanede en fazla 8 vakaya rastlanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Şanlıurfa İli kent merkezinde hanelerde KL vakalarının dağılımı, 1998

KL Vaka Sayısı	Sayı	%
Vaka yok	257	64.74
1 vaka	78	19.65
2 vaka	31	7.81
3 vaka	18	4.53
4 vaka	9	2.27
5 vaka	2	0.50
6 vaka	1	0.25
8 vaka	1	0.25
Toplam	397	100.00

Hastalığın sağlık ocağı bölgelerine göre dağılımı incelendiğinde, en fazla vakanın Eğitim

Sağlık Ocağı bölgesinde, en yüksek insidansın %4.60 ile ve en yüksek prevalansın %21.70 ile Yakubiye Sağlık Ocağı bölgesinde olduğu görülmektedir (Tablo 5).

Tablo 5. Şanlıurfa ili kent merkezinde sağlık ocaklarına göre KL görülme sıklığı, 1998

Sağlık Ocağı	İnsidans (%)	Prevalans (%)
Harrankapı	1.35	9.99
Eğitim	0.65	16.66
Yenişehir	0.27	5.60
Tıfındır	1.55	3.05
Osmangazi	0.63	3.05
Bahçelievler	0.86	11.54
Yakubiye	4.60	21.70
Ertuğrul Gazi	4.17	12.66
Toplam	1.18	10.44

Aynı dönem içinde İl Sağlık Müdürlüğü'nün kayıt sisteminden elde edilen vaka sayısı ile araştırma sırasında elde edilen verinin karşılaştırması yapılmıştır. Araştırma bölgesinde Sağlık Müdürlüğü'nün belirlediği vakalara göre hastalık görülme sıklığı %0.17 iken, aynı bölge için araştırmada elde edilen prevalans %1.18'dir.

TARTIŞMA

Şanlıurfa İli kent merkezi'nde KL'nin görülme sıklığının saptanmasının amaçlandığı bu araştırmaya göre, araştırmaya katılan kişiler arasında prevalans %10.44 ve hastalığın son bir yıl içindeki insidansı %1.06 olarak bulunmuştur. Şanlıurfa Harrankapı'da 1997-2000 yılları arasında tanı konan akut KL'li vakalar tüm vakaların %90.8'ini oluşturmaktadır. Eski vakalarda skar oluştuğu ve bölge halkı tarafından bu skarın geçmeyeceği bilindiği için sağlık kurumuna başvurunun daha düşük olabileceği tahmin edilmektedir (10). Suriye'de Halep yakınlarındaki dört köyde pretroid emdirilmiş cibinlik kullanımına yönelik bir araştırmanın hazırlık aşamasında, köylerdeki 1994 yılı KL insidansı %3.3 ile 1,2 arasında değişen değerlerde bulunmuştur (11). Bölgede yapılan diğer çalışmaların ve bu araştırmada elde edilen bulguların sonuçları, tüm bu bölgenin halen endemik KL bölgesi olma özelliğini koruduğunu düşündürmektedir.

KL hastalığının yaş gruplarına göre görülme sıklığı incelendiğinde; insidansın 40-44 yaş grubunda %2.56 ile en yüksek olduğu ve 0-1 yaş grubunda hiç vaka bulunmadığı görülmüştür. Prevalansın %26.67 ile 65 yaş ve üzeri grupta en yüksek bulunduğu, %2.05 ile 1-4 yaş grubunda en düşük olarak bulunduğu tespit edilmiştir. Bu hastalığa yaşamı boyunca yakalanan tüm vakaların kümülatif olarak ileri yaş grubunda yüksek prevalansa sebep olması nedeniyle, ileri yaş grubunda prevalansın yüksek olması beklenen bir sonuçtur. Çok küçük çocukların daha koruyucu ortamlarda yetiştirilmesinin etkenle karşılaşmasını engelleyebileceği, çocuğun büyümesi ile dış etkenlerden daha kolay etkilenmeye başlayabileceği düşünülmektedir. Şanlıurfa'da 1997-2000 yılları arasında Harrankapı'da tanı konan hastaların epidemiyolojik örüntüsünde, vakaların %70'inin 20 yaşın altında, %27'sinin de 5-9 yaş grubunda olduğu saptanmıştır. Kayıtlardan elde edilen sayılarla yapılan epidemiyolojik çalışma sonuçları her ne kadar bölgedeki tüm vakaları temsil etmiyorsa da yaşlara göre dağılımları araştırma bulgularımızı desteklemektedir (10). Ancak aynı bölgede 1995 yılında 0-9 yaş grubunda yapılan bir prevalans çalışmasında, bu yaş grubunda hastalığın prevalansı %10.6 olarak bulunmuştur (12). Araştırmamızda ise 0-9 yaş grubunda KL prevalansı %5.76 bulunmuş olup, daha önceki araştırmaya göre daha düşüktür. Ancak her iki araştırmanın örneklem seçim tekniklerinin değişik olmasının ve bölge temsiliyetlerinin bu farklılığı yaratmış olabileceği düşünülmektedir. Diğer taraftan araştırmamızda 10-14 yaş grubunda KL prevalansı %16.48 bulunmuştur ki, bu yaş grubu 1995 yılındaki araştırmada 5-9 yaş grubunda yer almaktadır. 1995'li yıllarda bu yaş grubundaki epideminin, bu farklılığı açıklayabileceği varsayılmaktadır.

KL hastalığının araştırmaya katılanlar arasında cinsiyete göre dağılımında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır. Konu ile ilgili literatürde de hastalığın epidemiyolojik özellikleri arasında cinsiyetler arası fark tanımlanmamaktadır (3).

Bu araştırmada, görüşülen 397 hanenin %64.74'ünde hiç vakaya rastlanmazken, %19.65'inde ise bir vakaya rastlanmıştır. Aynı hanede birden fazla vaka olan haneler, toplamın %15.61'ini oluşturmaktadır. Antropotik KL'de aynı aile içinde birden fazla vakanın bulunabileceği, yani ev içinde bulaşmanın daha kolay olduğu bildirilmiştir (3,4,8,10,11)

Türkiye'de KL, Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde 1950'li yıllarda azalmış ve 1981 yılından itibaren ise vaka sayılarında tekrar artış olmaya başlamıştır. Bölgede Şanlıurfa ve Diyarbakır endemik KL bölgesi olarak tanımlanmaktadır. Ülke genelinde 1995 yılında 3850, 1996 yılında 2159, 1997 yılında 1247 ve 1998 yılında 1440 KL olgusu Sağlık Bakanlığı'na bildirilmiştir (9). 1997-2000 yılları arasında ise Şanlıurfa Harrankapı'da sağlık kurumuna başvuran vaka sayısında azalma olduğu saptanmıştır (10). Araştırmanın yapıldığı dönemde aynı bölgede Sağlık Bakanlığı'na bildirilen KL vaka sayılarına göre hesaplanan insidans %0.17 iken, araştırmada bulunan insidans %1.18'dir. Bu durum, bildiri zorunlu bir hastalık olan KL'nin süreyansında sorun olduğunu düşündürmektedir. Sağlık Bakanlığı'nın mevcut rutin bilgi toplama sistemi içinde en sağlıklı veri sağlık ocakları düzeyinde toplandığı halde, bu hastalığın tanı ve tedavisi hastanelerde yapılmaktadır. Tanı koymada karşılaşılan güçlükler ve bildirim sisteminin tam olarak çalışmamasının süreyans sisteminde gerçek

vaka sayısının tespit edilmesini engellediği varsayılmaktadır.

Bu araştırmada KL veya halk arasındaki adıyla Şark Çıbanı hastalığının, Şanlıurfa İli kent merkezi'nde son bir yıl içinde, her on sağlam kişiden birini etkilediği saptanmıştır. Hastalığın insidansının yüksek bulunması hastalığa yönelik koruyucu çevre sağlığı hizmetlerin ivedilikle sunulması gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. Hastalık insidansının genç yaş gruplarında yoğunlaşması, bu yaş gruplarına yönelik özel müdahalelere gereksinim olduğunu göstermektedir. Çocuk ve genç kesimin toplu olarak bulunduğu okullarda, KL ve koruyucu önlemler konusunda eğitim verilmesi ve okul taramaları ile erken tanı ve tedavi şansı sağlanmasının hastalığın görülme sıklığının düşürülmesine yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada uygulanan kesitsel araştırmalar oldukça pahalı ve zor epidemiyolojik araştırmalardır. Toplum içinde sık görülen ve sekel bırakan bu hastalığın gerçek görülme sıklığının bilinmesi ve yapılan müdahalelerin etkinliğinin değerlendirilmesi kayıt sisteminin iyileştirilmesi ile sağlanabilir. Vakaların önemli bir kısmının sağlık kurumuna başvurmamasının sağlanması ile hastalığın gerçek boyutları hakkında tahminler yapılabilir. Ancak sistemin zaman zaman kapsama araştırmaları yapılarak değerlendirilmesi de gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. WHO, Leishmaniasis, <http://www.who.int/tdr/diseases/leish/diseaseinfo.htm>, 23 June 2003.
2. Desjeux P. Information on the Epidemiology and Control of the Leishmaniasis by Country or Territory. WHO/LEISH/91.30. Switzerland, 1991.
3. WHO. The Leishmaniasis. Control of Tropical Diseases, Geneva, 1993.
4. WHO Expert Committee. Control of the Leishmaniasis. Geneva, 1990.
5. WHO Division of Control of Tropical Diseases, Progress Report 1996, WHO, Geneva, 1997; 11-2.
6. Afşar OZ. Country Report of Turkey. IZSS/MZCP/WHO Workshop on New Trends in Leishmaniasis Epidemiology and Control in the Mediterranean Area, Palermo, Sicily, Italy, 1997.
7. Babaloğlu N. Türkiye'de Leishmaniasis. I. Ulusal Tropikal Hastalıklar Kongresi Van Bildiri Özetleri, 15-20 Haziran 1998; 31-5.

8. Desjeux P. Duty Travel Report, WHO/CTD, Adana, Turkey, 1994.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Kayıtları, 1998.
10. Gürel MS, Ulukanlıgil M ve Özbilge H. Cutaneous leishmaniasis in Sanliurfa: epidemiologic and clinical features of the last four years (1997-2000). Int J Dermatol 2002; Jan 41(1): 32-7.
11. WHO Division of Control of Tropical Diseases. A cutaneous leishmaniasis control trial using pyrethroid-impregnated bednets in villages near Aleppo-Syria. WHO/LEISH/97.41, 1997.
12. Kaypmaz A, Şahin Ü, Can G. Urfa Şehir Merkezinde 0-9 Yaş Grubu Çocuklarda Cutaneous Leishmaniasis Prevalansı. Yayınlanmamış Araştırma Raporu, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, 1996.

**CİLTEN İZOLE EDİLEN STAFİLOKOKLARIN ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI,
β-LAKTAMAZ AKTİVİTELERİ VE PLAZMİT DNA İÇERİKLERİ**Recep KURT¹Belma ASLIM²Yavuz BEYATLI²Z.Nur YÜKSEKDAĞ²**ÖZET**

Bu çalışmada, ciltten 18 adet Stafilococcus bakterisi izole edilmiştir. İzolatların 15°C'de üreme, 45°C'de üreme, %10 NaCl'de üreme, %15 NaCl'de üreme, fruktoz, trehaloz, mannoz, salisin, riboz, ksiloz, rafinoz, sükröz, laktoz, mannitol, maltoz ve galaktoz şekerlerini kullanma testleri yapılmıştır. İdentifikasyon sonuçları bunların *Staphylococcus aureus* (16), *Staphylococcus sp.* (2) olduğunu göstermiştir. İzolatların penisilin-G, sefazolin, rifampisin, eritromisin, imipenen, siprofloksasin, tetrasiklin, kloramfenikol, vankomisin, sefuroksim, klindamisin, ampicilin, gentamisin, mezlosilin, trimsulfamet, amikasin antibiyotiklerine duyarlılık testleri yapılmıştır.

Stafilococcus izolatları arasında 12 izolatta β-laktamaz aktivitesi belirlenirken, iki izolatın zayıf β-laktamaz aktivitesi gösterdiği belirlenmiştir. Metisiline direnç incelendiğinde, ciltten izole edilen 10 izolatın (%55.6) dirençli olduğu gözlenmiştir.

İzolatların plazmit DNA analizlerinde, bir izolatta üç plazmit, beş izolatta iki plazmit, yedi izolatta da bir plazmit belirlenirken, beş izolatta plazmit belirlenememiştir. Plazmit DNA'ların molekül ağırlıkları 0.6-4.3 kb arasında tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Staphylococcus aureus*, antibiyogram, β-laktamaz, plazmit DNA

**DETERMINATION OF ANTIBIOTIC SENSITIVITY, β-LACTAMASE ACTIVITY AND
PLASMID DNA'S OF STAPHYLOCOCCUS BACTERIA ISOLATED FROM SKIN****SUMMARY**

In this study, 18 *Staphylococcus* spp. were isolated from skin totally. Growth at 15°C, at 45°C, in 10% NaCl, in 15% NaCl and use of fructose, trehalose, mannose, salicin, ribose, xylose, raffinose, sucrose, lactose, mannitol, maltose ve galactose sugar tests were evaluated on isolated *Staphylococcus* spp. Results of identification pointed out to 16 isolates of *Staphylococcus aureus* and 2 isolates of *Staphylococcus sp.* Sensivity tests of the strains to penicillin-G, cephalazoline, rifampicin, erythromycin, imipenem, ciprofloxacin, tetracycline, gentamycin, mezlocillin, trimetoprim-sulphamethoxazole, amikacin antibiotics were carried out.

β-lactamase activity was found in 12 strains of *Staphylococcus* spp. Two strains showed weak β-lactamase activity. When the resistance to methicillin was examined, 10 strains (55.6%) were found resistant to methicillin.

Plasmid DNA analyses of strains were identified as; three plasmids in one strain, two plasmids in five strains and one plasmid in seven strains. No plasmids were determined in five strains. Molecular weights of the plasmids were ranged between 0.6-4.3 kb.

Key Words: *Staphylococcus aureus*, antibiogram, β-lactamase, plasmid DNA

GİRİŞ

Stafilococcus günümüzde en sık karşılaşılan insan patojenleridir ve kaynağı yine insanlardır (1, 2). Stafilococcusların yüzyıllardır hastane enfeksiyonlarında, yüksek oranda (%3.4-14.1) mortalite

ve morbiditeye sahip olduğu bilinmektedir (3). Patojen Stafilococcus bakterileri, vücuda cilt, hava ve kontamine olmuş gıda maddeleri ile girmektedir (4). Stafilococcuslar konuk oldukları insanda, en basit

¹Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Ankara

²Gazi Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Ankara

Yazışma adresi: Dr. Zehra Nur YÜKSEKDAĞ, G.Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bl., Ankara
e-posta: znur.yuksekdag@gazi.edu.tr Tel: +90 312 212 60 30 Fax: +90 312 212 22 79

cilt enfeksiyonundan, en ağır bakteremilere kadar çok geniş bir enfeksiyon spektrumunda etken olabildiklerinden, çabuk ve doğru olarak tanımlanmaları gerekmektedir (5).

Son zamanlarda neden oldukları enfeksiyonlarla yoğun ilgi odağı olan *S.aureus* bakterileri, genellikle antibakteriyel ajanlara karşı ya dirençlidirler ya da duyarlı oldukları antibiyotiklere karşı kısa sürede ürettikleri β -laktamaz enzimi ile direnç kazanmaktadırlar (6).

S.aureus'da gözlenen en önemli antibiyotik direnci metisilin dirençliliğidir (7). Metisiline direnç, oluşum mekanizması itibarıyla birçok β -laktam antibiyotiğine direnci de beraberinde getirmektedir. Böylece en yaygın ve güvenilir β -laktam antibiyotikleri, metisiline dirençli mikro-organizmaların yol açtığı enfeksiyonlarda kullanılamaz hale gelmektedir (7,8). Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)'lar son yıllarda diğer *S.aureus* enfeksiyonlarının yerine geçmekten çok, ayrı bir Stafilocoksik enfeksiyon grubunu oluşturmaktadır. MRSA'lar tüm β -laktamlara, aminoglukozitlere, klindamisine ve eritromisine dirençlidir (9).

Günümüzde MRSA, majör bir nozokomiyal patojendir. MRSA prevalansının, hem coğrafi bölgeler arasında, hem de aynı bölgede yer alan sağlık kuruluşları arasında değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. Bu konuyla ilgili bir çalışmada, MRSA izolatlarının Yunanistan, İngiltere, İtalya, Portekiz, İspanya ve Belçika'da sırasıyla %44.4, %41.5, %40.9, %34.7, %24.8, %23.6 olduğuna ve bu oranların yüksekliğine değinilmiştir. Oranların, Almanya için %13.8 ve Avusturya için %8.8 gibi orta düzeyde seyrettiğinin vurgulandığı çalışmada, İsveç'te %0.8, Hollanda ve Danimarka'da ise %0.6 gibi düşük seviyelerde olduğu tespit edilmiştir (7).

Bakterilerin β -laktamaz üreterek antibiyotiği parçalaması nedeniyle, antibiyotiklere karşı dirençten sorumlu mekanizmalar arasında β -laktam, ilk sırada yer almaktadır. β -laktamazlar, β -laktam antibiyotiklere bağlanarak onları hidrolize eder ve bu yolla bakteriyel dirence neden olur (10). Penisilinler, sefalosporinler ve monobaktamlara yönelik olarak oluşan bakteriyel

direncin en yaygın nedeni, β -laktamaz enzimleridir. Bu enzimler, bakteriyel penisilin bağlayan proteinlerle (PBP) reaksiyona girerek, hücre duvarı sentezini bozan 4 üyeli β -laktam halkasını hidrolize ederek etki gösterirler. Bu halka açıldığı zaman antibiyotik aktivitesi kaybolur (7, 11,12).

Sunulan çalışmada, ciltten *S.aureus* bakterilerinin izolasyonu, metisilin direnci, β -laktamaz aktiviteleri, Novabiosin'e duyarlılıkları ile plazmit DNA profillerinin çıkarılması amaçlanmıştır. Ayrıca *S.aureus* bakterilerinin hastalık yapıcı enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi için antibiyotik dirençliliklerinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Eğitim Hastanesinde, ameliyathane ve kliniklerde çalışan personel arasından rastgele seçilen 12'sinden izole edilen 18 cilt örneği ile gerçekleştirilmiştir.

Bakterilerin İzolasyonu

Cilt örnekleri Nishijima ve arkadaşlarının çalışmalarındakine benzer olarak, parmak ucu (a), parmak üzeri (b) ve parmak arasının (c) 1 cm²'lik alanından steril eküvyonla alınmıştır (3).

Bakterilerin ciltten izolasyonunda, örnekler 2 mL'lik Trypticase Soya Buyyon içeren besiyerine aktarılarak 4-6 saat 37°C'de inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda kültür ortamı karıştırılıp, steril eküvyonla %5 defibrine koyun kanlı agar besiyerinin yüzeyine aşıl原因an kültür 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir.

Besiyerlerinde üreyen, β -hemoliz yapan, beyaz-sarımtırak veya krem renkli, üzeri düzyuvarlak ve S tipinde kolonilerden izolasyonlar yapılarak, Trypticase Soya Buyyon besiyerine aşıl原因mıştır (14).

Bakterilerin İdentifikasyonu

İzole edilen bakterilerin identifikasyonları için, kanlı besiyerinde üreme durumu, Mannitol Salt Agar Besiyeri'nde renk oluşumu (15,16), Novabiosin'e duyarlılık (16,17), β -laktamaz aktivitesi (18), katalaz testi (4) ve koagülaz testi (19) kullanılmıştır. *S.aureus* izolatlarını

diğer Stafilokoklardan ayırmak için, bakterilerin göstermiş olduğu fizyolojik ve biyokimyasal özellikler şu şekilde belirlenmiştir: 15°C'de üreme (+), 45°C'de üreme (+), % 10 NaCl'de üreme (+), % 15 NaCl'de üreme (+), fruktoz (+), trehaloz (+), mannoz (+), salisin (-), riboz (+), ksiloz (-), rafinoz (-), sükroz (+), laktoz (+), mannitol (+), maltoz (+) ve galaktoz (+). Bu testlerde, parantez içindeki değerler *S.aureus* için elde edilen değerleri ifade etmektedir.

Bakterilerin bütün tanımlama testleri ve değerlendirilmeleri, genel identifikasyon yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir (17).

Antibiyotiklere Duyarlılığın Belirlenmesi

İzolatların duyarlılık ve dirençlilik testleri Bauer-Kirby Disk Yöntemi ile yapılmıştır (20). Kontrol olarak, standart antibiyotik penisilin-G (P 10Ü), Sefazolin (CZ 30g), İmipenem (IPM 10g), Sefuroksim (CXM 30g), Ampisilin (AM 10g), Mezlosillin (MEZ 75g), Rfampisin (RF 30g), Eritromisin (E 15g), Siprofloksasin (CIP 5g), Tetrasiklin (TE 30g), Kloramfenikol (C 30g), Vankomisin (VA 30g), Klindamisin (DA 2g), Gentamisin (CN 10g), Trim-Sulfamet (TS 1.25+23.75g), Amikasin (AK 30g), Metisilin (ME 1g) ve Novobiosin (NV 5g) diskleri kullanılmıştır. Disklerin etrafında oluşan inhibisyon zon çapları kumpasla ölçülerek duyarlılık ve dirençlilik oranları saptanmıştır (20,21).

Metisilin Dirençliliği

Metisiline dirençli Stafilokokların tespitinde disk difüzyon yöntemi uygulanmıştır. Bu testte metisilin disklerinin kullanılmasının, hatalı sonuçların alınmasına neden olabileceği göz önünde bulundurularak, saklama sırasında daha stabil ve güvenli olan oksasilin disklerinin kullanılması tavsiye edilmektedir (20).

Plazmit DNA izolasyonu

Bakterilerin plazmit DNA'ları Sambrook ve arkadaşlarının çalışmalarına göre tespit edilmiştir (22). Plazmit DNA'ların moleküler ağırlıkları kb olarak hesaplanmıştır. Marker olarak "Super Coiled DNA Ladder" (Sigma D-5292) kullanılmıştır.

BULGULAR ve TARTIŞMA

S.aureus, hastane ortamında yoğun şekilde bulunan potansiyel bir nozokomiyal patojen olarak bildirilmektedir. Patojenitesi dünya çapında kabul edilen bu mikroorganizmanın, hastane personelinin çeşitli vücut bölgelerinde kolonize olarak taşındığı, yayıldığı ve ciddi nozokomiyal enfeksiyonlara neden olduğu araştırmacılar tarafından açıklanmaktadır (9, 21).

Bu çalışmada, parmak ucundan 7, parmak üzerinden 4 ve parmak arasından 7 adet olmak üzere toplam 18 adet Stafilokok, ciltten izole edilmiştir. Bu izolatların örnek alma yerleri, numaraları, sayıları ve yüzdeleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Ciltten izole edilen Stafilokok izolatlarının örnek alma yerleri, numaraları, sayıları ve yüzdeleri

Örnek Alma Yerleri	İzolat Numaraları	İzolat Adedi	%
Parmak Ucu	1a, 2a, 3a, 6a, 7a, 9a, 10a	7	38.8
Parmak Üstü	6b, 7b, 8b, 10b	4	22.2
Parmak Arası	2c, 4c, 5c, 7c, 8c, 10c, 11c	7	38.8

Ciltten izolasyonda Stafilokok bakterilerinin parmak ucu (%38.8) ve parmak arasında (%38.8), parmak üstüne (%22.2) göre daha yoğun olduğu gözlenmiştir.

Novabiosin'e duyarlılık, β -laktamaz aktivite ve plazmit DNA sayısı ile moleküler ağırlıkları Tablo 2' de verilmiştir.

Ciltten izole edilen *S.aureus* izolatlarının β -laktamaz aktivitesinin %66.7'sinin pozitif, %22.2'sinin zayıf olduğu ve %11.1'inin aktivite göstermediği bulunmuştur (Tablo 2). İzolatların çoğunda β -laktamaz aktivitesi ile penisiline dirençlilik arasında korelasyonun varlığı belirlenmiştir.

Plazmit DNA izolasyonunda izolatlardan 13'ünde moleküler ağırlıkları 0.6-4.3 kb arasında değişen, bir - üç adet plazmit DNA tespit edilmiştir. *S.aureus* izolatlarından üçünde (5c, 7a ve 10b) ve 3a, 7b izolatlarında plazmide rastlanmamıştır.

Tablo 2. Stafilokok izolatlarının novobiosin duyarlılıkları, β-Laktamaz aktivite, plazmit DNA sayısı ve moleküler ağırlıkları

İzolat No	Tür Adı	*N.Duyarlılığı	β-Lakta maz Akt.	Plazmit DNA S.	Moleküler Ağır.(kb)
1a	<i>S.aureus</i>	+	+	1	2.4
2a	<i>S.aureus</i>	+	±	1	2.3
2c	<i>S.aureus</i>	-	+	2	2.3-1.8
4c	<i>S.aureus</i>	-	+	2	4.3-2.3
5c	<i>S.aureus</i>	-	+	-	*
6a	<i>S.aureus</i>	-	+	3	2.3-1.0-0.6
6b	<i>S.aureus</i>	-	+	1	0.6
7a	<i>S.aureus</i>	+	+	-	*
7c	<i>S.aureus</i>	-	+	1	1
8b	<i>S.aureus</i>	-	-	1	1.6
8c	<i>S.aureus</i>	-	±	2	2.4-1.6
9a	<i>S.aureus</i>	-	-	2	2.3-1.6
10a	<i>S.aureus</i>	-	+	1	1.8
10b	<i>S.aureus</i>	-	+	-	*
10c	<i>S.aureus</i>	-	+	2	2.3-1.8
11c	<i>S.aureus</i>	-	+	1	2.3
3a	<i>S.aureus</i>	-	-	-	*
7b	<i>S.aureus</i> spp.	-	-	-	*

- + : Pozitif reaksiyon
 - : Novobiosine duyarlı, β-Laktamaz negatif reaksiyon
 ± : Zayıf reaksiyon
 * : Plazmit yoktur
 * N : Novobiosin

Livermore, β-laktamaz enziminin sentezinin plazmit DNA tarafından kontrol edildiğini ve plazmidin bakteriler arasında transfer edilerek bakterilerdeki direnci artırdığını açıklamıştır (23). Schito, β-laktamaz enziminin kromozomal kaynaklı da olabileceğini bildirmiştir (7). Bu çalışma da, *S.aureus* 5c, 7a ve 10b izolatlarının β-laktamaz aktivitesi göstermelerine rağmen plazmit DNA içermediklerinin saptanmış olması, β-laktamaz enziminin kromozomal kaynaklı olabileceği fikrini doğrulayan bir bulgudur.

Sunulan çalışmada, izolatların antibiyotiklere dirençlilik ve duyarlılık testleri için β-laktam antibiyotikleri (mezlosilin, imipenem, sefuroksim, penisilin-G, ampisilin ve sefazolin) ve diğer antibiyotikler (amikasin, gentamisin, tetrasiklin, kloramfenikol, eritromisin, vankomisin, klindamisin, trim-sulfamet ve rifampisin) kullanılmıştır.

Stafilokok bakterilerinin β-laktam antibiyotiklerine ve diğer antibiyotiklere duyarlılık sonuçları Tablo 3'de, % duyarlılık oranları Tablo 4'de verilmiştir.

İzolatların kullanılan antibiyotikler içinde %83.3'lük oranla en fazla penisilin-G'ye karşı dirençli olduğu tespit edilirken, imipenem, siprofloksasin, vankomisin, trimsulfamet ve amikasin antibiyotiklerine karşı %100 duyarlılık

Tablo 3. Stafilokok izolatlarının β-Laktam ve diğer antibiyotiklere gösterdiği duyarlılık sonuçları

İzolat No	P	CZ	IPM	CXM	AM	MEZ	RF	E	CIP	TE	C	VA	DA	CN	TS	AK	NV	ME
1a	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+
2a	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+
2c	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-
4c	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-
5c	-	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6a	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-
6b	-	-	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
7a	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
7c	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8b	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8c	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9a	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10a	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-
10b	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-
10c	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-
11c	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
3a	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
7b	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

- P : Penisilin-G
 MEZ : Mezlosilin
 C : Kloramfenikol
 CZ : Sefazolin
 RF : Rifampisin
 VA : Vankomisin
 IPM : İmipenem
 E : Eritromisin
 DA : Klindamisin
 CXM : Sefuroksim
 CIP : Siprofloksasin
 CN : Gentamisin
 AM : Ampisilin
 TE : Tetrasiklin
 TS : Trim-Sulfamet
 AK : Amikasin
 ME : Metisilin
 NV : Novobiosin
 + : Duyarlı
 - : Dirençli

gösterdiği belirlenmiştir. Kozasky ve arkadaşları, ciltten izole ettikleri *S.aureus* izolatlarının penisilin-G'ye %20-30 oranında duyarlı olduklarını ve bunların penisilinaz enzimi sentezlemediklerini açıklamışlardır (24). Rubin ve çalışma grubu, izole ettikleri 19 adet Stafilocok izolatından tümünün vankomisine duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir (25). Vankomisin'in, *S.aureus* üzerinde etkisinin yüksek olduğunu vurgulayarak, bu antibiyotiğin belirtilen bakteri enfeksiyonlarında kullanımını öneren araştırmacılar da vardır (26, 27).

Tablo 4. Stafilocok izolatlarının antibiyotiklere gösterdiği % duyarlılık oranları

Antibiyotik Adı	Duyarlı	Dirençli
Penisilin-G	16.7	83.3
Sefazolin	77.8	22.2
İmipenem	100	-
Sefuroksim	77.8	22.2
Ampisilin	27.8	72.2
Mezlosillin	77.8	22.2
Rfampisin	94.4	5.6
Eritromisin	66.7	33.3
Siprofloksasin	100	-
Tetrasiklin	55.6	44.4
Kloramfenikol	94.4	5.6
Vankomisin	100	-
Klindamisin	77.8	22.2
Gentamisin	94.4	5.6
Trim-Sulfamet	100	-
Amikasin	100	-
Metisilin	44.4	55.6
Novobiosin	83.3	16.7

Nishijima ve ekibi, patojen *S.aureus* bakterilerinin giderek artan insidanslarına, ampisilin, metisilin, gentamisin, eritromisin, klindamisin, vankomisin, ofloksasin ve siprofloksasin gibi antimikrobiyal ajanlara olan *in vitro* duyarlılıklarının neden olduğunu tespit

etmişlerdir (28). Sunulan çalışmada, tüm izolatların imipenem, siproflaksasin, vankomisin, trimsulfamet, amikasin antibiyotiklerine %100 duyarlı olduğu, en yüksek dirençliliği ise, penisilin-G (%83.3) ve ampisilin (%72.2) antibiyotiklerine karşı gösterdiği tespit edilmiştir.

Ciltten izole edilen izolatların metisilin dirençlilikleri %55.6 ve β -laktamaz enzim aktiviteleri de %88.9 olarak tespit edilmiştir. Özakin ve arkadaşları, ülkemizde hastane kaynaklı stafilocok izolatlarının metisilin direncinin en fazla %87 olduğunu bildirmişlerdir (29).

Bu çalışmada metisiline dirençli olan *S.aureus* izolatlarının (10a, 10b, 10c) genellikle diğer antibiyotiklere karşı da dirençli olduğu bulunmuştur. Wilke, metisiline dirençli stafilocokların, diğer birçok antibiyotiğe dirençli olduğunu göstermiş, bu nedenle mikrobiyoloji laboratuvarında Stafilocok bakterileri üzerinde etkili olabilen antibiyotiğin sürekli saptanmasının gerekli olduğunu bildirmiştir (20).

Shayegani ve arkadaşları, çalışmalarında antibiyotik duyarlılık profili farklı olan izolatların aynı zamanda farklı plazmit içerdiklerini bildirmişlerdir (30). Thurn ve arkadaşları ise, *S.aureus* izolatlarının plazmit profilleri ile antibiyogram sonuçları arasında bağlantı olduğunu göstermişlerdir (31).

Ciltten izole edilen ve plazmit içeren 13 adet *S.aureus* izolatından yedisinin metisilin-dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) izolatları olduğu gözlenirken, plazmit içeren izolatların dokuzunun β -laktamaz aktivitesi gösterdiği bulunmuştur. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar ışığında, *S.aureus* üzerinde %100 duyarlılık gösteren antibiyotiklerin (imipenem, siproflaksasin, vankomisin, trimsulfamet, amikasin) tedavi amacıyla kullanımları düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Brumfitt W, Hamilton-Miller J. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. New England Journal of Medicine 1989; 320: 1188-96.
2. Hacıbektaşoğlu A, Eyigün CP, Özsoy, MF. Gıda Elleyicilerinde burun ve boğaz portörlüğü. Mikrobiyoloji Bülteni 1993; 27: 62-70.
3. Akalın E. Hastane İnfeksiyonları. Ankara: 1. Baskı, Güneş Kitabevi, 1993.

4. Bilgehan H. Gram Olumlu Koklar. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. Barış Yayınları Fakülteler Kitapevi, 2. Baskı İzmir, s 1995; 493-504.
5. Qadri SMH, Akhter J Qadri, SGM. Latex agglutination and hemagglutination tests for the rapid identification of methicillin sensitive and methicillin resistant. J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. and Immunol. 1991; 35: 65-71.
6. Chambers HF. Methicillin-resistant Staphylococci. Clin. Microbiol. Rev. 1988; 1: 173-86.
7. Schito GC. The importance of the development of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Clin. Microbiol. Infect. 2006; 12: 3-8.
8. Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Ribrer BS, Standiford HC, John JF, Korvick JA, Kauffman CA, Yu VL. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, A consensus review of the microbiology, pathogenesis and epidemiology with implications for prevention and management. The American J. Medicine. 1993; 94: 313-29.
9. Sultan N, Türet S, İmer T. Metisiline dirençli Stafilocokların Stafilocokal protein A, bakteriosin, DNAaz ve Laktamazlarının incelenmesi. Mikrobiol. Bült. 1991; 25: 138-43
10. Kayaalp SO. Beta-Laktam antibiyotikler: penisilinler, infeksiyon tedavisinin farmakolojik esasları, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 1. cilt. 7. Baskı. Güneş Kitabevi. 1994: 528-47.
11. Massidda O, Mingoia M, Fadda D, Whalen MB, Montanari MP, Varaldo PE. Analysis of the β -lactamase plasmid of borderline methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: Focus on bla complex genes and cadmium resistance determinants cadD and cadX. Plasmid. 2006; 55: 114-27.
12. Shuford JA, Piper KE, Hein M, Trampuz A, Steckelberg JM, Patel R. Lack of association of *Staphylococcus aureus* type A β -lactamase with cefazolin combined with antimicrobial spacer placement prosthetic joint infection treatment failure. Diagnostic Microbiol. Infection Disease. 2006; 54: 189-92.
13. Nishijima S, Sugimachi T, Higashida T, Asada Y, Okuda K, Murata K. An epidemiological study of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from medical staff, patients and hospital environment in are word at our hospital. The Journal of Dermatology. 1992; 19: 356-61.
14. Tunç K, Genberov H. Ankara'nın Havasında Yayılmış Mikroorganizmaların Tür Terkibi. G.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 1995; 8: 1-8.
15. Stevens DL, Janes C. Use of thalose-mannitol-phosphatase agar to differentiate *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus saprophiticus* from other coagulase-negative staphylococci. J. Clin. Microbiol. 1984; 20: 977-80.
16. Engn RHK, Vang C, Person A, Kiehn TE, Armstrong D. Species identification of coagulase-negative staphylococcal isolated from blood cultures. J. Clin. Microbiol. 1982; 15: 439-42.
17. Sneath, PHA, Characteristics differentiation the species and subspecies of the genus *Staphylococcus* Bergey's Manual of Determinative bacteriology, PHA Sneath, NS, Mair, ME, Sharpe, JG Holt, Williams and Wilkins, 1,9 th Ed. Baltimore. Volume 1994; 544-50.
18. Behme RJ, Shuttleworth R, McNabb A, Colby WD, Identification of staphylococci with a self-educating system using fatty acid analysis and biochemical tests. J. Clin. Microbiol. 1996; 34: 3075-84.
19. Frank U, Lenz W, Damrath E, Kappstein I, Daschner FD. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* treated with topical mupirocin (pseudomonic acid) in a children's hospital. J. Hospital Infection. 1989; 13: 117-20.
20. Wilke A. Stafilocoklarda metisiline direnç mekanizmaları ve belirlenmesi. Ankem Dergisi. 1992; 6: 288-91.
21. Bacon AE, Jorgensen K., Wilson KH, Kauffman CA. Emergence of rosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and therapy of colonized personel during a hospital-wide outbreak. Infect. Control. 1987; 8: 145-50.
22. Sambrook J, Fridsch EF, Maniatis T. Molecular Cloning A Laboratory Manual. Second Edition. Cold Spring Harbor Laboratory Press. USA. 1989; 125-40.
23. Livermore DM. Evolution of β -lactamase inhibitors. Intensive Care Med. 1994; 20: 10-3.
24. Kozarsky PE, Terry PM, Rimland D. Development of antibiotic resistance by *Staphylococcus aureus* in a single patient. The American J. Medicine. 1986; 80: 120812.
25. Rubin M, Hatharn JW, Marshall D, Gress J, Steiberg SM, Pizzo PA. Gram-positive infections and the use of vancomycin in 550 episodes of fever and neutropenia. Annals of Internal Medicine. 1988; 108: 30-5.
26. Tripodi MF, Attanasio V, Adinolfi LE, Floria A, Cione P, Cuccurullo S, Utili R, Ruggiero G. Prevalence of antibiotics resistance among clinical isolates of methicillin-resistant Staphilcocci. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1994; 13: 148-52.

27. Raviglione MC, Boyle JF, Mariuz P, Pablos-Memdez A, Cortes H, Merlo A. Ciprofloxacin-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an acute-care hospital. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1990; 34: 2050-4.
28. Nishijima S, Nakagawa M, Sugiyama T, Akamatsu H, Horis T, Kawabata S, Fujita M. Sensitivity of *Staphylococcus aureus*, isolated from skin infections in 1994, to 19 antimicrobial agents. *J. Int. Med. Res.* 1995; 25: 328-34.
29. Özakin C, Akalın H, Helvacı S. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ana Bilim Dalı Bakterioloji Laboratuvarında 1994-1996 yılları arasında izole edilen Stafilocokların irdelenmesi. Editörler: Tumbay E. İnci R. Hilmioğlu S. 3. Antimikrobik kemoterapi günleri klinik-laboratuvar uygulamaları ve yenilikler, konferans-sempozyum metinleri ve serbest bildiri özetleri. İzmir Ege Üniversitesi Basımevi. İzmir. 1997; 319-20.
30. Shayegani M, Parsons LM, Waring AL, Donhowe J, Goering R, Archinal WA, Linden J. Molecular relatedness of *Staphylococcus epidermidis* isolates obtained during a platelet transfusion-associated episode of species. *J. Clin. Microbiol.* 1991; 29: 2768-73.
31. Thurn JR, Crossley KB, Gerdts A, Baken L. Dynamics of coagulase-negative staphylococcal colonization in patients and employees in a surgical intensive care unit. *J. Hos. Infec.* 1992; 20: 247-55.

ELEKTROMANYETİK ALANIN MAYA HÜCRELERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN İNCELENMESİ *

Özlem EROL¹Günhan ERDEM²

ÖZET

Son yıllarda, oldukça düşük frekanslı elektromanyetik alanın halk sağlığı üzerindeki olası etkileri, giderek ilgi çekici bir hale gelmiştir. Genellikle elektromanyetik alan, yüksek gerilim hatları civarında oluşurken, evlerimizde ve iş yerlerimizde günlük olarak kullandığımız saç kurutma makinesi ve televizyon gibi elektrikli cihazlar da elektromanyetik alan kaynağıdır. Bu çalışmada, 50 Hz frekanslı 30 T elektromanyetik alanın *Saccharomyces cerevisiae* türündeki transkripsiyon ve translasyon sistemleri ile organizmanın üremesi üzerine etkileri araştırılmıştır. Elektromanyetik alan, Helmholtz Çemberi aracılığı ile oluşturulmuş ve alan düzeyi (50 Hz, 30 T) özellikle günlük hayatta insanların maruz kalabileceği bir dozda seçilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, elektromanyetik alan maya hücrelerinin toplam mRNA düzeyi ve protein miktarında azalmaya yol açmış ve aynı zamanda hücrelerin çoğalma hızını düşürmüştür. Elde edilen sonuçlar, elektromanyetik alanın biyolojik etkilerine dair moleküler mekanizmaların henüz tam olarak açıklanmamış olması nedeniyle önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Elektromanyetik alan, transkripsiyon, *S.cerevisiae*, translasyon, protein, hücre çoğalması

THE INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF ELECTROMAGNETIC FIELDS ON YEAST CELLS

SUMMARY

Recently, the possible effects of extremely low frequency electromagnetic fields on the public health have become an interesting subject. Electromagnetic fields generally occur around the high voltage lines and also some electrical machines, such as fan and TV, used routinely at home and offices. In this study, the effects of 50 Hz frequency 30 T electromagnetic fields on the transcription and translation properties of *Saccharomyces cerevisiae* cells, and growth of the organism were investigated. Electromagnetic fields were generated with Helmholtz coil and its level (50 Hz, 30 T) was especially selected in a range to which human beings could be exposed in their daily life. As a result, electromagnetic fields decreased total mRNA level and protein amount of the yeast cells and also reduced the reproduction speed. The results obtained in this study are important, since the molecular mechanisms of the biological effects of electromagnetic fields have not been completely understood yet.

Key Words: Electromagnetic fields, transcription, *S.cerevisiae*, translation, protein, cell reproduction

GİRİŞ

Elektrik akımının elektrik kablosu gibi bir iletken boyunca akışı sırasında oluşan elektromanyetik alan, yaşam veya çalışma ortamlarında elektrikli cihazlar kullanan insanları sürekli olarak etkilemektedir. Özellikle elektrik trafoları ve/veya yüksek gerilim hatlarına yakın yerlerde yaşamakta olan insanlar elektromanyetik alandan

yoğun bir şekilde etkilenirler. Elektrik sistemlerinden kaynaklanan elektromanyetik alan oldukça düşük frekanslıdır (50 Hz) ve sistemin gücüne ve yakınlığına bağlı olarak farklı şiddetlerde etkileyici olabilir.

Günümüzde, elektromanyetik alanın olumlu ve olumsuz yönde biyolojik etkisi olduğu

*Bu çalışma, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı bünyesinde tamamlanmış olan bir yüksek lisans tezi kapsamında hazırlanmış olup, Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje no: 1999/15).

¹İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, İstanbul

²Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, 17100 Çanakkale

Yazışma adresi: Prof.Dr.Günhan ERDEM, Sağlık Yüksekokulu, 17100 Çanakkale
e-posta: gerdem@comu.edu.tr Tel: +90 286 217 10 01 Fax: +90 286 217 60 67

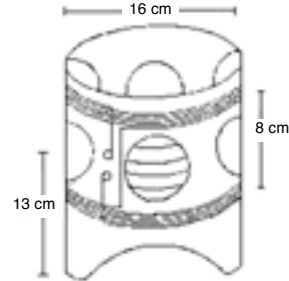
konusunda yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Biyolojik sistemlerin, farklı frekans ve şiddetlerdeki elektromanyetik alan uygulamalarına farklı biyolojik yanıtlar verdiği bilinmektedir. Bu hücresel yanıtların temel mekanizması, elektromanyetik alan enerjisinin özellikle iyonik formdaki atom veya moleküllerin elektron dönüşlerinin etkilenmesine ve böylece iyonların enerji düzeylerinin değişimine dayanmaktadır. Elektromanyetik alan enerjisinin frekansı, şiddeti, biyolojik sistemin yapısı, hücresel düzeni, su içeriği, elektromanyetik alan kaynağına olan yakınlığı, maruz kalma süresi ve sıklığı gibi faktörlere bağlı olarak meydana gelen bu değişimler, biyokimyasal tepkimeler, hücresel iletişim sistemleri, hücre döngüsü, gen transkripsiyonu ve protein sentezine dek uzanan birçok temel sistem üzerinde, farklı şekillerde sonuçlanabilen etkilere yol açmaktadır (1).

1990'lı yıllarda, elektromanyetik alanın, özellikle yüksek gerilim hatları civarında yaşayan popülasyonlar üzerinde akut lenfomatik lösemi, melanoma, lenfoma, beyin, göğüs ve akciğer kanserleri ile ilişkisine yönelik bir takım epidemiyolojik araştırmalar yapılmış; sonuçta, elektromanyetik alanın bu tür kanserlere özgü gelişim süreçleri ile zayıf da olsa ilintili olduğu ve bu yönden pozitif bir risk faktörü oluşturduğu kanısına varılmıştır (2-10).

Bu çalışmada, günlük yaşamımızda sıklıkla kullandığımız, fön makinesi, bilgisayar monitörü, televizyon gibi birçok elektrikli cihazın çalışması sırasında oluşabilen, oldukça düşük frekanslı (odf) elektromanyetik alanın (50 Hz, 30 T), hücre kültürü üzerindeki üreme, mRNA yazılımı ve proteine çevrim ölçütlerine yönelik etkileri incelenmiştir. Ökaryotik organizmalara model oluşturması bakımından maya (*Saccharomyces cerevisiae*) hücreleri kullanılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

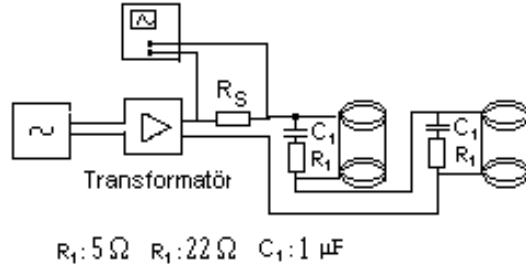
Oldukça düşük frekanslı elektromanyetik alanın oluşturulması: Çalışmada kullanılmış olan 50 Hz frekanslı 30 T elektromanyetik alanın oluşturulmasında Helmholtz çemberi kullanılmıştır (Şekil 1) (11).



(5 sarımlı bobin oluşumu için 0.75 mm çapında bakır tel kullanılmıştır)

Şekil 1: Helmholtz Çemberi

Şekil 1'de görülen Helmholtz Çemberi aracılığıyla 50 Hz, 30 T'lık elektromanyetik alan oluşturabilmek için 4.75 V ve 540 mA'lık elektrik akımı uygulanmıştır (Şekil 2). Oluşan elektromanyetik alan şiddeti teslametre aracılığı ile ölçülerek doğrulanmıştır.



Şekil 2: Helmholtz düzeneği

Çalışmada kullanılmış olan odf elektromanyetik alan frekansının, ülkemizin nakil hatlarından yayılan elektromanyetik alan ile aynı frekansta (50 Hz frekanslı) olmasına dikkat edilmiştir. Deneysel olarak seçilen manyetik akış yoğunluğunun da, evlerde bulunması muhtemel yoğunluğa yakın şekilde belirlenmesi, böyle bir maruz kalmanın hücresel düzeyde ne şekilde etkili olabileceğine dair bir model oluşturması açısından önemlidir.

S.cerevisiae Kültürleri: Çalışmada kullanılan standart *S.cerevisiae* türüne (ATCC 9763) ait hücrelerin üretimi için, katı besi yeri olarak Saboroud Dextrose Agar; sıvı besi yeri olarak da Bacto-Yeast Extract kullanılmıştır.

S.cerevisiae Kültürlerine Elektromanyetik

Alanın Uygulanışı: Normal şartlar altında katı besi yerine ekimi yapıldıktan sonra 30°C'de gece boyu inkübe edilen maya kültürlerinden alınan koloniler, sıvı besi yerine aktarılmıştır. Sıvı besi yerinde 30°C sıcaklıkta yaklaşık 11 saat inkübe edilerek logaritmik üreme dönemine erişen maya kültürünün 60 µL'si, ön ısıtma yapılmış 10 mL'lik taze besi yerine aktarılarak tazelenmiştir. Eş zamanlı tazelenen kültürlerden biri kontrol grubunu oluşturmak üzere normal şartlar altında inkübasyona bırakılırken, deney grubunu oluşturacak olan diğeri ise Helmholtz düzeneğine yerleştirilmiştir. Hazırlanan kültürler, belirtilen şartlarda 30°C'de 20 saat inkübe edilmişlerdir.

S.cerevisiae Hücrelerinin Sayımı: Hücre sayımları için, spektrofotometrik ve Thoma lamı aracılığıyla mikroskopik sayım yöntemleri kullanılmıştır (12). Bu işlemler için, Bacto-Yeast Extract sıvı besiyerinde üretilen gecelik kültürlerden taze besi yerine inokülasyon yapılmış ve belirli aralıklarla kültürün 600 nm'deki optik yoğunluğu belirlenmiştir. Kültür ortamındaki hücreler %0.9 NaCl ile seyreltikten sonra Thoma lamı üzerinde sayılmış ve bu, örneklerdeki hücre sayısı olarak kaydedilmiştir.

mRNA İzolasyonu: mRNA izolasyon işlemi Promega PolyATtract System 1000 kiti (Z5420) kullanılarak yapılmıştır. Yöntemin uygulanması sırasında, RNA moleküllerinin degradasyona karşı çok hassas olmalarından, RNAaz moleküllerinin kofaktörlere ihtiyaç duymamalarından ve ısıya karşı dayanıklı olmaları nedeniyle, bilhassa içsel RNAaz moleküllerinin ve dış ortamdan kontamine olabilecek RNAaz moleküllerinin inhibe edilmesine dikkat edilmiştir. RNAaz inhibisyonu için oldukça etkili olduğu bilinen guanidin tiyosiyanat (GTC) ve β-merkaptoetanol kullanılmıştır. mRNA izolasyonu için, gecelik kültürlerden inokülasyon ile tazelenmiş ve logaritmik faza ulaşmış yaklaşık 10⁷ hücre kullanılmıştır. Hazırlanan mRNA preparatlarının saflık dereceleri ve konsantrasyonları spektrofotometrik yöntemle belirlenmiştir (13). Spektrofotometrik olarak analizleri gerçekleştirilen mRNA preparatları, %2'lik agaroz jelde elektroforez

uygulanarak kontrol edilmiştir.

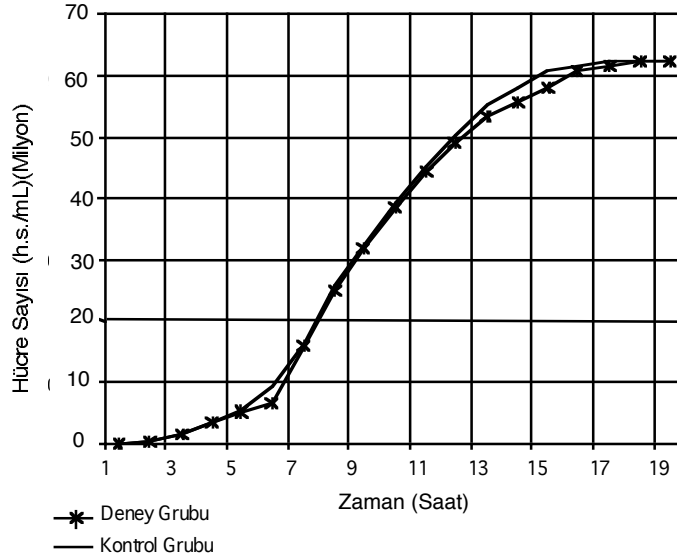
Protein İzolasyonu ve Tayini: Maya hücrelerinden protein izolasyonu için tazelenmiş ve logaritmik faza erişmiş hücre kültürleri kullanılmıştır. Hücreler, deterjan (Sodyum Dodesil Sülfat) yöntemi ile parçalanarak hücre özütleri elde edilmiştir (14). Hücre kalıntılarından yıkama ve santrifüj işlemleri ile arındırılan hücre özütleri, Bio-Gel P4 (BIORAD) kolonundan geçirilerek protein kaynağı olarak kullanılmıştır (15). Protein konsantrasyonlarının belirlenmesinde biüret yöntemi kullanılmıştır (16). Standart kalibrasyon eğrisinin oluşturulmasında ise 0.1-2 mg/ml arasında değişen konsantrasyonlarda standart BSA (sığır serum albümini) çözeltileri kullanılmıştır. İzole edilen proteinlerin konsantrasyonları, 550 nm dalga boyunda yapılan ölçümler ile oluşturulan standart eğrinin regresyon denklemi ile belirlenmiştir (13).

BULGULAR

Elektromanyetik Alan Uygulamasının Üreme Üzerindeki Etkisi: Bacto-Yeast Extract sıvı besiyerinde üretilen *S.cerevisiae* kültürlerinin normal koşullarda ve elektromanyetik alan varlığında gösterdikleri üreme davranışı, Şekil 3'de görülmektedir.

S.cerevisiae hücrelerine ait üreme eğrileri analiz edildiğinde, 50 Hz 30 T elektromanyetik alan uygulamasının, uyum evresinde uzamaya, aynı zamanda uyum fazından logaritmik faza ve logaritmik fazdan durağan faza geçişlerde yavaşlamaya sebep olduğu belirlenmiştir. Bu sonuç, düşük frekanslı elektromanyetik alan uygulamasının hücre döngü süresinde uzamaya neden olduğuna dair kanıt niteliğindedir. Ayrıca kontrol ve deney grubu kültürlerinin üreme eğrilerinde, hücre sayısında belirlenen farklılıklarının istatistiksel olarak önemli olduğu da belirlenmiştir ($t = 1.688$; $P \leq 0.05$).

mRNA Analiz Sonuçları: Sunulan çalışmada mRNA izolasyonu için mRNA moleküllerinin poliA kuyruğuna dayalı bir yöntemin seçilmesi ile, kontrol ve deney grubu arasında işlevsel olarak ifade edilen genlerdeki mRNA miktarlarının karşılaştırılabilmiştir. Logaritmik



Şekil 3: *S.cerevisiae* kültüründe zamana bağlı olarak değişen hücre sayısı

fazdaki kontrol ve deney grubu kültürlerindeki *S.cerevisiae* hücrelerinden hazırlanan mRNA özütlüğünün 260 nm dalga boyundaki absorban değerleri belirlenmiş ve konsantrasyonlar arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu gözlenmiştir ($t=4,3$; $P \leq 0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1: *S.cerevisiae* hücrelerinden izole edilen mRNA örneklerinin ortalama konsantrasyonları.

	Deney Grubu	Kontrol Grubu
Ortalama mRNA Konsantrasyonları (g/ml)	18.58 ± 3.36	33.41 ± 3.42

Bu sonuçlara göre, elektromanyetik alanın etkisi altında üreyen hücrelerdeki toplam mRNA miktarı, normal şartlarda üreyen hücrelerdeki toplam mRNA miktarına göre yaklaşık %44 oranında azalmaktadır.

mRNA örnekleri agaroz jel elektroforezine uygulandığında, 0.5 kb - 8.0 kb arasında yaygın bir görüntü vermekle beraber, 2.0 kb civarında kümeleşme göstermiştir. Agaroz jel elektroforezi

sonuçları da spektrofotometrik ölçüm sonuçlarını destekler niteliktedir. Kontrol grubundaki maya hücrelerinden izole edilen mRNA hatlarının, elektromanyetik alana maruz bırakılmış olan maya hücrelerinden elde edilen mRNA örneklerine göre daha belirgin olduğu gözlenmiştir.

Protein Konsantrasyonu Sonuçları: Üremenin 3. saatinde, (uyum fazının sonu), 11. saatinde (logaritmik fazın ortası) ve 20. saatinde (durağan faz) hücre sayısı bakımından deney ve kontrol grupları arasında fark olmayacak şekilde belirli miktarlarda örnekler alınmıştır. Bu örneklerde tayin edilen protein konsantrasyonları Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2: *S.cerevisiae* hücrelerinden izole edilen proteinlerin üreme fazlarına göre ortalama konsantrasyonları

	Ortalama Protein Konsantrasyonu (mg/ml)	
	Deney Grubu	Kontrol Grubu
Uyum Fazında	0.078 ± 0.0018	0.086 ± 0.0023
Logaritmik Fazda	0.081 ± 0.029	0.12 ± 0.03
Durağan Fazda	0.151 ± 0.02	0.19 ± 0.01

Elektromanyetik alana maruz bırakılan hücrelerden izole edilen proteinlerin miktarında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli bir azalma gözlenmiştir ($t= 4.3$; $P \leq 0.05$).

TARTIŞMA

Literatürdeki bir çok çalışmada, elektromanyetik alanın ökaryotik transkripsiyon üzerine etkileri araştırılırken, özgül gen ürünleri üzerinde daha çok durulmuş ve bu genlerin bir kısmında artış, bir kısmında azalma olduğu ve bir kısmında ise herhangi bir etkinin görülmediği sonucuna varılmıştır (1, 17-20). Fakat bu bulgular, elektromanyetik alan ile transkripsiyon etkileşimi için kesin kanıtlar oluşturamamıştır. Kullanılan elektromanyetik alan frekanslarının ve yoğunluklarının farklı olmasının yanı sıra, farklı gen ürünleri üzerinde çalışılmış olması da farklı sonuçlar alınmasında etkili olmuştur.

Sunulan bu çalışmada, elektromanyetik alanın ökaryotik transkripsiyon üzerine etkisi, elektromanyetik alana maruz bırakılan ve bırakılmayan *S.cerevisiae* hücrelerinde işlevsel olarak ifade edilen genlere ait toplam mRNA miktarlarının karşılaştırılmasıyla belirlenmiştir. Sonuçlar, 50 Hz frekanslı 30 T elektromanyetik alana yaklaşık 11 saat süreyle (hücrelerin en aktif olduğu logaritmik faza kadar) maruz bırakılan hücrelerdeki toplam mRNA miktarının, elektromanyetik alana maruz bırakılmayan hücrelere oranla daha düşük olduğunu göstermiştir. Bulunan bu sonucun, protein düzeyinde de gözlenip gözlenemeyeceğini ortaya koymak için, hücre özütlğinde protein tayini yapılmıştır: Elektromanyetik alan, *S.cerevisiae* hücrelerinin toplam protein içeriğini üretmenin tüm fazlarında önemli derecede azaltmaktadır. Protein miktarındaki bu azalma ile mRNA miktarında belirlenen azalma birbirini destekler niteliktedir.

Bu çalışma kapsamında, elektromanyetik

alanın genel hücre döngüsü üzerindeki etkisi de ele alınmıştır. Elektromanyetik alan, *S.cerevisiae* hücrelerinin üreme eğrilerindeki uyum evresinde uzamaya; uyum fazından logaritmik faza ve logaritmik fazdan durağan faza geçişlerde yavaşlamaya sebep olmaktadır. Çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu olarak elektromanyetik alanın üreme hızını yavaşlattığı belirtilen çalışmalar olduğu gibi (1) elektromanyetik alanın *S.cerevisiae* üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir başka çalışmada, bu sonuçların aksine veriler elde edilmiş; 1.5 T elektromanyetik alanla yaklaşık yedi nesil boyunca etkileştirilen hücrelerin üremesinde istatistiksel olarak önemli bir farklılık görülmemiştir (21). Bu çalışmada ulaşılan hücre döngüsü süresinin uzadığı sonucu, elektromanyetik alanın memeli fibroblast hücrelerinde, G1 fazını uzattığı yönündeki bulgularla uyumludur (22).

Elektromanyetik alanın büyüme ve bölünme gibi rutin fizyolojik süreçler üzerinde geçici etkileri olduğu ve hücrenin homeostatik mekanizmalarının devreye girdiği belirtilmiştir. Elektromanyetik alan uygulandıktan sonra hücrelerin normal koşullarda üremeye devam etmeleri sağlandığında, elektromanyetik alan varlığında gösterdikleri değişimlerin devam etmediği belirlenmiştir (1). Bu çalışmada da, elektromanyetik alanda üretilmiş ve fizyolojik değişiklikler gösterdikleri saptanmış olan maya hücrelerinin, normal koşullar altında hücre sayısı ve üreme davranışları açısından elektromanyetik alana maruz kalmamış hücrelerle aynı şekilde üredikleri gözlenmiştir.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, özellikle ökaryotik hücrelerde, elektromanyetik alanın gen regülasyonu ve özgül gen ifadesi üzerindeki etkilerini belirleyebilmek amacıyla daha kapsamlı araştırmalar yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı bünyesinde tamamlanmış olan bir yüksek lisans tezi kapsamında hazırlanmış olup, Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje no: 1999/15).

KAYNAKLAR

1. Goodman EM, Greenebaum B, Marron MT. Effects of electromagnetic fields on molecules and cells. Int Rev Cytol. 1995; 158: 279-338.
2. Savitz DA, John EM, Kleckner RC. Magnetic field exposure from electric appliances and childhood cancer. Am J Epidemiol. 1990; 131: 763-73.
3. London SJ, Thomas DC, Bowman JD, Sobel E, Cheng TC, Peters JM. Exposure to residential electric and magnetic fields and risk of childhood leukemia. Am J Epidemiol. 1991; 134: 923-37.
4. Jauchem JR, Merritt JH. The epidemiology of exposure to electromagnetic fields: An overview of the recent literature. J Clin Epidemiol. 1991; 44: 895-906.
5. Demers PA, Thomas DB, Rosenblatt KA, et al. Occupational exposure to electromagnetic fields and breast cancer in men. Am J Epidemiol. 1991; 134 (4): 340-7.
6. Theriault G. Electromagnetic Fields and Cancer Risks. Rev Epidemiol Sante. 1992; 40: 555-61.
7. Goodman R, Chizmadzhev Y, Shirley-Henderson A. Electromagnetic fields and cells. J Cell Biochem. 1993; 51: 436-41.
8. Matanoski GM, Elliot EA, Breyse PN, Lynberg MC. Leukemia in telephone linemen. Am J Epidemiol. 1993; 137: 609-19.
9. Feychting M, Ahlbom A. Magnetic fields and cancer in children residing near Swedish high-voltage power lines. Am J Epidemiol. 1993; 138: 467-81.
10. Polk C, Postow E. Handbook of Biological Effects of Electromagnetic Fields. New York: CRC Press, 1996: 103-142.
11. Galt S, Whalstrom J, Hamnerus Y, Holmqvist D, Johannesson T. Study of effects of 50 Hz magnetic fields on chromosome aberration and growth-related enzyme ODC in human amniotic cells. Bioelectroch Bioener. 1995; 36: 1-8.
12. Gürgün V, Halkman AK. Mikrobiyolojide Sayım Yöntemleri. 2. baskı. İstanbul: Gıda Teknolojisi Derneği Yayınları No: 7, 1990.
13. Temizkan G, Arda, N. Moleküler Biyolojide Kullanılan Yöntemler. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Biyoteknoloji ve Genetik Mühendisliği Araştırma ve Uygulama Merkezi (Biyogem) Yayın No:1 Nobel Tıp Kitabevi, 1999: 33-149.
14. Hoffman CS, Winston F. A ten minute DNA preparation from yeast efficiently releases autonomous plasmid for transformation of *Escherichia coli*. Gene. 1987; 57: 267-72.
15. Horvath A, Riezman H. Rapid protein extraction from *Saccharomyces cerevisiae*. Yeast. 1994; 10 (10): 1305-10.
16. Schleif RF, Wensinle PC. Practical Methods in Molecular Biology, New York: 1981: 74-75.
17. Phillips JL, Haggren W, Thomas WJ, Ishida-Jones T, Adey WR. Magnetic field-induced changes in specific gene transcription. Biochim Biophys Acta. 1992; 1132: 140-4.
18. Binniger DM, Ungvichian V. Effects of 60 Hz ac magnetic fields on gene expression following exposure over multiple cell generations using *Saccharomyces cerevisiae*. Bioelectroch Bioener. 1997; 43 (1): 83-9.
19. Schreiber WG, Teichmann EM, Schiffer I, et al. Lack of mutagenic and co-mutagenic effects of magnetic fields during magnetic resonance imaging. J Magn Reson Imaging. 2001; 14: 779-88.
20. Novikov VV, Sheiman IM, Fesenko EE. Effect of weak and extraweak magnetic fields on the intensity of asexual propagation of Planarians *Dugesia tigrina*. Biofizika. 2002; 47: 125-9.
21. Malko JA, Constantinidis I, Dillehay D, Fajman WA. Search for influence of 1.5 tesla magnetic field on growth of yeast cells. Bioelectromagnetics. 1994; 15(6): 495-501.
22. Schimmelpfeng J, Dertinger H. The action of 50 Hz magnetic and electric fields upon cell proliferation and cyclic amp content of cultured mammalian cells. Bioelectroch Bioener. 1993; 30: 143-50.

SPESİFİK PATOJEN FREE (SPF) FARE ÜRETME ÇALIŞMASI

İlhan BOZYİĞİT¹Özcan ÖZKAN¹Hülya BELEN¹Toshima NOBUNAGA²

ÖZET

Günümüzde laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan *in vivo* test sonuçlarının geçerli ve güvenilir kabul edilebilmesi için deney hayvanlarının belli standartta olması gerekmektedir. Bu çalışmada, basit bir izolatör kullanarak konvansiyonel *Swiss albino* fare soyundan Spesifik Patojen Free fare üretimi için bir çekirdek koloni oluşturulması amaçlanmıştır.

Konvansiyonel olarak yetiştirilmekte olan bir *Swiss albino* fare soyundan 33 adet gebe dişiye histerektomi uygulanarak yavru uterusları alınmış ve patojen mikroorganizmalardan arınmış izolatöre aseptik koşullarda aktarılmıştır. İzolatör içinde uterusdan çıkarılan yavrular, Spesifik Patojen Free C57BL/6 inbred farelerden oluşturulan sütanneler tarafından emzirilmiştir. Bu yavrulardan 178 adedi süt kesim çağına izolatörde bırakılarak, bakım ve beslenmeleri izolatör içinde sürdürülmüştür.

Sonuç olarak, 4 haftalık dönemde yapılan kontrollerde *Swiss albino* farelerin Spesifik Patojen Free özellik kazandıkları ve 10 haftalık dönemde de bu özelliklerini korudukları görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Fare; Spesifik Patojen Free

STUDY OF BREEDING SPECIFIC PATHOGEN FREE (SPF) MICE

SUMMARY

Laboratory animals should have certain qualifications in order that tests carried out them give valid and acceptable results. This study aimed to obtain a nucleus colony from conventional *Swiss albino* mice for SPF mice production in a simple isolator.

From a conventionally-bred *Swiss albino* line 33 pregnant mice were hysterectomized and uteruses containing the fetuses were aseptically transferred to a pathogen-free isolator. Baby mice were taken out from the uteruses in the isolator and were suckled by foster mother consisting of Specific Pathogen Free C57BL/6 inbred mice. One hundred and seventy eight of these baby mice were left in the isolator at weaning age and their feeding and care were carried out in the isolator.

In conclusion, controls at 4th week of age revealed that *Swiss albino* mice acquired SPF feature and at 10th week this feature persisted.

Key Words: Mice; Specific Pathogen Free

GİRİŞ

Deneyisel çalışmalarda kullanılan hayvan gruplarındaki bireysel farklılıklar elde edilen sonuçların doğruluğu konusunda sıkıntılar yaratmaktadır. Çalışmaların sonuçlarının sağlıklı olması öncelikle yeterli sayıda, genetik ve sağlık özellikleri tanımlanmış bir örnek (yaş, cinsiyet, ırk)

hayvanların kullanılmasına bağlanmıştır (1).

Deneylerde kullanılan hayvanların çoğu hijyenik bakımdan kontrolsüz bir çevreden gelmekte ve bu tür hayvanlar konvansiyonel olarak adlandırılmaktadır. Bu durumda hayvanlarda her zaman saptanan bir mikroflora ve faunaya

¹Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı

²Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı-JICA

Yazışma adresi: Özcan ÖZKAN, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı, Zehir Araştırmaları Müdürlüğü, Sıhhiye /ANKARA
e-posta: ozcanozkan_62@hotmail.com Tel: +90 312 435 56 80 /1505

rastlanabilir (2). Klinik semptom gösteren hastalıklara veya latent enfeksiyona sahip hayvanların deneylerde kullanılmasının, deney sonuçlarını önemli ölçüde etkilediği, tıbbi araştırmalarda kullanılacak hayvanların hastalıklardan arındırılmış ve/veya mikrobiyolojik yönden tanımlanmış olması gerektiği bildirilmiştir (2-4).

Özellikle biyolojik ürünlerin kalite kontrolü ve kapsamlı bir ulusal kontrol amacıyla Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) teknik raporlarında belirtilen bütün hayvan testlerinin yürütülmesi ancak iyi kalitede tanımlanmış laboratuvar hayvanlarının varlığı ile mümkün olacaktır (1). Bu nedenle *in vivo* test materyali olarak kullanılacak hayvanların bakımı ve gözlenmesi için gerek duyulan optimum koşulların sağlanması gerekmektedir. Bu da veteriner hekimlik içinde laboratuvar hayvanları bilimi olarak adlandırılan bir uzmanlık alanının gelişimine yol açmıştır (5).

Türkiye’de biyolojik madde üretiminde ve kontrolünde ya da denemelerde kullanılan hayvanların, bilimsel kayıtlarının ve istatistik verilerinin bulunmadığı bildirilmiştir (1). Bu gelişmeler doğrultusunda Türkiye’nin başlıca biyolojik ürünler ulusal kontrol merkezi olan Refik Saydam Hıfızısıhha Merkez Başkanlığı’nda (RSHMB) bir Spesifik Pathogen Free (SPF) fare üretim çalışması uygun görülmüştür.

Bu çalışmada, basit bir izolator kullanarak konvansiyonel *Swiss albino* fare soyundan SPF fare üretimi için çekirdek bir koloni oluşturulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Donör hayvanlar

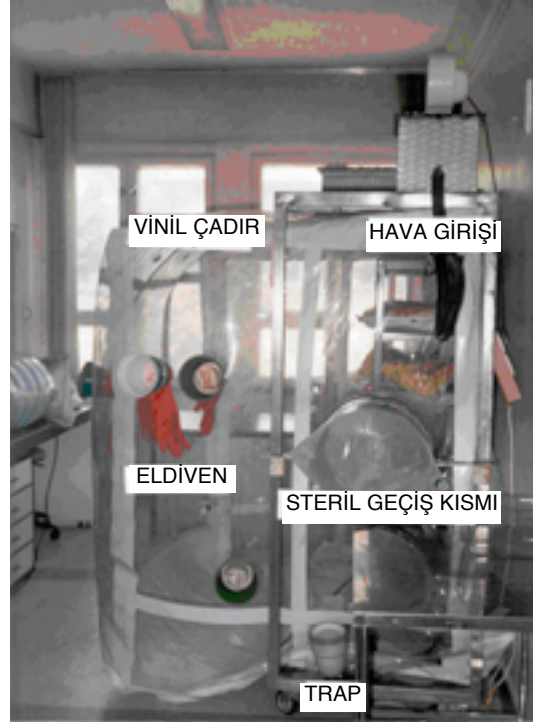
1993 yılından beri RSHMB Biyolojik Kontrol Laboratuvarında aile sistemiyle üretilen, gebeliğin 18–19. gününde olan 33 adet *Swiss albino* dişi fare kullanılmıştır.

Sütanneler

İsviçre’den (RCC Ltd. Biotechnology & Animal Breeding Division, Switzerland) alınan 8 adet dişi, 2 adet erkek 9–10 haftalık SPF C57BL/6 inbred fare ırkı kullanılmıştır.

İzolator

Trexler film izolatorü (7,9) modifiye edilerek saydam PVC’den (1780 x 1300 x 1680 mm) izolator yapılmıştır. İzolator, paslanmaz çelik stand (1780 x 760 x 1710 mm) içerisine yerleştirilmiştir (Resim 1,2).



Resim 1. PVC İzolator

Malzeme geçiş kanalı (Steril lock)

İzolator içerisine malzemelerin (steril / kirli; yem, su, yataklık v.b) giriş - çıkışı için, 370 mm çapında alüminyum silindir su tankı kullanılmıştır. Kanalin açık kısımları saydam vinil poşetle kapatılmıştır. Dış açıklığını kapatan vinil poşette dezenfeksiyon kapağı olarak da tabanı kesilmiş fotoğraf film kutusu kullanılmıştır (Resim 1,2).

Kolluklar

İzolator içerisindeki çalışmaların yapılması için 155 mm çapında tabanı kesilmiş çiçek saksısına monte edilen bulaşık eldiveni

kullanılmıştır. Yapılan iki çift kolluk, saksı kısmından izolatöre vinil bant ile sabitlenmiştir.

Uterus nakil kanalı (Germicidal trap)

Uterusun patojenlerden arınmış izolatör içerisine geçirilmesinde, bir açıklığı izolatör içersinde, diğer açıklığı ise dışarıda olmak üzere "U" şeklinde 100 mm çapında atık su borusu kullanılmıştır (Resim 3). Kanalin içerisinden izolatörün kontamine olmasını engellemek için dezenfektan olarak %5'lik sodyum hipoklorit kullanılmıştır.

İzolatörün havalandırılması

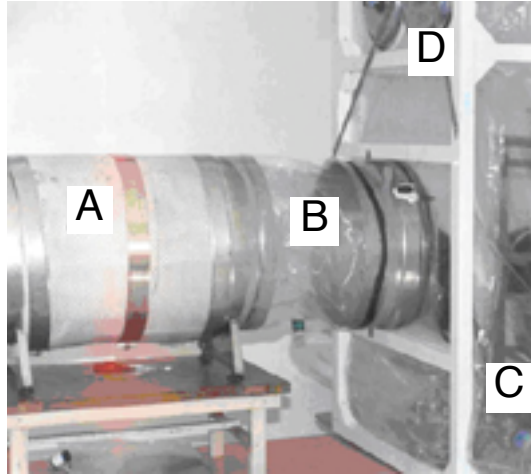
Hava sirkülasyonunun ve pozitif basıncın sağlanması için paslanmaz çelik kutu (290 x 400 x 280 mm) üstüne monte edilmiş körüklü hava motoru (190W- 0.95) kullanılmıştır.

Hava giriş filtresi

Paslanmaz çelik kutu içerisine, iç kısma 4 kat cam elyaf, dış tarafa da bir kat aspiratör filtresi yerleştirilmiştir.

Hava çıkış filtresi

Hava giriş düzeneğine benzer şekilde 3 kat cam elyaf, bir kat aspiratör filtresi kullanılmıştır. İzolatöre hava bağlantılarında 40 mm çaplı polietilen spiral tüpten yararlanılmıştır .



Resim 2. A-Steril malzeme nakil tankı, B-Steril malzeme geçiş kanalı, C-PVC İzolatör, D- Havalandırma

İzolatör dezenfeksiyon kapağı

Çalışma öncesi izolatörün dezenfeksiyonunu korumak için tabanı kesilmiş fotoğraf film kutusu kullanılmıştır.

Steril malzeme tankı

Hayvanların bakım ve beslenmesini sağlayacak malzemenin steril edilerek aseptik şekilde izolatör içerisine naklini sağlamak için 370 mm çapında ve orta kısmı sekiz kat cam elyaf filtreli alüminyum silindir su tankından yararlanılmıştır (Resim 2).

İzolatör yapımındaki tüm montajlarda (eldiven, malzeme geçiş kanalı, uterus nakil kanalı, hava tüpleri, dezenfeksiyon kapakları) selofan, filament ve vinil bantlar kullanılmıştır.

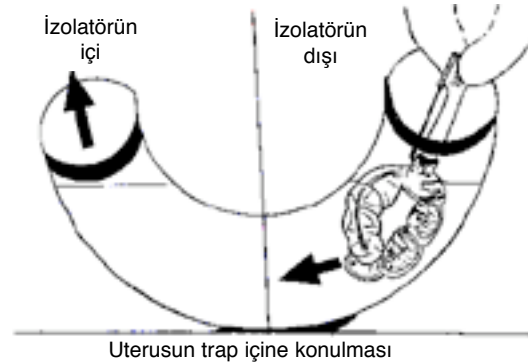
İzolatörün çalışma için hazırlanması

İzolatör içerisindeki hava sirkülasyonunu ölçmek için bir anometre, iç basıncı ölçmek için de 6 mm çapında içi su dolu sifon hortum kullanılmıştır. İzolatör ve polikarbonat kafeslerin dezenfekte edilmesi amacıyla %37 formaldehit solüsyonu 1/5 oranında sulandırılmış, her m³ hacime 5 mL olacak şekilde püskürtülmüştür. Püskürtmeden 24 saat sonra izolatör 72 saat süreyle havalandırılmıştır. Steril malzeme geçiş kanalının dezenfeksiyonunda yine püskürtme yöntemi uygulanmış, bu amaçla 1/400 oranında sulandırılmış sodyum hipoklorit kullanılmıştır. Sistem 40 dakika süreyle dezenfektanın etkisine bırakılmıştır. Mikrobiyolojik kontrol için izolatör, kafesler ve steril malzeme geçiş kanalından eküvyon çubukları ile örnekler alınarak laboratuvarda hazırlanan kanlı agara ekim yapılmıştır. Sonuçlar inkübasyondan, 24–48 saat sonra değerlendirilmiştir.

Hayvanların izolatör içerisinde bakım ve beslenmeleri için kullanılan yataklık (talaş), polikarbonat su şişeleri (300 mL), yem ve su 121°C de 15 dakika otoklavlanarak çalışma öncesi izolatör içerisine yerleştirilmiştir. Sterilizasyon kontrolünde indikatör banttı (sussex autoclave tape) yararlanılmıştır.

Sütannelerin izolatöre transferi ve hazırlanması

Filtreli nakil kafesleri 1/400 oranında sulandırılmış sodyum hipoklorit püskürtüldükten sonra 40 dakika bekletilerek dezenfekte edilmiş ve steril malzeme geçiş kanalından izolatöre sokulmuştur. İzolatörde her kafese bir süt anne yerleştirilmiş ve ortama uyumlarını sağlamak amacıyla 30 gün süreyle beklenmiştir. C57BL/6 SPF sütanne fareler, 4 dişi, 1 erkek olacak şekilde iki grup oluşturulmuştur. Konvansiyonel donör hayvanlar ise bire bir çiftleştirilerek, her iki fare grubunun da gebe kalmaları sağlanmıştır. Bütün hayvanların gebelik kontrolleri vaginal tıpayla (vaginal plug) bakılarak değerlendirilmiş, pozitif kabul edilenler gruptan alınarak faklı kafeslere yerleştirilmiştir. Çalışma süresince SPF hayvanlar, $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ve $\%60 \pm 10$ nisbi nemli izolatör ortamı içinde otoklavlanmış su ve ticari pelet fare yemi ile *ad libitum* beslenmiştir. Konvasiyonel donör hayvanlar da aynı koşullardaki üretim ünitesinde normal su ve ticari pelet fare yemi ile *ad libitum* beslenmiştir.



Resim 3. Yavrulu uterusun Germicidal trap içerisinde izolatöre alınışı

Histerektomi

Foster (1962,1980), tarafından tanımlanan yonteme göre gebeliğin 18–19. gününde olan 33 adet gebe *Swiss albino* fareye histerektomi uygulanmıştır (8–11).

SPF kontrolü

Damızlık SPF fare kolonisi her testteki patojen mikroorganizmalar ve parazitler yönünden örnek büyüklüğü ortalama 10 olacak şekilde, 4. ve 10. haftalık dönemlerde incelenmiştir. SPF kontrolü için Mouse Hepatit Virus (MHV), Sendai virus (SV), *Mycoplasma pulmonis*, *Bacillus piliformis* (ELISA-Monilisa IV A Kiti), *Escherichia coli* 0115a, *Bardotella brochiseptica*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pasteurella pneumotropica*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium kutscheri*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*, (Kültür) ve parazit araştırılmış ve Tablo 1'de bildirilen yöntemler kullanılmıştır.

Tablo 1. SPF kontrolünde incelenen patojenler ve uygulanan yöntem

PATOJEN ETKEN	YÖNTEM
HVJ(SV)	ELISA*
MHV	ELISA
<i>M.pulmonis</i>	ELISA
<i>B.piliformis</i> (Tyzzer's)	ELISA
<i>Salmonella spp.</i>	Kültür
<i>E.coli</i> 0115a	Kültür
<i>B.broncheceptica</i>	Kültür
<i>P.aeruginosa</i>	Kültür
<i>P.pneumotropica</i>	Kültür
<i>C.kutscheri</i>	Kültür
<i>Shigella spp.</i>	Kültür
<i>S.pneumoniae</i>	Kültür
<i>K.pneumonia/oxytoca</i>	Kültür
<i>Proteus spp.</i>	Kültür
<i>S.aureus</i>	Kültür
Ekto parazit	Selofanbant / stereomikroskop
Endo parazit	Dışkı / mikroskop

MHV : Mouse Hepatit Virus,
 HVJ (SV) : Hemagglutinating Virus of Japan- Sendai Viruse
 *:ELISA : Monilisa IV A kiti

BULGULAR

İzolatrör içi hava sirkülasyonunun $900 \text{ m}^3/\text{saat}$, iç basıncın da 150–200 mm su basıncı olduğu belirlenmiştir. Kullanılan gereçlerin ve yapılan izolatrörün mikrobiyolojik testlerinde incelenen patojen mikroorganizmaların üremediği saptanmış ve sterilizasyonun başarılı olduğu anlaşılmıştır.

Bu çalışmada, histerektomi ile 33 adet gebe *Swiss albino* fareden 452 adet yavru alınmış, solunumu başlamış, pembe renkli ve hareketli olan 415 adet yavru yaşamıştır. Yaşayan yavru-lardan 263 adedinin SPF C57BL/6 sütanne ile beslenmesi sağlanmıştır. Sütanne tarafından red edilmeden emzirilen 178 adet yavru 21 gün sonra sütten kesilmiştir. Sütten kesilen fareler, SPF üretim ünitesine nakil öncesine kadar, erkek ve dişi olarak ayrı kafeslerde, izolatör içerisinde 15 hafta süresince pelet fare yemi ile *ad libitum* beslenmiştir.

Bu çalışma sonunda, 4 ve 10 haftalık *Swiss albino* farelerin SPF kontrol testleri sonunda elde edilen bulgular, Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. 4. ve 10. haftada SPF kontrol test sonuçları

PATOJEN ETKEN	SONUÇLAR	
	4. hafta	10. hafta
HVJ(SV)	Negatif	Negatif
MHV	Negatif	Negatif
<i>M.pulmonis</i>	Negatif	Negatif
<i>B.pilliformis</i> (Tyzzer's)	Negatif	Negatif
<i>Salmonella spp.</i>	Negatif	Negatif
<i>E.coli</i> 0115a	Negatif	Negatif
<i>B.broncheceptica</i>	Negatif	Negatif
<i>P.aeruginosa</i>	Negatif	Negatif
<i>P.pneumotropica</i>	Negatif	Negatif
<i>C.kutscheri</i>	Negatif	Negatif
<i>Shigella spp.</i>	Negatif	Negatif
<i>S.pneumoniae</i>	Negatif	Negatif
<i>K.pneumonia/oxytoca</i>	Negatif	Negatif
<i>Proteus spp.</i>	Negatif	Negatif
<i>S.aureus</i>	Negatif	Negatif
Ekto parazit	Negatif	Negatif
Endo parazit	Negatif	Negatif

TARTIŞMA VE SONUÇ

Latent enfeksiyona sahip hayvanların, deney sonuçlarına olan olumsuz etkileri SPF hayvan-ların kullanımı ile ortaya konulmuştur (3,4). SPF'lerle konvansiyonel koloniler arasında enfeksiyon ve etkenlere duyarlılık yönünden önemli fark olmamasına karşın, SPF farelerde

nedeni belirlenemeyen ölümlerin daha az görüldüğü, üreme oranının yüksek ve uzun süren deneylerde daha üstün olduğu bildiril-miştir (1,2). Bleby (1979) SPF kedilerin üreme performansının konvansiyonel olanlara oranla daha üstün olduğunu ve sütten kesilme öncesi yavru kayıplarının oldukça az olduğunu kaydet-miştir (6).

Bu çalışmada, biyomedikal araştırmalarda ve biyolojik ürünlerin kalite kontrol testlerinde *in vivo* test materyali olarak kullanılan *Swiss albino* fare soyunun SPF'leştirilmesi hedeflenmiştir. 4. ve 10. haftalarda yapılan SPF kontrol sonuç-larının olumlu olduğu gözlenmiş ve fareler *in vivo* çalışmalar için uygun olarak değerlendirilmiştir.

Gnotobiyotik teknikle, mikrobiyolojik yönden tanımlanmış hayvanların üretilmesi için mikro-biyolojik geçirgenliği olmayan esnek film bariyer (İzolatör) sistemi Reyniers ve Trexler (1983) tarafından tanımlanmıştır (7-9). Basit olarak esnek plastik (PVC, vinil, naylon v.b) maddelerden yapılan bariyer sistemleri hayvanları patojen mikroorganizmalardan korumakta ve mikrobiyal etkileri önlemektedir (1,7). Foster (8, 10, 11) SPF rat üretiminde ve SPF kolonisi oluşturulmasında, Trexler'in izolatör sistemini kullanmıştır.

Çalışmamızda, gnotobiyotik üretim tekni-ğinde kullanılan Trexler tipi esnek film izolatörü modifiye edilerek, basit teknik ve malzemelerle mikrobiyal geçirgenliği olmayan ekonomik bir izolatör hazırlanmıştır. Konvansiyonel hijyene sahip *Swiss albino* gebe farelere doğum kanalı açılmadan histerektomi uygulanmıştır. Uterus patojen mikroorganizmalardan arınmış izolatör içerisine nakledilmiş, yavrular izolatör içinde canlandırılmış ve sütanneler (C57Bl/6-SPF) tarafından emzirilmiştir. Elde edilen yavruların bakım ve beslenmeleri hazırlanan izolatör içerisinde sürdürülmüştür.

İzolatör sisteminde bariyer olarak en yaygın PVC maddesi kullanıldığı ve izolatör içi uygulamalarda oldukça büyük hareket yeteneği ve kullanım kolaylığı sağladığı bildirilmiştir (1,2). Bu bariyer sisteminde gereksinim duyulan iç

basınç izolatörün büyüklüğüne bağlı olarak değişmekte olup hava kaynaklı kontaminasyonun önlenmesi için bu basıncın daima yüksek tutulması gereği vurgulanmıştır (1,7). İstenilen düzeydeki iç basıncın sağlanabilmesi, kullanılan hava filtresinin direncine bağlı olmakla beraber 2-3 mm su basıncına denk olması gerektiği bildirilmiştir (1,7). Hava filtresi olarak da cam elyaf ve High Efficiency Particulate Air (HEPA) filtresi kullanılmaktadır (7).

Çalışmamız da izolatör bariyeri olarak kullanılan PVC ile yapılan uygulamalar bildirimleri doğrulamaktadır. Ancak izolatördeki nemin ve iç basıncın etkisiyle bağlantı noktalarında zamanla açılmalar oluşmuştur.

Uterus nakil kanalında kullanılacak dezenfektanın zamanla azalması nedeniyle, dezenfektan seviyesinin düzenli olarak kontrol edilmesi ve eksilen dezenfektanın normal seviyeye kadar tamamlanması gerekmektedir.

İstenilen düzeydeki iç basıncın sağlanabilmesi kullanılan hava filtresinin direncine bağlı olmakla beraber 2 - 3 mm su basıncına denk olması gerektiği bildirilmiştir (1,7).

Beş rafli bir standı kapsayacak şekilde hazırlanan izolatörün iç basıncı normal çevreden 5 mm fazla su basıncına denk olacak şekilde ayarlanmasına rağmen, izolatörün söndüğü görülmüştür. Hava çıkış filtresi üç kat yapılarak fazla hava çıkışı önlenmiş ve iç basınç 150–200 mm su basıncına ayarlanarak izolatörün sönmeye engellenmiştir. Bu da izolatör iç basıncının ayarlanmasında filtre direnci ve izolatörün büyüklüğünün etkili olduğunu

göstermektedir. Bu nedenle izolatör iç basınç ayarlanmasında yeterli olarak bildirilen basınçtan ziyade, kullanılacak filtre ve izolatör büyüklüğüne göre basıncın sağlanması yapılacak çalışmaları daha güvenli kılacağı anlaşılmaktadır.

İzolatör, iç düzeneği kauçuk eldiven, malzeme nakil kanalı, uterus nakil kanalı ve havalandırma kısımlarından oluşmaktadır (7,9).

İzolatör eldiveni olarak pahalı, dayanıklı, kullanışlı olmayan ve hareketi sınırlandıran bilek uzunluğunda eldivenler kullanılabileceği gibi bu olumsuzlukların tersine kol uzunluğundaki eldivenlerin kullanılması da önerilmiştir (7–9). Bu çalışmada izolatör de kolluk olarak bilek uzunluğunda bulaşık eldiveni kullanılmıştır. Oldukça ekonomik olmasına rağmen bu eldivenlerin izolatör içi uygulamalarda personel hareketlerini kısıtladığı gözlenmiştir. İzolatör içi uygulamalarda iki kol boyu (bir kulaç) kadar hareket alanı ve kabiliyeti sağlayan kol uzunluğunda eldivenlerin kullanılmasının personelin çalışma yeteneğini artıracak görüşü benimsenmiştir.

Sonuç olarak, modern ve pahalı izolatörler yerine, aynı fonksiyonlara sahip, oldukça basit ve ekonomik bir izolatör kullanarak konvansiyonel farelerden SPF fare üretiminin mümkün olduğu görülmüştür. Ancak bu izolatörde, iç basıncın ayarlanmasında hava filtre direnci ve izolatör büyüklüğünün dikkate alınması, çalışanlara hareket kolaylığı sağlayan, kol uzunluğunda eldiven kullanılması ve uterus nakil kanalındaki dezenfektan seviyesinin sabit tutulması için izolatörün düzenli olarak kontrolünün yapılmasının gerekli olduğu saptanmıştır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmaya katkı sağlayan Biyolojik Kontrol Laboratuvar Şefi Veteriner Hekim Ahmet ÜNAL'a ve JICA Proje Lideri Dr. Morihiro MORİTA'ya teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Poyraz, Ö. Laboratuvar Hayvanları Bilimi. Ankara, Kardelen ofset. 2000.
2. Bleby, J. The selection and supply of laboratory animals. The UFAW Hand Book on the care and management of laboratory animals, sixth ed. Longman scientific and Technical. chapter 2, 1989; 8–13.
3. Zutphen F.M., Baumans V, Beynen A.C Principle of laboratory animal science.Elsevier Science Publisher, B.V. Netherlands 1993.

4. Held, J.R. Requirements for laboratory animals in health programmes. Bulletin of World Health Organization. 1981; 59 (4), 513–51
5. Henry J. Baker, J.R. Lindsey, and Steven H.W. Housing to control research variables. The Laboratory Rat Biology and disease. American college of laboratory animal medicine series. 1979; 1 (8): 169–86.
6. Bleby, J. The specific pathogen free (SPF) cat as experimental model. In: Animal quality and models in biomedical research, 7th ICLAS symposium utrecht 1979; 109-15.
7. Trexler, P.C. Animals of defined microbiological status. The UFAW Hand Book on the care and management of laboratory animals, sixth ed. Longman scientific and Technical . 1989; 6: 85–98.
8. Foster, L.H. Gnotobiology. The laboratory rat. Academic Press Inc. 1980; 2(2): 43-50.
9. Trexler, P.C. Gnotobiology. The Mouse in biomedical research. Academic Press Inc. 1980; 3 (1): 1-16.
10. Foster, L.H. Specific pathogen-free animals. Animal for research principle of breeding and management. Academic Press London and New York. 1963; 119–38.
11. Foster, L.H. Establishment and operation of S.P.F colonies. The problems of laboratory animal disease. Academic Press London and New York. 1962; 43–50.

YENİ PEPTİD ANTİBİYOTİK OLAN MAGAİNİN VE PEKSİGANANIN ETKİLERİ

EFFECTS OF MAGAİNİN AND PEXİGANAN AS NEW PEPTİDE ANTİBİOTİCS

Teoman Z. APAN¹

GİRİŞ

Kemoterapinin temellerinin atılmış olduğu 20. yüzyılın ortalarında, penisilinin keşfi ile birçok hastalığın tedavisi mümkün olmuş ve bu olay yüzyılın buluşu olarak tarihe geçmiştir. Bundan sonraki yıllar içinde antibiyotiklere karşı gelişen direncin giderek artması yeni antibiyotiklerin geliştirilmesini hızlandırmıştır. Bu araştırmalar sonucunda, son yıllarda antimikrobik peptidler adı verilen yeni bir antibiyotik sınıfı ortaya çıkmıştır. Geçtiğimiz 15 yıllık süre içinde böceklerden insanlara kadar değişen bir çok canlıdan, 100'den fazla antimikrobik peptid (ki bunlara magainin, sekropin, protegrin ve defensin dahildir) izole edilmiştir. Bu peptidler canlıların vücudunda doğal olarak bulunmakta ve mikroorganizmalara karşı hayvanların (veya diğer bazı canlıların) vücudunda etkin bir biçimde kullanılmaktadır. Antimikrobik peptidler bakteri membranına, bakterisid etkide bulunarak selektif olarak hasar vermektedir. Bu derlemede amacımız, pek bilinmeyen peptid antibiyotiklerden magainin ve türevi peksigananin etkilerinden bahsetmek ve bu ilaç ile ilgili gelişmeleri ele almaktır. Doğal olarak canlılarda bulunabilen bu antibiyotiklerin yurdumuzda da sentez yoluyla elde edilmesi ve yeni keşiflere basamak teşkil etmesi amacıyla konunun irdelenmesi amaçlanmıştır.

Yüzlerce peptid antibiyotik tanımlanmış olmasına rağmen, sentez edildikleri bölgeye göre temel olarak iki gruba ayrılırlar (1- 4):

1- Nonribozomal olarak sentez edilen peptidler (örneğin gramisidinler, polimiksinler, basitrasinler, glikopeptidler vb.)

2- Ribozomal olarak sentez edilen peptidler (doğal peptidler)

Nonribozomal olarak sentez edilen peptidler aminoasitlerden elde edilirler. Bunlar bakteri, mantar ve *Streptomyces*'lerde bulunan karmaşık yapıdaki peptitlerdir. Ribozomal olarak sentez edilen doğal peptidlerin yapıları net biçimde tanımlanmıştır.

Peptid antibiyotikler elde edildikleri konağa göre de sınıflandırılabilirler. Bunlar memeli peptidleri, amfibi peptidleri, böcek peptidleri, bitki peptidleri, insan peptidleri ve hatta virüs peptidleri olarak adlandırılabilirler. Peptid antibiyotikler genellikle pozitif yüke sahiptir ve genellikle sayıları iki ile dokuz arasında değişen aminoasitten meydana gelirler.

Son yıllarda, zararlı patojenlere karşı doğal konak mekanizmaları kullanılarak daha akılcı antibakteriyel ilaçlar geliştirilmektedir. Yıllarca kurbağa derisinden, sağlığa yararlı olmasından dolayı Güney Amerika ülkelerinde faydalanılmıştır ve halen tıbbi amaçla kullanılmaktadır. Kiss ve Michl adlı araştırmacılar antimikrobik ve hemolitik peptidlerin *Bombina variegata* türü kurbağanın deri salgılarında bulunduğunu ortaya koymuş ve bu 24 aminoasitli antimikrobik peptide "bombinin" adı verilmiştir (4, 5). 1972'de mellitin adı verilen

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale
Yazışma adresi: Dr. Teoman Zafer APAN, Susurluk Sokak 3/2, Aşağıeğlence / Ankara
e-posta: teomanapan@yahoo.com Tel: +90 312 325 80 06 Fax: +90 312 252 26 25

antimikrobik ve hemolitik peptid olan ve arı venomundan izole edilmiş katyonik antimikrobik peptidin yapı ve mekanizmaları incelenmeye başlanmıştır. Antimikrobik peptidlere bir örnek de dermaseptinler olup *Phylomedusa sauvagii* olarak adlandırılan kurbağadan elde edilmiştir ve antifungal aktivitesinin oldukça yüksek olduğu gözlenmiştir (6).

Evrım ağacı boyunca süregelen, ribozomal yolla sentez edilen ve doğuştan bağışıklığın önemli bir kısmını teşkil eden katyonik antimikrobik peptidler son yıllarda tanımlanmıştır. Bu peptidlerin incelenmesi sonucu yapılarının genel olarak anyonik antimikrobik peptidlere benzer olduğu, ancak aminoasit dizilerinde farklılıklar gösterdiği ortaya çıkmıştır. Bu gözlem antimikrobik peptidlerin, üretildiği ortamdaki mikroorganizmalara karşı iyi etki edebilmek amacıyla evrimleştiğinin düşünülmesine yol açmaktadır (7). Peptidlerin asıl hedefinin hücre membranındaki lipid matriks olduğu düşünülmüştür. Peptid antibiyotiklerde bulunan fosfolipidler bakteriyel membranlara yüksek oranda bağlanarak selektif toksik etki gösterirler. Ancak bakterilerdeki etki mekanizması tam olarak aydınlatılmış değildir. Bu peptidlerin hücre membranındaki lipid matrikse olan etkileri incelendiğinde hücre membranının geçirgenliğinin arttığı, calcein adlı maddenin salınımını arttırdığı ve zardaki porların açıldığı elektron mikroskobu ile gösterilmiştir (8,9). Peksiganan asetat, bakterisid etkisini mikroorganizmanın hücre membranındaki permeabilitesini artırarak gösterir. Bilindiği gibi bakteri hücre membranları negatif şarjlı fosfolipidler şeklinde düzenlenmişlerdir ve bu durum magainin peptidlerinin pozitif yüklü helikslerinin bağlanmasını aktive eder, yani çeker. Peksiganan asetat gibi peptidlerin bakteri reseptörleri veya enzimleri ile ilişkiye girmedikleri düşünülmektedir (10,11).

Peptid antibiyotiklere bir örnek olarak protegrinler verilebilir. Protegrinler, lökositlerden izole edilen geniş spektrumlu antibiyotik peptidlerdir ve gram negatif anaerob bakterilerle meydana gelen kronik ve periodontal enfek-

siyonların tedavisinde etkili oldukları gösterilmiştir (12).

Hayvanlardan elde edilen antimikrobik peptitler arasında magaininler, ilk olarak Afrika Pençeli Kurbağası olarak bilinen *Xenopus laevis*'in derisinden izole edilmiştir. *X.laevis*'in derisinde magaininlerden başka bir düzine kadar daha peptidin bulunduğu gösterilmiştir. *X.laevis*'in derisindeki bezler dışında gastrik mukoza hücreleri ve sindirim sisteminde de bu tür peptitlerin bulunduğu görülmüştür. Tedavi amacıyla kullanılan magaininler, memeli hücrelerine karşı önemli bir toksik etki göstermeden, bakteri hücre membranının geçirgenliğini artırarak etkili olmuşlardır (6).

Bir çalışmada, *Escherichia coli*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Proteus vulgaris* gibi 3 tür gram negatif bakterinin hücre duvarlarına magainin'in etkileri incelenmiştir. Magainin, *E.coli* ile muamele edildiğinde, hücre içi potasyum iyonlarının uyarılması sonucu hücre ölümüne sebep olduğu gözlenmiştir. Burada bakteri yüzeyinde birkaç küçük kabarcık ve sızıntı olduğu görülmüştür. Peptidin pozitif yükünün artması sonucu dış duvar geçirgenliği artmış ve bakterisid etki meydana gelmiştir. Katyonik peptidler de etkin bir şekilde asidik fosfolipidlerden zengin membranların geçirgenliğini etkileyerek elektrostatik etkileşim ile bakterisid etki meydana gelmesine sebep olurlar (13).

Bir başka çalışmada, magainin 2'nin *E.coli* ve *Staphylococcus aureus*'un üremesini engelleme yeteneği araştırılmıştır. Buna göre suni olarak geliştirilen peptidlerden A87-ISM ile hemoliz görülmemesine karşın, MSI-78 ve MSI-78A'nın yüksek minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) değerlerinde kuvvetli hemoliz oluşturdıkları gösterilmiştir. Suni olarak geliştirilen peptidler de normal peptidler gibi antibakteriyel aktivite göstermiştir (14).

Yapılan bir çalışmada, peksiganan asetat'ın geniş spektrumlu antimikrobik etkiye sahip olduğu ve birçok gram pozitif, gram negatif aerob ve anaerob bakteriler ile bazı mantar türlerine karşı etkili olduğu bulunmuştur (7). Yapılan diğer bir

çalışmada ise, *in vitro* olarak aerobik bakteri türlerinin %91'i peksiganan ve ofloksasine, %92'si siprofloksasine duyarlı bulunmuştur. Sadece enterokokların eradike edilebilmesi için peksigananın yüksek konsantrasyonlarına ihtiyaç duyulmuştur. Anaerob bakterilerin %97'si peksiganana duyarlıdır ve *Candida* izolatlarının ise %30'u bu ilaç ile etkisiz hale getirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, peksigananın topikal olarak uygulanması sonucu, *Pseudomonas aeruginosa*'yı domuz derisinden logaritmik olarak beş misli ve insanların perineal deri florasından logaritmik olarak dört misli azalttığı gösterilmiştir (15).

Başka bir çalışmada ise 385 enfekte diyabetik ayak ülserli hastada tespit edilen mikrobiyal eradikasyon oranı peksigananda %66 iken ofloksasinde %82 bulunmuştur. Ancak peksiganan uygulanan enfekte diyabetik ayak ülserli birçok hastada mikrobiyal eradikasyon sağlanamamasına rağmen klinik düzelmenin meydana geldiği bildirilmiştir. Mikrobiyal olarak eradikasyona rağmen klinik cevabın farklılık göstermesi peksigananın etkinliğinin düşük gibi yorumlanmasına yol açmaktadır (10).

Enfekte diyabetik ayak ülserleri bulunan 490 hastanın tedavisinde peksiganan ve fluorokinolonlar (ofloksasin) kıyaslamalı olarak çalışılmış ve hastalara uygulanan 14-28 günlük tedavi sonucunda peksiganan ve ofloksasinin klinik cevap oranlarının (sırasıyla %84, %93) benzer olduğu bulunmuştur (11). Diabetes mellitus'un ciddi bir komplikasyonu olan deri ülserleri daha çok ekstremitelerin basınç noktalarında meydana gelir. Zayıf periferik kan dolaşımı vücudun enfeksiyona karşı savunma mekanizmasını sınırlandırarak iyileşmeyi yavaşlatır. Debridman ve antibiyotik tedavisini ihtiva eden agresif yara bakımı bu olgularda tedavinin esasını teşkil eder. Bu ülserlerde kolonize olan ve sayısı giderek artan patojen bakteriler geleneksel antibiyotiklere karşı dirençlidir. Ayrıca zayıflamış bölgesel kan dolaşımı, enfekte bölgede antibiyotiklerin MIC'ini düşürmektedir. Bu sebeple enfeksiyonun tedavisinde topikal antibiyotik tedavisi daha

uygun olacaktır (10,11).

Çok merkezli randomize çift kör bir çalışmada, diyabetik ayak ülserli hastalara topikal peksiganan asetat (%1'lik) uygulanması yanında oral ofloksasinin verilmesi sonucunda %90 oranında iyileşme sağlanmıştır. Ofloksasin kullanan hastaların %82'sinde ve peksiganan asetat kullanan hastaların %66'sında şikayetlerinin tümü ortadan kalkmıştır. Sınırlı olan bu veriler dahi peksiganan asetatın etkili ve tolere edilebilir olduğunu ortaya koymuştur (16). Matsuzaki ve arkadaşlarının başka bir araştırmasında hücre membranındaki yük artışları incelenmiş ve peptidin, yük artışı fazla olan negatif yüklü membranlara daha kuvvetli bağlandığını ortaya çıkarmıştır. Bu da bağlanma olayında elektrik yüklerinin önemli rol oynadığını düşündürmüştür. Magaininin yüksek düzeyde membranlara bağlanma kapasitesine, yüksek derecede litik (eritici) aktiviteye ve orta derecede por (delik) açabilme etkisine sahip olduğu gösterilmiştir (17).

Yapılan bir çalışmada, gram pozitif ve gram negatif toplam 3109 izolatın, peksiganana olan duyarlılığı incelenmiştir. MIC90'da 32 g/ml veya daha düşük konsantrasyonlarda *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, *Enterococcus faecium*, *Corynebacterium sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Acinetobacter sp.*, *Stenotrophomonas sp.*, *Enterobacteriaceae* familyasındaki bazı bakterilere, *Bacteroides sp.*, *Peptostreptococcus sp.*, ve *Propionibacterium sp.*'a karşı etkili olduğu bulunmuştur. Oksasilin, sefazolin, sefoksitin, imipenem, ofloksasin, siprofloksasin, gentamisin, ve klindamisin gibi antibiyotiklere karşı direnç gösteren mikroorganizmalarda peksiganana karşı çapraz direnç geliştiğine dair herhangi bir delile rastlanmamıştır. Bu çalışmada peksigananın geniş spektrumlu bakterisid bir peptid antibiyotik olduğu ve topikal antibakteriyel bir ilaç olarak kullanılmasının son derece yararlı olduğu sonucuna varılmıştır (18). Peksigananın metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a (MRSA) karşı oldukça etkili olduğu gözlenmiştir. Geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivitesi

bulunan bir magainin analogu olan peksigananin etki mekanizması ve yapısından dolayı direnç gelişme ihtimali oldukça düşüktür (19).

SONUÇ

Peptid antibiyotiklerin keşfi, gelecek yıllarda yeni antibiyotikler bulunacağı umudu açısından

önem arz etmektedir. Bunun yanında peptid antibiyotiklerden magainin ve türevi peksigananin etkinliğinin, yapılacak olan diğer çalışmalarla da kanıtlanması gerekmektedir. İnsan ve patojen mikroorganizmalar arasındaki savaşta daha birçok çalışmalara ihtiyaç duyulmakla beraber bu gelişmeler olumlu olarak değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Hancock R.E.W, Falla T, Brown M.H. Cationic bactericidal peptides. Adv. Microb. Physiol 1995; 37: 135-75
2. Kleinkauf H, Dohren H von. Peptide antibiotics beta-lactams and related compounds. Crit. Rev. Biotechnol 1988; 8: 1-32
3. Perlman D, Bodansky M, Biosynthesis of peptide antibiotics. Annu. Rev. Biochem 1971; 40: 449-64
4. Hancock R.E.W, Chapple DS. Peptide antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 1999; 6: 1317-23
5. Csordas A, Michl H. Isolation and structure of a haemolytic polypeptide from the defensive secretion of European Bombina species. Monatsh. Chem. 1970; 101: 182-9
6. Mor A, Nikolas P. Isolation and structure of novel defensive peptides from frog skin. Eur. J. Biochem. 1994; 219: 145-54
7. Hancock REW. Peptide antibiotics. Lancet. 1997; 349: 418-22
8. Matsuzaki K. Magainins as paradigm for the mode of action of pore forming polypeptides. Biochim Biophys Acta. 1998; 1376(3): 391-400
9. Zasloff M, Miyajima K. Mechanism of synergism between antimicrobial peptides magainin 2 and PGLa. Biochemistry, 1998; 37(43): 15144-53
10. Lipsky BA, MacDonald D, Litka PA. Treatment of infected diabetic foot ulcers: topical MSI- 78 vs oral ofloxacin. Diabetologia 1997; 40: A482
11. Lipsky BA, Litka PA, et al. Microbial eradication and clinical resolution of infected diabetic foot ulcers treated with topical MSI-78 vs oral ofloxacin. Abstract LM-57. 37th ICAAC, September 1997; Toronto, Canada.
12. Miyasaki KT, Iofel R, Oren A, Huynh T, Lehrer RI. Killing of *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia* by protegrins. J Periodontal Res, 1998; 33(2): 91-8
13. Matsuzaki K, Sugishita K, Harada M, Fujii N, Miyajima K. Interactions of an antimicrobial peptide, magainin 2, with outer and inner membranes of Gram-negative bacteria. Biochim Biophys Acta, 1997; 1327(1): 119-30
14. Iwahori A, Hirota Y, Sampe R, Miyano S, Numao N. Synthesis of reversed magainin 2 analogs enhanced antibacterial activity. Biol Pharm Bull. 1997; 20(3): 267-70
15. Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. In vitro antimicrobial activity of MSI-78, a magainin analog. Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42: 1213-6
16. Matsuzaki K, Nakamura A, Murase O, Sugishita K, Fujii N, Miyajima K. Modulation of magainin 2-lipid bilayer interactions by peptide charge. Biochemistry, 1997; 36(8): 2104-11
17. Ge Y, MacDonald D, Henry MM, Hait H, Naelson KA, Lipsky BA, Zasloff MA, Holroyd KJ. In vitro susceptibility to pexiganan of bacteria isolated from infected diabetic foot ulcers. Diagn Microbiol Infect Dis. 1999; 35(1): 45-53
18. Lamb HM, Wiseman LR. Pexiganan acetate. Drugs, 1998; 56(6):1047-52; 1053-4
19. Numao N, Hirota Y, Iwahori A, Kidokoro S, Sasatsu M, Kondo I, Itoh S, Itoh E et al. Biological activities of 1,1,6-trisubstituted indanes: beyond magainin 2. Biol Pharm Bull, 1999; 22(1): 73-6

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİZM VE ATEROSKLEROZ

SUBCLINICAL HYPOTHYROIDİSM AND ATHEROSCLEROSIS

Serpil TURHAN¹Zeynep KÜTÜK¹Fatma UÇAR²

GİRİŞ

Aşkar hipotiroidizmi olan hastalarda hiperlipidemi yıllar önce kanıtlanmıştır ve bu lipid bozukluklarına dayanarak ateroskleroz ile hipotiroidizm arasında güçlü bir ilişki kurulmuştur (1). Subklinik hipotiroidizmin kardiyovasküler olaylarla ilişkisi ise kesin olarak ortaya konama-mıştır (2).

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİZM

Subklinik hipotiroidizm, bir laboratuvar tanısıdır (3). Subklinik hipotiroidizm, normal serum serbest tiroksin (ST₄) ve serbest triiyodotironin (ST₃) ile yükselmiş serum tiroid stimüle edici hormon (TSH) değerleri olarak tanımlanır (4). Yükselmiş TSH konsantrasyonlarına eşlik eden tek başına normal ST₄ konsantrasyonu için de aynı tanım kullanılmaktadır (3).

Subklinik hipotiroidizmi olan hastalar, tiroid disfonksiyonunun kesin klinik bulgu ve semptomlarından ya birkaçına sahiptirler veya hiçbir semptom göstermezler. Bu nedenle TSH'nin normal referans aralığının standardize edilmesi ve laboratuvarların, verdikleri sonuçların doğru ve tekrarlanabilir olmasını temin etmek için uygun kalite kontrol programlarına katılmaları son derece önemlidir. Kullanılan TSH metodunun sensitivitesi en azından 0.02 mIU/L ve fonksiyonel sensitivitesi her laboratuvar tarafından bağımsız olarak kurulabilir olmalıdır (2).

Subklinik hipotiroidizmin sebepleriyle klinik hipotiroidizmin sebepleri aynıdır. Tiroid yetmezliği için risk faktörlerini; tiroid hastalığı için aile öyküsü, tiroid hastalığı öyküsü, antitiroid antikorların varlığı, baş-boyun bölgesi veya toraksa radyasyon tedavisi, diğer otoimmün hastalıkların varlığı, lityum, amiodaron, iyodin kullanımı ve ileri yaş olarak sayabiliriz (5). Bunların arasında başta gelen, kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto's hastalığı)'te, antitiroid mikrozomal antikorlar (antitiroid peroksidaz) ve antitiroglobulin antikorlar gibi antitiroid antikor titrelerinde yükselme olmuştur (5). Epitelyal tiroid hücrelerinin yıkımından özellikle antitiroid peroksidaz antikorlarının sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. İmmünoglobulin (Ig) G₄'e kıyasla, Ig G₁ subklası hem kompleman sistemini daha fazla aktive etme kapasitesine hem de antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksiteyi daha fazla indüklemeye kapasitesine sahip olduğu için daha güçlü bir yıkıcı olabilir (6).

Yapılan geniş kapsamlı çalışmalarla kadınlarda ve beyaz ırkta daha sık görüldüğü tesbit edilen subklinik hipotiroidizmin prevalansı %2.8 ile %17.4 arasında değişiklik göstermektedir (7, 8, 9). İleri yaşta ve kadınlarda yapılan çalışmalarda prevalans daha yüksek rapor edilmiştir. Diyet iyodin içeriğinin azalması da prevalansı azaltan bir etkidir (8). Subklinik hipotiroidizm, yaşlı bireylerde klinik hipotiroidizmden daha yaygın bir

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Biyokimya Kliniği²Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Biyokimya KliniğiYazışma adresi: Dr.Fatma UÇAR, Ankara Numune E. A. Hastanesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, Sıhhiye/Ankara
e-mail: fucar@yahoo.com Tel: +90 312 310 30 30 / 1616

bozukluktur (10). Fatourech, yaşlılarda en sık görülen tiroid disfonksiyonunun subklinik hipotiroidizm olduğunu ileri sürmüştür (11). TSH ölçümlerinin, tarama yapmak amacıyla yaygın olarak kullanılmasına bağlı olarak giderek artan sıklıkta subklinik hipotiroidizm saptanacağı beklenmektedir (12).

1998 yılında Amerikan Hekimler Birliği, genel popülasyonda, subklinik hipotiroidizm semptomlarının şiddet ve prevalansının kesin olmadığını ve TSH düzeyleri hafifçe artmış bireylerde artmayanlara kıyasla yaşam kalitesinin çok az farklılık gösterdiğini açıklamışlardır (9).

Subklinik Hipotiroidizmin Seyri

Diğer bulgular olmaksızın yükselmiş TSH düzeyleri olan hastaların sonuçları birkaç ay sonra normale dönebilir. Bu durum laboratuvar hatası veya hafif tiroiditin geçici hipotiroid fazındaki başlangıç yükselmesi ile ilişkili olabilir. Bazı vakalarda subklinik hipotiroidizm değişmeden kalır. Üçüncü ihtimal olan klinik hipotiroidizme ilerleme, yükselmiş TSH düzeyleri ve saptanabilir antitiroid antikörleri olan hastalarda yılda %5, yükselmiş antitiroid antikörleri olan yaşlı hastalarda %20 oranında görülür (5).

ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz; genellikle çocuklukta başlayan ve orta genç erişkinlik dönemlerinde de klinik bulguları ortaya çıkan ilerleyici bir hastalıktır (13). ABD’de her yıl 60 milyon insan ateroskleroza bağlı bir problemle karşılaşmaktadır (14). Onat ve arkadaşlarının (15) 1545 kişilik örneklem üzerinde yaptıkları bir çalışma ile ülkemizde yıllık tüm ölüm oranı bin erişkinde 10.5; koroner mortalite binde 9.8 olarak bulunmuştur. Ayrıca 45-74 yaş kesiminde toplam mortalite binde 9.8; koroner arter hastalığından ölüm oranı binde 4.6 olarak saptanmıştır (15).

Son zamanlardaki araştırmalar aterosklerozun patogeneğinde immün mekanizmalar üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu araştırmalara göre; endotel, en önemlileri nitrik oksit (NO), prostosiklin, anjiotensin II ve endotelden köken alan

hiperpolarize edici faktör gibi güçlü, lokal olarak aktif mediatörleri aktive etme ve üretme yeteneğine sahiptir. Normal olarak fonksiyon gören endotel, hasarlı doku bölgelerine inflamatuvar hücrelerin birikmesini regüle eder. Bu fonksiyon çeşitli etkenlerle bozulabilir ve erken ateroskleroz lezyonlarına yol açabilir (16).

Histopatolojik ve klinik araştırmalar akut koroner sendromun bir sebebi olarak plağın inflamatuvar/immün aktivasyonuna işaret etmiştir. Aterosklerozun başlangıç evreleri boyunca damar duvarına mononükleer lökositler ve T hücreleri birikir. Bu, endotelin lökosit adezyon moleküllerini ekspresse etmek üzere aktive olmasıyla meydana gelir. Bu hücre yüzey proteinleri, nükleer faktör- κ B ve proinflamatuvar sitokinler endotel yüzeyindeki reseptörlerine bağlandıklarında aktive olan bir transkripsiyon faktörünün dahil olduğu bir süreçle transkripsiyonel olarak düzenlenir. E-selektin ve immünglobulin adezyon molekülleri (interselüler adezyon molekül-1 [ICAM-1] ve vasküler hücre adezyon molekülü [VCAM-1]) bu yolla indüklenir. VCAM-1 aynı zamanda Gram negatif bakterilerin lipopolisakkaritleri, lizofosfatidil kolin ve lipoprotein oksidasyonu sırasında üretilen diğer fosfolipidler tarafından da indüklenebilir. Onların aktivitesi, okside düşük dansiteli lipoproteine maruz kalan endotel hücrelerinin artmış adeziv özelliklerini açıklayabilir. Adezyon, lökositlerin endotel yüzeyinde yuvarlanmasıyla başlayan çok adımlı bir süreçtir. Bu olay, selektin ligasyonunun sonucudur. Bunu takiben gelişen sıkı adezyon, lökosit yüzeyi üzerindeki integrinlerin ve endotel üzerindeki immünglobulin benzeri moleküllerin (VCAM-1, ICAM-1) arasındaki etkileşimlere bağlıdır. Adezyonu genellikle intima doğru endotel boyunca lökositlerin migrasyonu takip eder. Bu olay, subendotelyal tabakada üretilen kemotaktik faktörlerin kontrolündedir. Önemli kemotaktik faktörler monositler için güçlü bir kemotaktik olan C_{5a} ile monosit ve T hücrelerinin birikimini hızlandıran monosit kemotaktik protein-1’dir (16).

Çeşitli çalışmalarda sonuçlar aterosklerozdaki otoantijenlerin rolünü destekler. Böyle deneyler

ateroskleroza hücresele immün yanıtta major bir otoantijen olarak okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'i saptamışlardır. Isı şok proteinleri de ateroskleroz patogenezinde aday otoantijenlerdendir. Üçüncü otoantijen de β -2 glikoprotein (GP) 1b'dir. β -2 GP1b'ye immün cevap ateroskleroza hızlandırır gibi görünmektedir. Fakat mekanizması netlik kazanmamıştır (16).

Son zamanlardaki çalışmalar insanın aterosklerotik lezyonlarında güçlü bir immün mediatör olan CD40 ve onun tamamlayıcısı olan CD40 ligandın aşırı ekspresyonunu göstermiştir. *In vitro* çalışmalar CD40'ın plağın stabilitesini kuvvetlendirdiğini ispat etmiştir. Ayrıca CD40'ın endotel hücreleri, düz kas hücreleri, makrofajlar gibi ateroma ile ilişkili hücrelere bağlanmasının sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri, matris metalloproteinazlar ve prokoagülanlar gibi ateroskleroz süreci için çok önemli olduğu düşünülen fonksiyonlara aracılık ettiği gösterilmiştir (16).

Aterosklerozun Risk Faktörleri

Ateroskleroz gelişiminde dislipidemi, sigara, hipertansiyon, fiziksel aktivite azlığı, obezite, aile öyküsü, diabetes mellitus, psikososyal ve davranışsal faktörler, erkek cinsiyet, enfeksiyon (Herpes Simpleks Virus-I, Sitomegalovirus, hepatit virüsü gibi virüsler, *Chlamydia pneumonia*, *Helicobacter pylori* ve *Porphyromonas gingivalis* gibi bakteriler), aşırı alkol alımı, çinko fazlalığı, hiperkalsemi, menopoza yaşının hem erken (35-40 yaşları arası) hem de geç (55 yaşından sonra) olması, fibrinojen, faktör VII ve antitrombin III aktivitesindeki azalmalar, vazektomi, kahve tüketimi, yükselmiş ürik asit seviyelerinin etkili olduğu gösterilmiştir (17-19).

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİZM VE ATEROSKLEROZ

T_4 'ün yaklaşık %3'ü başlıca yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K) (%92) ve daha az olarak da düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K) (%6.7) olmak üzere lipoproteinlere bağlanır. T_4 -LDL kompleksi LDL reseptörü

tarafından farkedilir ve bu olay, hücre içine T_4 girişinin bir mekanizmasını oluşturur. Ayrıca tiroid hormonunun LDL reseptörünü aktive etme yeteneği de vardır (20, 21).

Hipotiroidizmde periferik dokudaki lipoprotein lipaz enziminin aktivitesi düşer. İnsan yağ dokusundaki lipolizin adrenerejik regülasyonu da azalır (22). Bu durumda lipoprotein lipazın etki ettiği prekürsör olan çok düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (VLDL-K) kanda birikir. Hepatik trigliserid lipaz aktivitesinin azalmış olması da olaya katkıda bulunur (23).

Subklinik hipotiroidizmin aterosklerotik olaylarla bağlantısını inceleyen çeşitli araştırmacılar da bu mekanizmayı açıklayan bazı görüşler ileri sürmüşlerdir.

Hak ve arkadaşları (24) bu bağlantıyı üç mekanizma ile açıklamıştır:

1. Yaşlı kadınlarda tiroid yetmezliğinin yaygın olan sebeplerinden biri otoimmün tiroidittir. Buna bağlı olarak subklinik hipotiroidizmin tiroid antikorları varlığında daha şiddetli olup kardiyovasküler hastalık patogenezine daha fazla katkıda bulunabileceğini ileri sürmüştür.

2. Subklinik hipotiroidizmde serum lipid düzeylerinde artış olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır.

3. *In vitro* olarak tiroid hormonları kollojenin indüklediği trombosit agregasyonunu inhibe eder ve direkt etkiyle düz kasları gevşetir. Tiroid hormonları eksikliğinde hiperkoagülabilité durumu, artmış kan viskozitesi, artmış plazma total homosistein konsantrasyonları görülür. Bu faktörlerin subklinik hipotiroidizmde de etkili olarak ateroskleroz ve iskemik bozukluklara yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir (24).

Luboshitzky (25) ise subklinik hipotiroidizm ve ateroskleroz sıklığı ilişkisinde hiperkoagülabilité durumu, artmış kan viskozitesi ve hiperhomosisteinemiye sorumlu tutmaktadır. Ayrıca platelet fonksiyonları, faktör VIII seviyeleri ve kanama zamanında değişikliklerin de etkili olabileceğini ileri sürmektedir.

Bauer ve arkadaşlarına (26) göre, bozulmuş tiroid fonksiyonları, azalmış lipoprotein klirensinin

de dahil olduğu çeşitli mekanizmalarla serum lipidlerinde değişikliklere yol açar. LDL-K reseptörleri *in vitro* ve *in vivo* olarak tiroid hormonları tarafından stimüle edilir. LDL-K reseptör genotipindeki farklılıklar, hipotiroidizm ile ilişkili olan hiperlipideminin büyüklüğünün belirleyicisidir.

Staub ve arkadaşları (12), subklinik hipotiroidizmin özellikle kardiyovasküler hastalıklar için artmış bir morbidite ile ilişkili olduğunu ve kardiyovasküler risk açısından önemli bir faktör olarak karşımıza çıktığını ileri sürmüşlerdir.

Hak ve arkadaşları (24), subklinik hipotiroidizmlı hastaların serum total kolesterol (TK) değerlerini ölçerek kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir yükseklik gösterdiğini bulmuşlardır.

Bauer ve arkadaşları (26) subklinik hipotiroidizmde TK ve trigliserid değerlerinin daha yüksek olma eğiliminde olduğunu bulmuş; ancak anlamlı bir fark saptayamamışlardır. LDL-K/HDL-K oranının ise LDL-K değerleri ile birlikte istatistiksel açıdan anlamlı bir yükseklik gösterdiğini ispatlamışlardır.

Miura ve arkadaşları (27), önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilen LDL-K değerlerini araştırma gruplarında anlamlı olarak yüksek tesbit etmişlerdir. Önemli bir ilişki olmamakla birlikte daha yüksek TSH değeri olan hastaların daha yüksek TK ve LDL-K'leri olduğunu saptamışlardır.

Miura ve arkadaşları (28) bu çalışmalarına ilaveten olayı anjiyografik olarak koroner arter hastalığı geçirdiği saptanmış olan 97 hasta ve 103 sağlıklı bireyi karşılaştırarak incelemek istemişlerdir. Koroner arter hastalığı geçirdiği bilinen grupta ST₃, ST₄ değerlerini daha düşük, TSH değerini ise daha yüksek olarak görmüşlerdir.

Stubbs (29), iskemik kalp hastalığı olan grup içinde TK, LDL-K ve trigliserid değerlerinin TSH seviyesi ile korele olduğunu göstermiştir; ancak kontrol grubu ile aralarında anlamlı bir fark saptayamamıştır.

Luboshitzky ve arkadaşları (25), subklinik hipotiroidizmde TK, LDL-K, TK/HDL-K ve

LDL-K/HDL-K değerlerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan farklılık göstermediğini bulmuşlardır. Fakat bu araştırmacılar, subklinik hipotiroidizm olan grupta yükselmiş trigliserid konsantrasyonu olan bireylerin oranını %26.9; kontrol grubunda ise %3.4, TK/HDL-K oranını hasta grubunda %11.3; kontrol grubunda ise %3.3 bularak bu lipid parametreleri açısından anlamlı bir farklılık olduğunu bildirmişlerdir.

Subklinik hipotiroidizmdeki lipid profilinin ve inflamatuvar değişikliklerin, bozulmuş endotel bağımlı vazodilatasyona katkıda bulunarak etkili olduğunu vurgulayan Taddei (30), bu hastalarda artmış eritrosit sedimentasyon hızının da bu hipotezi desteklediğini ileri sürmüştür. Araştırmacı, hasta grubunun TK, LDL-K ve apolipoprotein B (apo B) seviyelerini anlamlı olarak kontrol grubundan yüksek bulmuştur. TSH ve LDL-K seviyeleri arasında pozitif bir ilişki saptamıştır ($r=0,66$, $p=0,05$) (30).

Kanaya'nın (7) 2799 kişi üzerinde yaptığı bir araştırma neticesinde yükselmiş TSH değerinin (>5.5 mIU/L) serum TK değerinde 9 mg/dL'lik bir artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Canaris'in (8) Colorado çalışmasında 25862 kişilik geniş bir grup üzerinde yapılan çalışmada, TK ve LDL-K anlamlı olarak yüksek bulunmuş ($p<0.001$) ve bu değerlerin artan TSH konsantrasyonu ile progresif olarak arttığı kaydedilmiştir.

Yapılan başka çalışmalarda da subklinik hipotiroidizmde TK ve LDL-K değerlerinin anlamlı bir artış gösterdiği saptanmıştır (10, 21).

Tsimihodimos (31), 248 hastayı dahil ettiği çalışmasında olaya bir başka açıdan bakarak dislipidemili hastalarda subklinik hipotiroidizmi araştırmıştır ve %4.4'lük bir oranda subklinik hipotiroidizm kaydetmiştir.

Bütün bu çalışmaların aksini ispatlayan bir çalışma 2003 yılında gerçekleştirilmiştir. TK değeri ile TSH arasında ilişki olmadığını rapor eden araştırmacı, trigliserid değerleri açısından da araştırma ve kontrol grupları arasında farklılık bulamamıştır. Araştırmacı, bulduğu bu çelişkili sonuçları, araştırmasını gerçekleştirdiği kırsal

kesim halkının, yüksek kolesterol içerikli beslenme alışkanlığına bağlamıştır (32).

Bunun yanısıra yapılan bazı çalışmalar neticesinde subklinik hipotiroidizm ile koroner arter hastalığı insidansı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı iddia edilmiştir (33, 34).

Yükselmiş trigliserid seviyelerinin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu yönündeki kanıtlar giderek artmaktadır. Hipertrigliseridemik hastalarda yükselmiş trigliserid seviyelerine ilaveten sıklıkla yükselmiş LDL-K ve düşmüş HDL-K seviyeleri vardır. Trigliserid seviyelerinin 220 mg/dL'nin ve TG/HDL-K oranının 5'in üzerinde olması ile kardiyovasküler olayların %25'i arasında bağlantı olduğu kaydedilmiştir. Trigliserid seviyelerinde 89 mg/dL'lik bir artışın kardiyovasküler hastalık riskinde %76'lık bir artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (25).

Yapılan araştırmaların çoğu subklinik hipotiroidizmde trigliserid için anlamlı sonuçlar tespit edememiştir (4, 10, 21, 26). Trigliserid seviyelerini yüksek bulan çalışmalar da olmuştur (8).

Tiroid hormonunun HDL-K seviyesi üzerindeki etkisi hakkında daha az bilgi vardır (26). Tiroid yetmezliğinde kolesterol ester transfer proteini ve özellikle de hepatik lipazın aktivitesinin azalmış olduğu tahmin edilmektedir. Buradan yola çıkarak HDL-K'ün hipotiroidizmde normal veya yükselmiş olarak saptanması beklenmektedir (35). Ancak yapılan araştırmalarda ulaşılan sonuçların çoğu herhangi bir değişiklik olmadığı yönündedir (4, 8, 10, 21, 25, 30).

Caraccio (4), hepsi en az 6 aydır subklinik hipotiroidizmli ve hepsinde otoimmün tiroidit bulunan hasta grubu ve bu grupla cinsiyet, yaş ve vücut kitle indeksi açısından uyumlu kontrol grubunu karşılaştırmıştır. Hasta grubunda TK, LDL-K ve apo B seviyelerinin anlamlı bir artış gösterdiğini saptamıştır. TK/HDL-K ve LDL-K/HDL-K oranlarının ve HDL-K değerlerinin ise değişmediğini göstermiştir. Araştırmacı, subklinik hipotiroidizm ve ateroskleroz ilişkisini inceleyen çalışmaların gösterdiği farklılıkların,

araştırma grubundaki tiroid disfonksiyonunun nedeni ve süresinin, TSH için kabul edilen üst sınırın ve hastaların sigara alışkanlıklarının standardize edilmemiş olmasından kaynaklandığını ileri sürmüştür.

Toplum taramalarının mantığı, subklinik hipotiroidizmin yüksek prevalansına ve bu hastaları saptayıp tedavi etmenin muhtemel fayda ve zararlarına dayanır (2). Subklinik hipotiroidizmli bireyleri erken tedavi etmenin faydası, geniş prospektif randomize çalışmalarla kesin olarak ispatlanamadığından bu klinik tablo için tarama programı uygulanması fikir birliğiyle onaylanmamıştır. Yayımlanan bir bildiride Ulusal Akademiler Tıp Enstitüsü, asemptomatik bireylerin serum TSH ölçümü yapılarak tiroid disfonksiyonu açısından rutin taranmasını tavsiye eden yeterli kanıt bulunmadığını ileri sürmüştür (36). Buna karşın Duntas (35) yaptığı bir araştırmasında, toplumun taranmasını önermiştir. Fakat bu tarama programının postmenopozal kadınlar, yaşlı hiperkolesterolemik hastalar ve gebelerle sınırlandırılmasını tavsiye etmiştir (35). Amerikan Tiroid Birliği, 35 yaşından büyük hastaların beş yılda bir, eğer risk altındalarsa daha sık olarak taranmalarını faydalı bulmuştur (37). Amerikan Hekimler Birliği 50 yaşından büyük kadınların, Amerikan Klinik Endokrinolojistler Birliği ise 60 yaşının üzerindeki kadınların tarama programına alınmalarını tavsiye etmiştir (36).

2004 yılında Amerikan Tiroid Birliği, Amerikan Klinik Endokrinolojistler Birliği ve Endokrin Topluluğu'nun temsilcileri bir komite oluşturarak subklinik tiroid hastalıkları için fikir birliğine varmışlardır. Bu komiteye göre daha önceden tiroid bezine radyasyon tedavisi almış olanlar, geçirilmiş tiroid cerrahisi veya tiroid disfonksiyonu öyküsü olanlar, tip I diyabeti olanlar, başka bir otoimmün hastalığı bulunanlar, tiroid hastalığı için aile öyküsü olanlar ve 60 yaşından büyük kadın hastalar riskli grubu oluştururlar. Bu gruba dahil olan bireyler, bu klinik tablo ile ilişkisi olmayan bir başka sebeple hastaneye başvurmuş olsalar da tiroid fonksiyon testlerinin yapılması tavsiye edilmiştir (2).

Subklinik hipotiroidizmin ateroskleroz gelişimi üzerinde etkili olup olmadığı yönünde yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermektedir. Daha büyük araştırma grupları ile yapılacak kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olmasına rağmen,

Amerikan Tiroid Birliği'nin önerileri doğrultusunda risk grubundaki hastaların tiroid fonksiyon testleri açısından taranmasının uygun olacağı öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Auer J, Berent R, Weber T, Lassnig E, Eber B. Thyroid function is associated with presence and severity of coronary atherosclerosis. *Clin Cardiol* 2003; 26(12): 569-73.
2. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease. *JAMA* 2004; 291(2): 228-38.
3. Col NF, Surks MI, Daniels GH. Subclinical thyroid disease. *JAMA* 2004; 291(2): 239-43.
4. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: Response to Levothyroxine Replacement, a Randomized Placebo-Controlled Study. *The journal of endoc and metab* 2002; 87(4): 1533-8.
5. Adlin V. Subclinical hypothyroidism: Deciding when to treat. *American Family Phsician* 1998; 57(4): 776-80.
6. Silva LM, Chavez J, Canalli MHB, Zanetti CR. Determination of Ig G subclasses and avidity of antithyroid peroxidase antibodies in patients with subclinical hypothyroidism-A comparison with patients with overt hypothyroidism. *Hormone Research* 2003; 59: 118-24.
7. Kanaya AM, Harris F, Volpato S, Perzs-Stable EJ, Harris T, Bauer DC. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population. *Arch Intern Med* 2002; 162: 773-9.
8. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-34.
9. Helfand M. Screening for subclinical thyroid disfunction in nonpregnant adults: A summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004; 140(2): 128-41.
10. Efsthadiou Z, Bitsis S, Milionis HJ, et al. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial? *European Journal of Endocrinology* 2001; 145: 705-10.
11. Fatourechi V. Subclinical Thyroid Disease. *Mayo Clinic Proceedings* 2001; 76(4): 413-7.
12. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: Effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *The American Journal of Medicine* 1992; 92(6): 631-42.
13. Robbins SL, Kumar V. Patoloji. Çeviri Editörü: Uluoğlu Ö. Ankara 1990: 366.
14. Topol EJ. Textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, 2002: 201.
15. Onat A, Yazıcı M, Eryonucu B ve ark. TEKHARF 2002 yılı taramasının ölüm ve koroner olaylara ilişkin sonuçları. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2002; 30(11): 694-8.
16. Abusamieh M, Ash J. Atherosclerosis and systemic lupus erythematosus. *Cardiology in Review* 2004; 12(5): 267-75.
17. Erol Ç, Güzelsoy D, Koylan N ve ark. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Arter Hastalığına Yaklaşım ve Tedavi Kılavuzu Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 1999; 27(5): 262-72.
18. Prediman K. Link between infection and atherosclerosis: Who are the culprits: Viruses, bacteria, both or neither? *Circulation* 2001; 103(1): 5-7.
19. Bittner V. Women and coronary heart disease risk factors. *Journal of cardiovascular risk* 2002; 9(6): 315-22.
20. Liu X-Q, Rahman A, Bagdade JD, Alaupovic P, Kannan CR. Effect of thyroid hormone on plasma apolipoproteins and apoA and apoB-containinglp particles. *European Journal of Clinical Investigation* 1998; 28(4): 266-70.
21. Yıldırım kaya M, Özata M, Yılmaz K, Kılınc C, Gündoğan MA, Kutluay T. Lipoprotein(a) concentration in subclinical hypothyroidism before and after levo-thyroxine therapy. *Endocrine Journal* 1996; 43(6): 731-6.
22. Pucci E, Chiovato L, Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism. *International Journal of Obesity* 2000; 24 (suppl.2): 109-12.

23. Tan KCP, Shiu SWM, Kung AWC. Effect of thyroid dysfunction on high-density lipoprotein subfraction metabolism: Roles of hepatic lipase and cholesteryl ester transfer protein. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1998; 83(8): 2921-4.
24. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JCM. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-8.
25. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12(5): 421-5.
26. Bauer DC, Ettinger B, Browner WS. Thyroid function and serum lipids in older women: A population-based study. *Am J Med* 1998; 104: 546-51.
27. Miura S, Iitaka M, Yoshimura H, et al. Disturbed lipid metabolism in patients with subclinical hypothyroidism: Effect of L-thyroxine therapy. *Internal Medicine* 1994; 33: 413-7.
28. Miura S, Iitaka M, Suzuki S, et al. Decrease in serum levels of thyroid hormone in patients with coronary heart disease. *Endocrine Journal* 1996; 43(6): 657-63.
29. Stubbs PJ, Mulrooney BD, Collinson PO, Fowler PBS, Noble MIM. Serum lipids and thyrotropin in women with coronary artery disease. *European Heart Journal* 1994; 15: 468-71.
30. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: Beneficial effect of levothyroxine therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88(8): 3731-7.
31. Tsimihodimos V, Bairaktari E, Tzallas C, Miltiatis G, Liberopoulos E, Elisaf M. The incidence of thyroid function abnormalities in patients attending an outpatient lipid clinic. *Thyroid* 1999; 9(4): 365-8.
32. Langer P, Kocan A, Tajtakova M, et al. Thyroid function and cholesterol level: Paradoxical findings in large groups of population with high cholesterol food intake. *Endocrine Regulations* 2003; 37: 175-80.
33. Tanis B, Rudi G, Smelt HM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocr* 1996; 44(6): 643-9.
34. Pirich C, Müllner M, Sinzinger H. Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. *Journal of clinical epidemiology* 2000; 53: 623-9.
35. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002; 12(4): 287-93.
36. Karlin NJ, Weintraub N, Chopra IJ. Current controversies in endocrinology: Screening of asymptomatic elderly for subclinical hypothyroidism. *J Am Med Dir Assoc* 2004; 5: 333-6.
37. Ladenson PW, Singer PA. American thyroid guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1573-5.

GÜRÜLTÜNÜN İNSAN SAĞLIĞI ÜZERİNDEKİ OLUMSUZ ETKİLERİ**THE NEGATIVE EFFECTS OF NOISE ON HUMAN HEALTH****Remzi TOPRAK¹****Nizami AKTÜRK²****GİRİŞ**

İçinde bulunduğumuz yüzyıl hızlı bir sanayileşme ve ekonomik gelişme çağıdır. Bunun sonucunda da her geçen gün şehir sayısı ve şehirlerde yaşayan nüfus artmaktadır. Ayrıca, hızlı nüfus artışını da göz önüne aldığımızda insanların çevreleri ile ilişkilerinde dengesizliğin ortaya çıkması kaçınılmaz bir sorundur. Geçmişten günümüze şehir sayıları ve nüfustaki artışlar göstermektedir ki, gelecekte kalabalık ve çevre sorunları ile yaşanması güç birçok şehir ortaya çıkacak; üstelik bu şehirler sorunları ile birlikte büyüyecektir (1, 2).

Yirmi birinci yüzyılda gelişen teknoloji bir taraftan insanlara kolaylık sağlarken diğer taraftan da birtakım sorunları beraberinde getirmektedir. Toplumdaki kültürel, ekonomik ve politik gelişmeler sanayileşmenin olumlu yönleri olup, her geçen gün insanları rahatsız eden çevre ve ortam olumsuzluklarına yenileri eklenmektedir. Gelişen teknoloji ve sanayileşme beraberinde çevre sorunları, işçi sağlığı ve iş güvenliği sorunlarını da gündeme getirmektedir (3-5). Bu sorunların en önemlilerinden biri sayılabilecek gürültü sağlık, mutluluk ve insan üzerinde oldukça etkilidir. Gürültü insanları psikolojik, fizyolojik ve sosyal yönden etkilediği gibi verimliliği de azaltmaktadır (2, 4, 6).

SES VE GÜRÜLTÜ

Ses, dalgalar halinde yayılan bir enerji şekli olup, "kulak tarafından algılanabilen hava, su ya da benzeri bir ortamdaki basınç değişimi" olarak tanımlanabilir. Sesin doğuşu ve yayılması; ortamdaki parçacıkların titreşimi ve bu titreşimlerin komşu parçacıklara iletilmesiyle olmaktadır. Ortamdaki parçacıkların titreşmesiyle oluşan dalgalar havada basınç değişiklikleri oluşturmakta ve bu basınç değişiklikleri kulak tarafından elektrik sinyallerine çevrilerek, beyin tarafından ses olarak algılanmaktadır (7, 8). Hava basıncının değişim miktarına ise ses basıncı denmektedir.

Dalga olayı, maddesel ortamda madde aktarımı olmaksızın enerji yayılmasıdır. Bir kaynaktan çıkan titreşim enerjisini alan atom, molekül gibi ortam tanecikleri, denge konumları çevresinde küçük titreşim hareketleri yapmaktadırlar. Dalga, titreşim enerjisinin komşu moleküllere aktarılması şeklinde ortam içinde ilerlemektedir. Ortamın öğeleri tanecikler, dalgaların yayılma doğrultusuna dik olarak titreşiyorsa, bu dalgalara enine dalgalar, yayılma doğrultusunda titreşiyorsa boyuna dalgalar denmektedir. Katı ortamlarda hem enine hem de boyuna dalgalar yayılabilirken, akışkanlarda yalnızca boyuna dalgalar yayılabilmektedir.

¹Ankara Metrosu İşletmesi, Ankara

²Gazi Ü., Mühendislik Mimarlık Fakültesi, Makina Mühendisliği Bölümü, Ankara
Yazışma Adresi: Dr. Remzi TOPRAK, Ankara Metrosu İşletme ve Bakım Merkezi, 16. Cadde, 06370, Macunköy-Ankara
e-posta: remzitoprak@engineer.com Tel: +90 312 354 59 30

Bu nedenle ses dalgalarının havada boyuna dalgalar şeklinde yayıldığı söylenebilir (9).

Ses; nesnel bir kavram olup, ölçülebilir ve varlığı kişiye bağlı olarak değişmez. Gürültü ise öznel bir kavram olup, "hoşa gitmeyen, istenmeyen, rahatsız edici ses" olarak tanımlanmaktadır. Başka bir tanıma göre ise fizik nitelikleri insanın diğer insanlarla ve çevre ile olan ilişkilerini bozduğunda veya o ses ile ortaya çıkan akustik enerji kişide gereksiz stres yaratıp gerçek fizyolojik yıkıma neden olduğunda ses, gürültü olmaktadır (10). Ses dalgalarının etkenliği ve gürültü olarak adlandırılması sadece sesin şiddetine, tiz ve tok olmalarına ve sürekliliğine bağlı değildir. Ayrıca, sese maruz kalan kişinin fiziksel ve ruhsal durumuna da bağlıdır. Bir gürültü ne kadar anlamsız, ne kadar şiddetli, ne kadar düzensiz ve ne kadar ani olursa o kadar rahatsız edicidir. Tanımdan da anlaşılacağı üzere bir sesin gürültü olarak nitelenmesi kişilere bağlı olarak değişmektedir. Bununla birlikte, birçok gürültü tipinin kuşkuyla yer vermeksizin herkes tarafından gürültü olarak kabul edileceği açıktır (7, 8). Ayrıca, çok yüksek ses; hoşa gitse bile, işitme kaybindan birçok fizyolojik ve psikolojik rahatsızlıklara dek uzanan zararlı etkisi nedeniyle kontrol edilmesi gerekmektedir (11).

GÜRÜLTÜNÜN SINIFLANDIRILMASI

Bir gürültünün karakteri, onun frekans dağılımına (spektrumuna) ve ses düzeyinin zamanla değişim şekline bağlı olarak tanımlanabilmektedir. Frekans dağılımına göre yapılan sınıflandırmada Geniş Bant Gürültü ve Dar Bant Gürültü olmak üzere iki tip gürültüden söz edilebilir (11).

Geniş Bant Gürültü, gürültüyü oluşturan arı seslerin frekansları geniş bir aralığa dağıldığında söz konusu olmaktadır. Yani, gürültünün frekans dağılımı hiçbir frekans bandında toplanmamış, tüm frekans bandı boyunca yayılmıştır. Tabiatla mevcut bütün renklerin karışımının beyaz rengi meydana getirmesi gibi, tüm frekans aralıklarına sahip sürekli spektrumu seslere de Beyaz Gürültü adı verilmektedir.

Dar Bant Gürültü ise, geniş bant gürültüsünün tersine, gürültünün frekans dağılımı belli bir frekans bandında toplandığında söz konusu olmaktadır. Diğer bir tanımla, gürültüyü oluşturan arı seslerden frekansı belli bir aralıkta olan ses baskın olmaktadır (11).

Ses düzeyinin zamana bağlı değişimine göre gürültüyü, Kararlı Gürültü ve Kararsız Gürültü olmak üzere yine iki ayrı grupta incelemek mümkündür. Kararlı Gürültü, zaman içinde düzeyinde önemli bir değişme meydana gelmeyen gürültü tipidir. Kararsız Gürültü ise, zaman içinde düzeyinde önemli miktarda değişikliklerin meydana geldiği gürültüdür. Zamanla değişme, dalgalanma ya da durup yeniden başlama (kesikli olma) şeklinde olabilmektedir. Bu nedenle bu tip gürültü kendi içinde, dalgalı gürültü, kesikli gürültü ve darbe gürültüsü olarak da gruplandırılabilir (11).

GÜRÜLTÜNÜN İNSAN SAĞLIĞI ÜZERİNE

ETKİLERİ

Gürültü; insanların işitme sağlığını ve algılamasını olumsuz yönde etkileyen, fizyolojik ve psikolojik dengelerini bozabilen, iş yapma gücünü yani verimliliğini azaltan, çevrenin hoşluğunu ve sakinliğini yok ederek niteliğini değiştiren çok önemli bir çevre kirliliğidir. Gelişmiş ülkelerde, diğer kirlilik türlerinin yanında yaygın bir tür olarak, kişisel ve toplumsal yaşam kalitesine genel bir düşkünlüğün göstergesi sayılmaktadır.

Günümüz toplumsal yaşamın çok fazla karmaşık olması ve insanların çalışırken fizyolojik ve psikolojik açıdan yıpranmaları, gürültüye olan tahammülü ve hoşgörüyü azaltmış, buna rağmen gürültü sorununa yeterince önem verilmemiştir (1). Gürültü sorunları da diğer çevre sorunları gibi değişik boyutlara sahiptir. Gelişmekte olan ülkemizde de bu sorun hızla büyümekte, rahatsızlıklar belirginleşmekte; bunun yanında alınan önlemler ise yetersiz kalmaktadır (12). Aslında gürültüden doğan çevre sorunları, gürültüye neden olan etken ortadan kalkınca ani olarak son bulmakta ve genellikle herhangi bir kalıntı bırakmamaktadır. Gürültüden dolayı herhangi bir maddi kirlenme,

canlıların zehirlenmesi, yanması, tahrip olması söz konusu değildir. Fakat gürültü huzursuzluğa, strese ve işitme zorluklarına neden olmaktadır. Çeşitli nitelikteki istenmeyen sesler, yaşanan çevrenin doğal özelliğini bozmakta, çevreyi kirlilemektedir. Gürültünün insan sağlığına olan olumsuz etkileri, hava kirliliği, su kirliliği kadar önem taşımaktadır. Çağımızın yorucu temposu içerisinde büyük şehirlerde yaşayan insanlar bu önemli faktörle birlikte yaşamaya mahkûm edilmektedirler (2, 4, 5).

Oluşturduğu olumsuz etkilere bağlı olarak gürültü düzeyleri Tablo 1’de (13) görülmektedir. Verilen gürültü seviyeleri dB(A) cinsinden olup, Çevresel Gürültünün Değerlendirilmesi ve Yönetimi Yönetmeliği (ÇGDYY)’ne göre dB(A); insan işitme sisteminin en duyarlı olduğu orta ve yüksek frekanslara daha fazla ağırlık veren bir ses düzeyi ölçütüdür. A ağırlıklı ses düzeyi olarak tabir edilen dB(A), gürültünün etkilenim değerlendirilmesi ve kontrolünde yaygın olarak kullanılmaktadır (14).

Tablo 1. Oluşturduğu olumsuz etkilere göre gürültü seviyeleri (13)

SINIF-LANDIRMA	GÜRÜLTÜ SEVİYESİ	ORTAYA ÇIKAN OLUMSUZLUKLAR
1. Derece	30 – 65 dB(A)	Konforsuzluk, rahatsızlık, öfke, kızgınlık, uyku ve konsantrasyon bozukluğu
2. Derece	65 – 90 dB(A)	Fizyolojik tepkiler; kan basıncının artması, kalp atışı ve solunumun hızlanması, beyin sıvısındaki basıncın azalması, ani refleksler
3. Derece	90 – 120 dB(A)	Fizyolojik tepkilerin artması, baş ağrıları
4. Derece	120 – 140 dB(A)	İç kulakta sürekli hasar ve dengenin bozulması
5. Derece	> 140 dB(A)	Ciddi beyin tahribatı

İnsan kulağı 20–2000 Hz arasındaki sesleri duymaktadır. Bu değer in altında kalan seslere İnfrason Ses, üzerinde kalan seslere ise Ultrasonik Ses denilmektedir. Bu sesler insanlar tarafından duyulmasalar bile, bulantı, baş ağrısı,

huzursuzluk gibi çeşitli etkilere yol açabilmektedirler. Teknoloji toplumlarında en sık rastlanan infrasesler özellikleri açısından daha etkili olmaktadır. Uçak, raylı sistem ve diğer ulaşım gürültüsüne maruz kalan kişilerde bu seslerin etkisi daha fazla gözlemlenmektedir (15). Uzun yıllar gürültünün yalnızca işitme sistemine ilişkin sorunlara neden olduğu kabul edilmiştir. Ancak son zamanlarda yapılan bilimsel çalışmalar, sağlık üzerindeki etkileri daha belirginleşmiş olan gürültünün çeşitli fizyolojik etkileri ve bunların az veya çok kronik patolojik etkilere dönüşümü üzerinde yoğunlaşmaktadır. Gürültünün, psikolojik etkilenme ve insan performansı üzerinde etkileri ise daha açık bir şekilde ortaya konulmaktadır (16, 17).

Gürültünün insanlar üzerindeki olumsuz etkilerini işitme üzerine yaptığı etkiler, fizyolojik etkiler ve psikolojik etkiler olmak üzere üç ayrı grupta incelemek gerekmektedir. Gürültüden etkilenen kişileri ise; gürültü kaynağı ile doğrudan ilişkili olanlar (endüstri işçileri, ağır taşıt ve makine sürücüler) ve kaynağın bulunduğu çevreyi kullananlar veya dolaylı ilişkide bulunanlar olmak üzere iki grupta toplamak mümkündür. İlk gruptakiler arasında gürültü etkilere şiddeti daha yüksek, ancak ikinci gruptakiler arasında etkilenme daha yaygındır ve etkilenen kişi sayısı daha fazla olmaktadır (17).

Gürültünün en önemli etkisi ise, yüksek şiddetteki gürültünün işitme duyusunu tahrip etmesidir. İç kulak ve içerisindeki oluşumların izole edebileceği ses şiddeti sınırlı olmaktadır. Bu sınırı aşan şiddetteki ses veya gürültü işitme duyusunu tahrip etmektedir. İç kulağı koruyan anatomik ve fizyolojik yapılar ise bu tahribatı tam olarak önleyememektedir (18, 19). Devamlı ve yüksek şiddetteki gürültünün sadece işitme ile ilgili bozukluklara neden olmakla kalmayıp, dinleme ve anlama güçlüğü, dikkat dağınıklığı, iş verimi ve konsantrasyonun azalması, uyku düzensizliği, sinirlilik, baş dönmesi gibi birçok olumsuz etkiye neden olduğu da bilimsel olarak açıklanmıştır (12, 15). Bu etkileri aşağıdaki şekilde sıralamak mümkündür:

- Kişileri huzursuz etmektedir,
- Bağışıklık sistemine karşı direnci azaltmaktadır,
- Üreme üzerine olumsuz etkileri mevcuttur,
- Sözlü iletişimi büyük ölçüde engellemektedir,
- Çalışma etkinliğini azaltmakta, düşünmeyi engellemektedir,
- Bellekle ilgili çalışmalar, kelime öğrenme amacıyla yapılan çalışmalar gürültüden olumsuz etkilenmektedir,
- Uykuda rahatsızlık meydana getirmekte ve uykuya dalmayı güçleştirmektedir,
- Sinirlenme, heyecanlanma vb. davranış bozukluklarına neden olmaktadır,
- Kişilerde karakter değişikliklerine neden olabilmektedir. Eğilimi olanlarda sorunların ve bunaltıların ağırlaşmasına yol açmaktadır,
- Okuma, anlama ve öğrenme düzeyini ve etkinliğini azaltıcı etkiye sahiptir,
- Problem çözme yeteneğini olumsuz olarak etkilemektedir.

Gerek çevre ve gerekse endüstriyel gürültülerin insan sağlığına olan olumsuz etkilerini en aza indirmek için uluslararası kuruluşlar ses seviyesine göre maksimum maruz kalma sürelerini belirlemişlerdir. Ülkemizde de bu süreler ve maruz kalınacak gürültü şiddeti Gürültü Kontrol Yönetmeliği (GKY)'nde (20) belirtilmiştir, fakat bu yönetmeliğin yerine 2005 yılında çıkarılan ÇGDYY'de (14) bu konu hakkında herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Bununla birlikte, Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı'nın çıkarmış olduğu Gürültü Yönetmeliği (GY) 'nde (21) sekiz saatlik iş günü için, anlık darbeli gürültünün de dâhil olduğu bütün gürültü maruziyet düzeylerinin zaman ağırlıklı ortalamasının en yüksek etkin değerinin 85 dB(A) olması gerektiği belirtilmiştir. Tablo 2'de ise, bir karşılaştırma olması açısından, A.B.D. için geçerli değerler (22) ve İngiltere için geçerli değerler (15) verilmektedir. Ülkemiz için bu değerler, ÇGDYY'de belirtilmediği için, GKY'de verilen değerler kullanılmıştır. Burada verilen maruz kalma süre ve gürültü seviyeleri bir gün içerisinde müsaade edilen değerler olup, koruyucu önlemler alındıktan sonra tek bir sefer

müsaade edilmektedir. Kişiyi etkileyen maruziyetin belirlenmesinde, kullanılan kişisel kulak koruyucularının koruyucu etkisi de dikkate alınarak maruziyet sınır değer uygulanmakta ve maruziyet etkin değerlerinde kulak koruyucularının etkisi dikkate alınmamaktadır (14). Yine de diğer ülkelerle karşılaştığımızda ülkemiz standartları endüstri alanında çalışanlarda daha koruyucu düzeylerde dir. Ne var ki, diğer ülkeler kadar uygulandığı konusunda önemli kuşku lar mevcuttur. Yukarıda belirtilen değerlerin arasında kalan bir kişinin gürültüden etkilenme derecesi yine de o kişinin kişisel hassasiyeti ile de doğrudan ilişkili olmaktadır (2, 4, 5).

Tablo 2. Ses seviyesine göre maksimum gürültüye maruz kalma süreleri (15, 20, 22)

Türkiye		A.B.D.		İngiltere	
GMKS	GS	GMKS	GS	GMKS	GS
8	80	8	90	8	90
4	90	6	92	4	93
2	95	4	95	2	96
1	100	3	97	1	99
0.5	105	2	100	0.5	102
0.25	110	1.5	102	0.25	105
0.125	115	1	105	-	-
-	-	0.5	110	-	-
-	-	0.25	115	-	-

GMKS : Gürültüye Maruz Kalma Süresi (saat/gün)
GS : Gürültü Seviyesi (dB(A))

Gürültünün İşitme Üzerine Etkisi

A) Geçici Eşik Kayması:

Yüksek şiddetteki gürültünün iç kulakta meydana getirdiği histokimyasal (hücrelerin kimyasal dengesi) değişiklikler sonucu işitmenin geçici olarak bozulmasıdır (12). Bozulmalar, öncelikle 4000–6800 Hz'de başlamakta ve daha sonra 500, 1000 ve 2000 Hz'de işitme eşiğinin yükselmesi (normal kulağa göre aynı sesi duyabilmek için daha yüksek düzeylere gereksinim duyulması) olarak görülmektedir. Başlangıçtaki etki işitme yorgunluğu olarak tanımlanmaktadır. Maruz kalınan sesin şiddeti ve yoğunluğu arttıkça işitme yorgunluğu da artmaktadır.

Bunun sonucunda tek bir ses birbirinden ayrı iki ses olarak algılanabilmektedir. Ses ardı çınlama, uğultu gibi belirtiler görülebilmektedir (18, 19). Gürültünün şiddetine ve süresine göre, 10 dakika ile 10 gün arasında değişen sürelerde işitme eşikleri normal seviyelerine dönmektedir (12).

B) Kalıcı Eşik Kayması:

Gürültünün devamlı olması halinde, istirahat edemeyen iç kulak hücrelerinde geri dönüşü olmayan bozulmalar oluşmakta ve işitme kaybı kalıcı bir karakter kazanmaktadır. Bunların dışında ani patlamaların meydana getirdiği iç kulak zarlarındaki yırtılmalar çoğu zaman işitmenin tamamen yok olmasına neden olabilmektedir (8, 16).

Genelde akustik travma olarak nitelenen sesin kulağa olan etkisi en çok yüksek frekans işitme bölgesinde, özellikle 4000 Hz civarında görülmektedir. Bu durum işitme sisteminin anatomik ve fizyolojik özelliğinden kaynaklanmaktadır. 4000 Hz'de geçici kayma, başlangıçta konuşma anlaşılabilirliğini engellemediği için fark edilmemektedir, ancak kayıp orta frekanslarda yayıldıkça özellikle gürültülü yerlerde konuşma anlaşılmaz olmaktadır (18, 19). Bu konuda getirilen risk ölçütleri, tazminat uygulamaları farklı olduğundan ülkelere göre değişiklik göstermektedir (17).

Gürültünün Fizyolojik Etkileri

A) Gürültünün Görme Üzerine Etkileri:

Gürültünün görme ile ilişkisi araştırılmış, yapılan çalışmalarda deneklerin 15 dakika süreyle yüksek devirli bir motorun 95 dB(A) şiddetinde ve 50–5000 Hz frekanslar arasında değişen gürültüsü altında, görme yetenekleri ölçülmeye çalışılmıştır. Sonuç olarak, görme duyarlılığının gürültüyle azalmadığı, fakat renk görüşünün zayıfladığı ve az ışııkta veya gece karanlığında görme yeteneğinin olumsuz bir şekilde etkilendiği tespit edilmiştir (18, 19, 23).

Gürültünün deneklerin mesafe değerlendirmelerinde de olumsuz etkileri olduğu gözlemlenmiştir. 15 dakika süren bir gürültüden sonra deneklerin, alışılmış renkli tabloları ve

çetvelleri okumakta hata göstermedikleri, fakat bu tabloların ani olarak gösterilmeleri halinde ise %75 oranında hata yaptıkları, örnek olarak yeşilin beyaz olarak adlandırıldığı tespit edilmiştir. Gece görüşü de, bir nesnenin verebileceği en hafif parlaklığı bile kaydedebilen özel aygıtlar yardımıyla incelenmiş ve deney sonucunda 0.09–0.21 oranında bir fark olduğu ve bu farkın gürültünün kesilmesinden 1 saat sonra ortadan kalktığı tespit edilmiştir. Bu bulgular, çalışma aletlerini devamlı kontrol eden ve ağır makinelerini el duyarlılığı ve mesafe kontrolü ile yürütmek zorunda olan iş kollarında çalışan kişiler için daha çok geçerli olmaktadır. Bu tip ortamlarda, alet, makine ve motorların neden olduğu gürültüyü önlemek için çeşitli çalışmaların yapılması gerektiği ve gece çalışanlar için ses şiddetinin 85–87 dB(A) aralığında olması gerektiği yapılan çalışmalarda belirtilmektedir (18, 19, 23).

B) Gürültünün Endokrin ve Metabolik Fonksiyonlar Üzerindeki Etkileri:

Yapılan çalışmalar belirli süre gürültüye maruz kalan deneklerde, özellikle vasopressin ve epinephrine salgılarının önemli ölçüde arttığını göstermiştir. Yine kardiyovasküler hastalığı olan ve şizofrenik olan kişilerde gürültü sonrası, plazmalarında 17-OH kortikosteroidler, üriner epinefrin ve nozopinefrin değerleri önemli derecede yüksek bulunmuştur. Özellikle, kronik miyokard infarktüsü olan kişiler diğer gruplara kıyasla daha yüksek değerlere ulaşmışlardır (12). İlk defa 1964 yılında yapılan bir çalışmada, gürültüye bağlı işitme kaybına uğrayan kişilerdeki kolesterol düzeyinin, işitme düzeyi normal olan kişilere oranla daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur. Gürültünün metabolizmada meydana getirdiği değişiklikler sonucunda, hücre hasarına yol açtığı ve karaciğer enzimlerinde artışa neden olduğu tespit edilmiştir (17-19). Ayrıca, gürültüye maruz kalanlarda Serum Glumatik Oxaloasetik Transaminaz (SGOT) ve Serum Glumatik Pyruvik Transaminaz (SGPT) (Karaciğer hastalıklarının tespitinde kullanılan enzimatik analizler) düzeylerinin, gürültüye maruz kalmayanlara oranla daha yüksek bulunduğu yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur (17-19).

C) Gürültünün Hastalıklara Karşı Dirence Olan Etkileri:

Jensen and Rasmussen (24) yaptıkları çalışmalarda, çeşitli hastalıklar oluşturulan deneklerin bir kısmını gürültüye maruz bıraktıklarını, bunların kontrol grubuna oranla hastalıklara karşı dirençlerinin çok düşük olduğunu tespit ettiklerini belirtmektedirler. Yapılan bu çalışmada, hastalık oluşturulmadan gürültüye maruz bırakılan deneklerde lökosit sayısında ciddi bir düşüş gözlemlenmiş ve bunun genel vücut direncini düşürdüğüne dikkat çekmişlerdir.

D) Gürültünün Üreme Sistemi Üzerindeki Etkileri:

Hamilelik döneminde gürültüye maruz bırakılan deneklerin ölü doğum oranının kontrol grubuna oranla çok yüksek olduğu araştırmacılar tarafından belirtilmektedir. Gürültünün döllenme dönemindeki etkilerinin de ölü doğumlara yol açacağı yine araştırmalarla belirlenmiştir (25). Tamari (26) ise yüksek frekanslı gürültünün üreme organlarında anatomik değişikliklere yol açtığını ve erkekte canlı sperm sayısının önemli ölçüde azalmasına neden olduğunu ileri sürmüştür.

Doğum öncesi dönemdeki büyüme geriliği, kronik gürültülerin anneye olan etkileri olarak açıklanmaktadır (12). Gürültünün, çocukların gelişimleri ile ilgili olumsuz etkileri de araştırmalarla belirlenmiştir. Havaalanı yakınlarında oturan ve devamlı gürültüye maruz kalan annelerden doğan çocukların doğum kiloları, sessiz bir çevrede doğan çocuklara oranla daha düşük bulunmuştur (27).

E) Gürültünün Nörolojik Etkileri:

Forster (28), yaptığı çalışmasında çeşitli nörolojik bozukluğu bulunan hastaların gürültülü ortamlarda Electro Encephalo Gram / Beyin Elektro Grafiği (EEG) dalgalarının normalden çok daha fazla saptığını göstermektedir. Yine bu konu ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda, gürültünün biyoelektrik beyin aktivesinde patolojik değişikliklere neden olduğu ileri sürülmekte ve çalışmalarında uzun süre gürültüye maruz

bırakılan deneklerde bayımlara rastlanıldığı belirtilmektedir (12, 18, 19).

F) Gürültünün Biyokimyasal ve Farmakolojik Özellikleri:

Lehman (29) yaptığı çalışmalar sonucunda nörolojik bozukluklar nedeni ile kullanılan ilaçların gürültülü ortamlarda kullanılması sonucu ilaç etkilerinin zararlı boyutlar kazandığını ileri sürmektedir. Deneklerde ortaya çıkan bu durumun insanlarda da ortaya çıkabileceği belirtilerek, özellikle bu tip ilaçların gürültülü ortamlarda çok sınırlı bir şekilde kullanılması gerektiği belirtilmektedir.

G) Gürültünün Uyku Üzerine Olan Etkileri:

Yapılan araştırmalar, değişken gürültünün uyku üzerinde olumsuz etkilerini kanıtlamaktadır (30). Gürültü nedeniyle uykunun kalite ve kantite yönünden bozulması uzun yıllardan beri araştırılmaktadır. Gürültünün uyku öncesi etkilerinden en önemlisi, uykuya dalma süresinin uzunluğudur. Bu konuda Fransa'da yapılan bir araştırmada, gürültü nedenli uyuyama ve uyku ilacı tüketimi arasında doğrudan bir ilişki bulunmuştur (17). Gürültü, kişinin derin uykuya geçişini ve böylece tam bir dinlenme olmasını engellemektedir. Uyku sırasında ise EEG'deki değişimler, çeşitli uyku kademelerindeki bozukluklar ((REM uykusunun bozulması) (REM: Rapid Eye Movement / Hızlı Göz Hareketleri)) vücut hareketlerinin artışı gibi olgular gözlenmektedir. Kalp atışındaki artışlar uykuda daha belirgin olmaktadır (17). Uyku halinde ortaya çıkan gürültü, özellikle sabaha karşı olan gürültü nedenli ani uyanmalar, insanları daha fazla rahatsız etmektedir. Uyku sonrası ortaya çıkan gürültünün etkileri ise uyanma sırasındaki ruhsal durum değişimi, dinlenmemiş olma duygusu, yorgunluk, baş ağrıları ve genel olarak insan performansının düşmesi şeklinde ortaya çıkmaktadır. Son yapılan araştırmalarda, 35 dB(A) düzeyinde meydana gelen hafif bir sesin bile uyanmaya neden olduğu ortaya konulmuştur. Binaların dışında meydana gelen 60 dB(A) düzeyindeki gürültünün gecede 10 kez olması uykunun kalitesini etkileyen bir eşik olarak belirlenmiştir (30).

Gürültünün Psikolojik Etkileri

Bilimsel araştırmalarda gürültüye maruz kalmış kişilerin hemen hemen tümünde çeşitli psikolojik rahatsızlıklar bulunmuştur. Gürültülü yerlerde yaşamının en belirgin karşılığı rahatsızlık, sıkıntı ve gerilim duygusu olmaktadır (17). Gürültülü ortamlarda çalışan kişilerin, rahatsız, tedirgin ve sinirli oldukları, fakat gürültünün ortadan kalkması sonucunda bile bir süre tedirginlik ve sinirlilik halinin devam ettiği çalışmalarla ortaya konulmuştur (31). Sinirlilik hali mevcut kişilerde mide, bağırsak rahatsızlıklarının olma ihtimalinin her zaman diğer kişilere göre daha fazla olduğu bilinmektedir. Tespit edilen gürültü sınır değerlerinin aşıldığı durumlarda yorgunluk ve zihinsel faaliyetlerde yavaşlama gözlenmektedir. Ayrıca, ani gürültü insanlarda korku yaratmakta ve gürültünün kalkması ile birlikte bu durum zamanla ortadan kalkmaktadır (2, 4).

A) Gürültünün Performans Üzerine Olan Etkileri:

Yüksek seviyedeki gürültünün çocukların okuma yeteneğini etkilediği bazı araştırmacılar tarafından ileri sürülmektedir (32, 33, 34). Yapılan bu araştırmada, raylı sistem gürültüsünün yoğun olduğu (89 dB(A)) sınıftaki çocukların okuma yetenek testlerinde, daha az gürültülü (59 dB(A)) sınıfta okuyan çocuklara oranla daha az başarı tespit edilmiştir (32-34). Birçok araştırmada gürültünün dikkati yoğunlaştırmaya olumsuz etkileri ortaya konulmuştur. Cohen et al. (35) gürültülü sınıflarda eğitim gören öğrencilerden bazılarının da ödevlerinin kavranmasında düşük başarı ve büyük bir çaresizlik duygusu içerisinde olduklarını saptamışlardır. Bu çalışmada öğrencilerin ödevlerini yapmaktan kolaylıkla vazgeçtikleri ve dikkatlerini ödevlerinden veya sınıf ortamından kolaylıkla başka alanlara kaydırmaya hazır oldukları ortaya konulmuştur (35). Çocukların tüm performansını önemli ölçüde etkileyen bu durum, gelişmiş ülkelerde tüm ciddiyeti ile ele alınmış, çocukların eğitim ve oyun alanları akustik açıdan nitelikli malzeme ile yapılmasına dikkat edilmektedir (12).

Gürültü spektrumu içindeki alçak frekanslı seslerin konuşma sesinin yüksek frekans bileşen-

lerini engellemesi sonucunda, dinleme ve anlama güçlükleri ortaya çıkmakta; konuşma kesintiye uğramakta ve yüksek sesli konuşmaya gereksinim duyulmaktadır. İnsanlar arası iletişim gürültü nedeni ile bozulmaya uğramaktadır. İnsanların gürültülü yerlerde az konuştukları ve/veya ancak çok önemli konuları gereği kadar konuştukları ve hatta kendi kendilerine konuştukları belirlenmiştir (17).

Çalışma hayatında yüksek düzeyli ve ani veya kesikli gürültüler iş verimini etkileyerek, işin zamanında ve doğru olarak yapılmasını engellemektedir. Dikkat gerektiren işlerde dikkatin dağılması ve algılama zamanının uzaması ve tekrar dikkati toplamak için daha büyük bir gayretin gösterilmesi gerekmektedir. Ani gürültülerdeki irkilmeler ve sesli ikaz işaretlerinin duyulmaması nedeniyle iş kazaları ortaya çıkabilmektedir (18, 19).

B) Gürültünün Stres Üzerine Olan Etkileri:

Centrell (31) yaptığı çalışmada, gürültünün özellikle adrenalin, kortisol, büyüme hormonu, hipertansiyon, noradrenalin, prolaktin ve stres üzerindeki etkilerini araştırılmış ve kan basıncında ve hormonlarda olumsuz değişimler gözlemlenmiştir. Ayrıca, aralıklı ve ani gürültü kişide ani adrenalin salgılanmasına yol açmakta ve bunun sonucunda kalp atış oranının, solunum sayısının, kan basıncının artmasına, dikkat azalmasına, uyku düzeninin bozulmasına, görme keskinliğinde azalma ve hatta derinin elektrik direncinde olumsuz yönde değişime neden olabilmektedir. Ani gürültü sonucunda kalp hızı artmakta, gözbebeklerinde irileşme olmaktadır (15). Gürültü ortadan kaldırılınca bu olumsuzlukların da ortadan kalktığı tespit edilmiştir. Eğer gürültü sürekli ise, yüksek kan basıncının kalıcı olduğu tespit edilmiştir (17).

Bu rahatsızlıklara ilave olarak, gürültünün migren, ülser, kalp krizi, dolaşım bozuklukları ve adale gerilimlerine neden olduğu ileri sürülmüşse de kulak rahatsızlıkları dışında kalan belirtiler tam anlamıyla ispatlanmış değildir (18, 19).

SONUÇ

Akustik kirlilik de denilen gürültü; gelişmiş ülkelerde kişisel ve toplumsal yaşam kalitesi seviyesinin önemli göstergelerinden birisidir. Gürültü, hoş gitmeyen, istenmeyen rahatsız edici ses olarak tanımlanmaktadır. Gürültünün belki de en önemli özelliği göreceli olmasıdır. Yani, ses dalgalarının etkenliği ve gürültü olarak adlandırılması sadece sesin şiddetine, tiz ve tok olmalarına ve sürekliliğine bağlı değildir. Ayrıca sese maruz kalan kişinin ruhsal durumuna da bağlıdır. Bir gürültü ne kadar anlamsız, ne kadar şiddetli, ne kadar düzensiz ve ne kadar ani olursa o kadar rahatsız edicidir. Tanımdan da anlaşılacağı üzere bir sesin gürültü olarak nitelenmesi kişilere bağlı olarak değişmektedir. Bununla birlikte birçok gürültünün kuşkuyla yer vermeksizin herkes tarafından gürültü olarak kabul edileceği açıktır (2, 4, 8).

Gürültü günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çevre kirliliğine yol açan etmenler arasındadır. Gürültü çevrenin doğal özelliğini bozarak, geniş anlamda çevre kirliliğine katkıda bulunan ve insan sağlığı ve konforu için sakıncalı bir tür teknoloji artışı olarak tanımlanabilir (36). Çevresel sorunların içinde giderek daha fazla önem kazanan gürültü ile mücadele edilmesi zorunlu hale gelmektedir. Gürültü, insanların iş gücü verimliliğini fikir işçilerinden % 60, beden işçilerinden ise % 30 oranında azaltmaktadır (37). Böyle ortamlarda çalışan insanların dikkatlerinin dağılması ve azalması sonucunda, iş kazalarında

önemli artışların olduğu bilinmektedir. Sürekli gürültülü bir yerde kalma durumunda insanlarda kulak çınlamaları, sağırılık, tansiyon yükselmesi, yorgunluk, etkinliğin azalması, uykusuzluk gibi belirtiler görülmektedir.

Bir çevre sorunu olarak ele alındığında, öncelikle gürültünün insan ve toplum sağlığı açısından kabul edilebilecek en yüksek düzeylerin (gürültü ölçüt ve limitlerinin) ortaya konması, daha sonra incelenen çevredeki mevcut gürültü koşullarının ölçüm ve tahmin yöntemleri ile belirlenmesi ve bunlara bağlı olarak da gürültünün bir sistem içinde kontrol altına alınması gerekmektedir.

Uzun yıllar gürültünün yalnızca işitme sistemine ilişkin sorunlara neden olduğu kabul edilmiştir. Ancak son zamanlarda yapılan bilimsel çalışmalarda: gürültünün insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerini işitme üzerine yaptığı etkiler, fizyolojik etkiler ve psikolojik etkiler olmak üzere üç ayrı grupta incelemenin daha yararlı olacağı belirtilmiştir. Devamlı ve yüksek şiddetteki gürültünün sadece işitme ile ilgili bozukluklara neden olmakla kalmayıp, dinleme ve anlama güçlüğü, dikkat dağınıklığı, iş verimi ve konsantrasyonun azalması, uyku düzensizliği, sinirlilik, baş dönmesi gibi birçok olumsuz etkiye neden olduğu da bilimsel olarak ortaya konmuştur. İşitme problemleri dışında kalan belirtiler tam anlamıyla ispatlanmış değilse de gürültünün migren, ülser, kalp krizi, dolaşım bozuklukları ve adale gerilimlerine neden olduğu çeşitli çalışmalarda ileri sürülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Gölpinar OS. Ulaştırma ve çevre (yarattıkları çevre sorunları açısından ulaştırma sistemlerinin incelenmesi), Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Malatya, 1996: 172.
2. Toprak R. Raylı ulaşım sistemlerinin neden olduğu gürültünün ölçülmesi ve modellenmesi, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2003: 175.
3. Toprak R, Aktürk N. Raylı ulaşım sistemlerinin neden olduğu çevresel gürültü, İstanbul'da Kent İçi Ulaşım Sempozyumu, İstanbul, 2001: 219-30.
4. Toprak R, Aktürk N. Raylı ulaşım sistemlerinde gürültünün sürücüler üzerindeki etkileri, 6. Ulusal Akustik Kongresi, Antalya, 2002: 323-35.
5. Toprak R, Aktürk N. Raylı ulaşım sistemlerinin çevresel etkileri ve gürültü, IV. Ulaşım ve Trafik Kongresi, Ankara, 2003: 189-200.

6. Şahin E. Endüstriyel gürültü kontrolüyle üretimin zaman ve miktar performansına ergonomik bir yaklaşım, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1995: 112.
7. Cunniff PF. Transportation noise. In: Environmental noise pollution, John- Wiley & Sons Inc., Canada, 1977: 151-75.
8. Özgüven N. Endüstriyel gürültü kontrolü. TMMOB Makine Mühendisleri Odası Yayını, Ankara, Yayın No: 118, 1986: 178.
9. Aksoy B. Dalga Optiği. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Basımevi, 1984.
10. Devren M. Gürültüye bağlı işitme kayıplı olguların odyolojik bulguları ve psiko-sosyal yönden karşılaştırılması, Doktora Tezi, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Edirne, 1999: 79.
11. Aktürk N, Ünal Y. Gürültü, gürültüyle mücadele ve trafik gürültüsü, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Bülteni, 1998; 3: 21-32.
12. Belgin E. Gürültünün insan sağlığına etkileri, Kent ve Gürültü Sempozyumu, Ankara, 1994: 39-46.
13. Kurra S. Gürültü. In: Türkiye'nin Çevre Sorunları, Türkiye Çevre Vakfı Yayını, Ankara, 1991: 447-84.
14. ÇGDYY. Çevresel Gürültünün Değerlendirilmesi ve Yönetimi Yönetmeliği, 01 Temmuz 2005 tarihli ve 25862 sayılı Resmi Gazete, 2005.
15. Güler Ç. Gürültü ve toplum sağlığı açısından önemi, Kent ve Gürültü Sempozyumu, Ankara, 1994: 47-61.
16. Nathanson FA. Noise pollution and control. In: Basic environmental technology: water supply, waste management, and pollution control. Prentice Hall Inc., Upper Saddle River, New Jersey, Columbus, Ohio, USA, 1997: Chapter 14, 387-403.
17. Kurra S. Gürültü kirliliği. In: Ulusal Çevre Eylem Planı, T.C. Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Yayını, Ankara, 1998: 90.
18. Kryter KD. The effects of noise on man. Academic Pres Inc., New York, USA, 1971: 123-200.
19. Loeb M. Noise and human efficiency. John Wiley & Sons Ltd., London, Great Britain, 1986: 170-212.
20. GKY. Gürültü Kontrol Yönetmeliği, 11 Aralık 1986 tarihli ve 19308 sayılı Resmi Gazete, 1986: 8-26.
21. GY. Gürültü Yönetmeliği, 23 Aralık 2003 tarihli ve 25325 sayılı Resmi Gazete
22. Can H. Endüstriyel gürültülerin incelenmesi, çalışma koşullarına etkileri ve alınması gerekli önlemler, Yüksek Lisans Tezi, Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir, 1992: 117.
23. Grognot P, Perdriel G. Effect of noise on color vision and night vision, Comp. Rend. Soc. Biol., 1959; (153): 142-3.
24. Jensen MM, Rasmussen AT. Audiogenic stress and susceptibility to infection. In: Physiological effects of noise, edited by Welch BL and Welch AS, Plenum Press, New York, USA, 1970: 7-19.
25. Ando Y, Hattori H. Effects of noise on human placental lactogen (HPL) levels in maternal plasma, British Journal of Obstet Gynaecol, 1977; 84: 115-8.
26. Tamari I. Audiogenic stimulation and reproductive function. In: Physiological effects of noise. edited by Welch BL and Welch AS, Plenum Press, New York, USA, 1970: 117-30.
27. Schell LM, Norell RJ, Airport Noise Exposure and the Post-Natal Growth of Children, American Journal of Physical Anthropology, 1983; 61: 473-82.
28. Forster FM. Human Studies of epileptic seizures induced by sound and their conditioned extinction. In: Physiological effects of noise, edited by Welch BL and Welch AS, Plenum Press, New York, USA, 1970: 151-85.
29. Lehman AG. Psychopharmacology of the response to noise with special reference to audiogenic seizure in mice. In: Physiological effects of noise, edited by Welch BL and Welch AS, Plenum Press, New York, USA, 1970: 117-30.
30. Franssen EAM, Staatsen BAM, Vrijkotte TGM, Lebreit E, Passchier-Vermeer W. Noise and public health workshop report. National Institute of Public Health and Environmental Protection, Bilthoven, The Netherlands, 1995.
31. Centrell RW. Physiological effects of noise, Otolaryngologic Clinics of North America, 1979; 12: 537-49.
32. Green KB, Pasternack BS, Shore RE. Effects of air craft noise on reading ability of school-age children, Archives of Environmental Health, 1982; 37 (1): 24-3.
33. Green KB, Pasternack BS, Shore RE. Effects of air craft noise on hearing ability of school-age children, Archives of Environmental Health, 1982; 37 (5): 284-9.
34. Bonzaft AL, McCarthy DP. The effects of elevated train noise on reading ability, Environmental Behavior, 1975; 7 (6): 517-27.
35. Cohen S, Evans GW, Stokols D, Krantz DS. Behavior, health and Environmental stress, Plenum Pres, New York, USA, 1986: Chapter 4.

36. Ataş A, Şahin E, Belgin E, Aktürk N. Endüstriyel gürültünün işitme eşikleri üzerine etkileri, 5. Ergonomi Kongresi, İstanbul, 1995: 261–9.
37. Evirgen M. Gürültü kontrol yönetmeliği, mevcut uygulamalar, gürültü ile mücadele, Kent ve Gürültü Sempozyumu, Ankara, 1994: 18–30.

YAZAR DİZİNİ / AUTHOR INDEX

A

AKTÜRK N.....; 49
APAN T.Z.....; 37
ARDIÇ N.....; 1
ARSLANTÜRK A.....; 5
ASLIM B.....; 15

B

BELEN H.....; 29
BEYATLI Y.....; 15
BAYAZIT Y.....; 9
BOZYİĞİT İ.....; 29

E

ERDEM G.....; 23
EROL Ö.....; 23

K

KURT R.....; 15
KURUKUYU T.....; 1
KÜTÜK Z.....; 41

N

NOBUNAGA T.....; 29

Ö

ÖZCEBE H.....; 9
ÖZKAN Ö.....; 29
ÖZYURT M.....; 1

Ş

ŞEN İ.M.....; 1

T

TOPRAK R.....; 49
TURHAN S.....; 41

U

UÇAR F.....; 41

Y

YOUSEFI RAD A.....; 5
YÜKSEKDAĞ Z.N.....; 15

TELİF HAKKI DEVRİ
REFİK SAYDAM HIFZISSİHHA MERKEZİ BAŞKANLIĞI
Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi

Biz aşağıda imzaları bulunan:

(Yazarların Adı):.....

(Makale Adı):.....

Biz aşağıda imzaları bulunan yazarlar, sunduğumuz makalenin orjinal olduğunu; herhangi bir başka dergiye yayınlanmak üzere verilmediğini; daha önce yayınlanmadığını; orjinal telif hakkı formu ile birlikte Yayın Kurulu Başkanlığı'na gönderildiğini bildiririz.

Makalenin telif hakkından feragat etmeyi kabul ederek sorumluluğu üstlenir ve imza ederiz.

Bu vesileyle makalenin telif hakkı THDBD'ne devredilmiştir ve Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi Yayın kurulu makalenin yayınlanabilmesi konusunda yetkili kılınmıştır. Bununla birlikte yazarların aşağıdaki hakları saklıdır.

NOT: Aşağıdaki bütün durumlarda makalenin Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'nde yayımlandığına dair tam olarak referans verilmelidir.

1- Telif hakkı dışında kalan patent v.b. bütün tescil edilmiş haklar;

2- Yazarın gelecekteki kitaplar ve dersler gibi çalışmalarında: Makalenin tümü ya da bir bölümünü ücret ödemeksizin kullanmak hakkı; ve

3-Makaleyi satmamak koşulu ile kendi amaçları için çoğaltma hakkı.

Bütün yazarlar tarafından imzalanmak üzere:

İmza:.....Tarih: İmza:..... Tarih:.....

Açık Adı:..... Açık Adı:.....

İmza:.....Tarih: İmza:..... Tarih:.....

Açık Adı:..... Açık Adı:.....

İmza:.....Tarih: İmza:..... Tarih:.....

Açık Adı:..... Açık Adı:.....

Yazışma Adresi:.....

Telefon:..... Fax: E-mail:.....

Not: Lütfen formu doldurunuz, imzalayınız ve aşağıdaki adrese metinle birlikte gönderiniz.

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi
Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı
Yayın ve Dokümantasyon Müdürlüğü
06100 Sıhhiye-ANKARA
Tel: (0 312) 433 70 01 Fax: (0 312) 433 70 00 E-mail: thbd @ saglik.gov.tr

C O P Y R I G H T R E L E A S E
REFİK SAYDAM HYGIENE CENTER

Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology

The undersigned authors release Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology concerning the manuscript entitled:

(Title of paper):.....

By (authors names):.....

upon its submission to the Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology. The undersigned authors warrant that the article is original, is not under consideration by another journal, has not been previously published or that if it has been published in whole or in part, any permission necessary to publish it in the above mentioned Bulletin has been obtained and provided to the together with the original copyright notice. We sign for and accept responsibility for releasing this material.

Copyright to the above article is hereby transferred to Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology effective acceptance for publication. However, the following rights are reserved by the authors:

Note: In all of the below cases, the article's publication by Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology must be appropriately stated as a complete reference.

1- All proprietary rights other than copyright, such as patent rights;

2- The right to use, free of charge, all or part of this article in future works of their own, such as books or lectures; and

3- The right to reproduce the article for their own purposes provided the copies are not offered for sale.

To be signed by all authors:

signature:..... date:..... signature:..... date:.....

printed name:..... printed name:.....

signature:..... date:..... signature:..... date:.....

printed name:..... printed name:.....

signature:..... date:..... signature:..... date:.....

printed name:..... printed name:.....

Correspondence address:.....

Tel:..... Fax:..... E-mail:.....

Note: Please complete and sign this form and mail it to the below address with your manuscript.

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi

Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı

Yayın ve Dokümantasyon Müdürlüğü

06100 Sıhhiye - ANKARA

Tel: (0 312) 433 70 01 Fax: (0 312) 433 70 00 E-mail: thbd @ saglik.gov.tr