

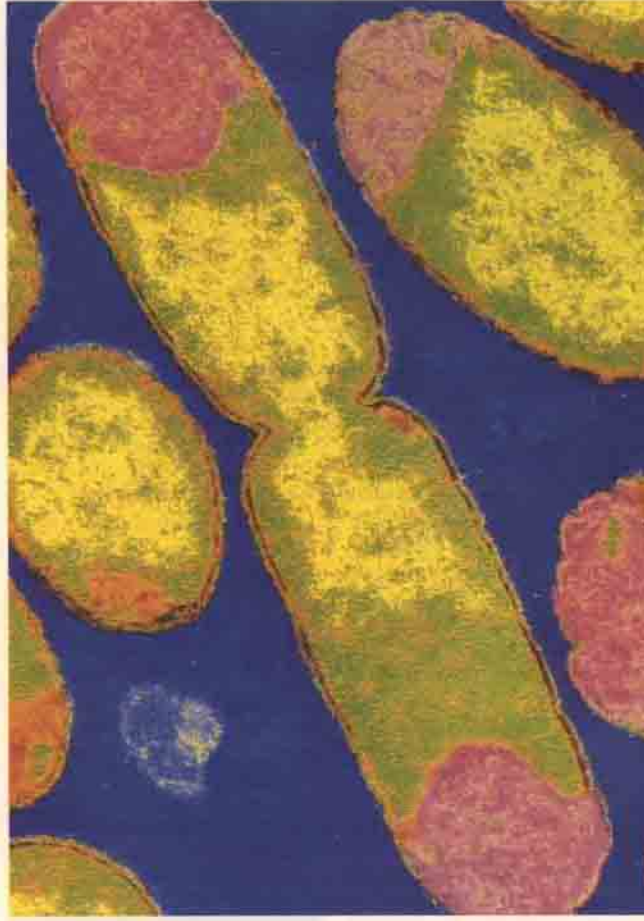
## Koli Basili O157:H7

Japonya'da 1996 yaz aylarında ortaya çıkan ve 40.000 kadar kişinin zehirlenmesine, şu ana kadar her yaşta 11 kişinin ölümüne yol açan ve giderek yayılan salgının etkeninin koli basili olarak bilinen *Escherichia coli* bakterisinin O157:H7 adlı bir ırkı olduğu saptanmıştır. Salgın ilk olarak oldukça modern bir kent olan Osaka şehrinin yine modern bir bölgesi olan Sakai'de görülmüştür. Bulaşmanın "daiikon sprouts" denilen (turp filizi), 8-10 cm uzunluğunda salatalara ve yemeklere garnitür olarak katılan ve hatta doğrudan kendisi salata gibi sıkça ve yaygın bir şekilde tüketilen bir gıdadan kaynaklandığı sanılmaktadır. Turp filizi, ülkemizde son zamanlarda tüketilmeye başlanan soya filizine benzetilebilir. Bu bakteriye turp filizi dışında sığır eti ile Japonya'ya özgü gıdalar olan ve her ikisi de elle hazırlanan lokum benzeri bir piring tatlısı ile "O-benta" denilen ve pilav, çiğ balık, turşu, salata, piliç veya domuz etyle yapılan bir yemekte de rastlanmıştır. Alınan önlemler arasında ellerin sabunla yıkanması, suyun kaynatılarak içilmesi, sebzelere iyi yıkanması ve çiğ et yenilmemesi vardır.

### Escherichia coli

Kısaca *E.coli* olarak tanımlanan bu bakteri ilk kez 1885 yılında Theodor Escherich tarafından izole edilmiştir. *Escherichia*, bu bilim adamının ismine izafeten verilmiştir. *coli* ise colon (= bağırsak) kelimesinden gelir ve bakterinin bağırsak ile ilgili olduğunu gösterir. Gerçekten de *Escherichia coli*'nin doğal ortamı sıcak kanlı hayvanlar olarak tanımlanan memeli ve kanatlıların sindirim sistemlerinin alt bölgesi ve dolayısıyla dışkıdır.

Bu nedenle analizi yapılan bir örnekte *E.coli*'ye rastlanırsa, o örneğe doğrudan veya dolaylı olarak lağım ile insan ve diğer sıcak kanlı hayvanların (sığır, koyun, evcil hayvanlar, tavuk vb) dışkısının bulaştığı kesin olarak anlaşılır. Gıdalar, içme ve kullanma suyu ile deniz, göl, havuz vb yerlerde koli basilinın aranma nedeni de budur. Ashında doğal yaşama ortamı *E.coli*'de olduğu gibi, sadece sıcak kanlı hayvanların bağırsak sistemi olan başka bakteriler de bulunmaktadır. Ancak bunların içlerinde hemen hemen sadece *E.coli*'nin dışkı bulaşma göstergesi olarak aranma nedeni *E.coli* varlığının saptanmasının diğerlerine oranla daha çabuk, daha kolay ve daha ucuz olmasıdır.



*E.coli* O157:H7, kısaca EHEC olarak gösterilen Enterohemorajik *Escherichia coli* grubuna girer. İlk kez 1982 yılında Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da *E.coli*'nin oluşturduğu bir salgın sonucunda hemorajik kolitis (kanlı diyare) hastalığı tanımlanmıştır.

*E.coli*, üzerinde en yoğun çalışılan canlı türlerinden birisidir. Asıl önemi genetik yapısı en iyi bilinen canlı türü olmasından dolayı pek çok genetik çalışmada kullanılmamasından gelir. Uygun ortam bulunduğu generasyon (ikiye bölünme) süresi 15 dakikadır ve bu değer canlı türleri arasında en kısa olanlardan biridir.

### *E.coli*'nin Yaptığı Hastalıklar

*E.coli*'ye uzun yıllar fırsatçı patojen yani kendisi doğrudan hastalık yapmayan, ancak vücutta başka bir nedenle hastalık olup direnç düşüğünde fırsat bularak kendi hastalığını yapan bir bakteri olarak bakılmış iken, 1980'li yıllardan bu yana elde edilen bulgular ile *E.coli*'nin insanları ölüme kadar görülebilen hastalıklara neden olan ve doğrudan hastalandırma özelliğine sahip (primer patojen) ırklarının bulunduğu gösterilmiştir.

İnsanlarda *E.coli*'nin yaptığı hastalıklar intestinal (bağırsak hastalıkları) ve ekstraintestinal (bağır-

sak dışı hastalıklar) olarak iki grupta incelenebilir. bağırsak hastalıkları arasında gastroenteritis (ateş, diyare, kramp şeklinde ortaya çıkan bağırsak yangısı) önemlidir. Gastroenteritis yapan *E.coli*'ler arasında özellikle çocuklarda görülen dizanteri ve koleraya benzer diyareye neden olan ırklar vardır.

Bağırsak dışı hastalıklar olarak idrar yolları enfeksiyonu, menenjit, eklem sertleşmesi, yara enfeksiyonları, böbrek yetersizliği, bağışıklık ile ilgili hastalıklar, safra kesesi enfeksiyonları, karaciğer apsesi sayılabilir. *E.coli* bakterisi başta buzağı, domuz yavrusu, kuzu ve civcivler olmak üzere genç hayvanlarda önemli ekonomik kayıplara neden olan kolibazillozis adlı hastalığa yol açmakta, bunun dışında ineklerde mastitis (meme hastalığı), kanatlılarda hava kesesi hastalıkları, evcil hayvanlarda idrar yolları enfeksiyonları yapmaktadır.

### *E.coli* O157:H7

*E.coli* türü içinde teorik olarak 100.000'den fazla sayıda farklı sero-

tip vardır. Serotip basit olarak, "antijen-antikor reaksiyonları (serolojik reaksiyonlar) ile ayırt edilebilen ırklar" olarak tanımlanabilir. *E.coli* O (somatik) ; K (kapsül) ve H (flagella) antijenlerine göre gruplandırılabilir. *E.coli*'de şimdiye kadar 171 farklı O antijeni, 100 farklı K antijeni ve 60 farklı H antijeni saptanmıştır. Bu antijenlerin farklı kombinasyonları ile yukarıda değinilen farklı serotipler oluşur. *E.coli* O157:H7 bunlardan biridir.

*E.coli* O157:H7, kısaca EHEC olarak gösterilen Enterohemorajik *Escherichia coli* grubuna girer. İlk kez 1982 yılında Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da *E.coli*'nin oluşturduğu bir salgın sonucunda hemorajik kolitis (kanlı diyare) hastalığı tanımlanmıştır. Çok yaygın görülen EHEC serotiplerinden biri olan *E.coli* O157:H7 hemorajik kolitis yanında hemolitik üremik sendrom (böbrek yetmezliği), hemolitik sistitis gibi hastalıklara yol açmakta, kanlı diyareye yakalanan özellikle yüksek risk grubunda olanlarda (çocuklar, yaşlılar, hastalar) böbrek yetmezliği ile sonuçlanan kanlı diyare nedeni ile ölüm görülebilmektedir.

Hastalığın inkübasyon (ortaya çıkış) süresi 3-4 gün kadardır. Ani ve çok şiddetli kramp şeklinde karın ağrılarını birkaç saat sonra diyare başlar. 1-2 gün içinde kanlı dışkı halini alır, Kanama yoğunudur. Ateş yok ya da çok azdır, bulantı ve kusma genellikle vardır. Hastalık ortalamada 8 gün kadar (çocuklarda 9-10, büyüklerde 6-7) gün devam eder.

### *E.coli* O157:H7'nin Yayılması

Genel olarak süt sığırlarının *E.coli* O157:H7'nin kaynağı olduğu, salgınların dışkı ile bulaşan sütün pastörize edilmeden içilmesi ve sığır kıyması ile hazırlanan başta hamburger, köfte vb. gıdaların yeterince pişirilmeden tüketilmesi ile başladığı kabul edilir. Salgın başladıktan sonra ise su, diğer gıdalar, insandan insana gibi çok çeşitli şekillerde hızla yayılır. Özellikle kreç ve/veya ilk okul gibi küçük çocukların yoğun bulunduğu ortamlarda hijyen kurallarına yeterince uyulmaması nedeni ile önce çocuklar arasında, sonra çocuklardan ebeveynlere, bir diğer deyiş ile insandan insana direkt temas ile hastalık kısa bir süre içinde yayılma gösterir. Gıda işletmelerinde çalışan kişiler aracılığı ile *E.coli* O157:H7 bitkisel gıdalara da bulaşır.

Bu genellemeye dışında hastalık mikrobunu taşıyan sığırın dışkısının

doğrudan içme suyu kaynaklarına geçmesi ile salgın hastalıklar olduğu kanıtlanmıştır. Benzer şekilde bu dışının doğrudan ve/veya dolaylı olarak tarla veya bahçedeki sebzele- re bulaşması ile de hastalık yayılır.

Bir başka yaklaşıma göre *E. coli* O157:H7'nin ana kaynağı piliç etle- ridir. Civcivlere yedirilen az sayıda- ki *E. coli* O157:H7'nin 8 ay süre ile dışıyla dışarı atıldığı deneysel ola- rak kanıtlanmıştır. Bunun dışında domuz ve koyun etlerinde de bu bakterinin görülmesi taşıyıcının do- muz ve koyun olabileceğini de dü- şündürmektedir.

Kuşkusuz, *E. coli* O157:H7'nin asıl ana kaynağının hangi hayvan ol- duğu çok önemli değildir. Önemli olan şu ana kadar sığır, domuz, ko- yun ve piliç etleri ile çiğ sütlerde ve doğrudan dışı ile bulaşmış içme suyu kaynaklarında gösterilmiş ol- masıdır.

## O157:H7'nin Aranması

Standart *E. coli* ırkları geliştiril- miş yöntemlerle (MUG reaksiyonu ve indol reaksiyonu kombinasyonu) en çok 48 saatte (çoğunlukla 18 sa- atte) basit, ucuz ve hızlı olarak be- lirlenirken, *E. coli*'nin özel bir ırkı olan *E. coli* O157:H7'nin saptanması zor ve pahalı yöntemlerle yapılabilm- mektedir. Bu farkın temel nedeni, standart *E. coli* ve *E. coli* O157:H7'nin her ikisinin de dışı kökenli olması, bir diğer deyiş ile *E. coli* O157:H7 ırkının bulunduğu her ortamda standart *E. coli*'nin de bulunması ve standart *E. coli* ile *E. coli* O157:H7'nin sadece iki biyo- kimyasal test ile ayrılabilmesi, *E. coli* O157:H7'nin ayrıca serolojik şe- kilde doğrulanma zorunluğu olma- sıdır. Söz konusu 2 biyokimyasal test MUG ve sorbitol testleridir. Standart *E. coli* ırkları MUG (+) ve sorbitol (+) sonuç verirken O157:H7 ırkında her iki test de (-) sonuç verir.

Gıdalarda *E. coli* O157:H7'nin aranma yöntemi basit olarak şu şe- kilde tarif edilebilir. 25 gram gıda sterilize edilmiş 225 ml sıvı besiyerine aktarılıp 37°C'da 24 saat bekle- tilir. Burada amaç eğer O157:H7 ırkı varsa sayısının artmasıdır. Kuşku-

suz bu arada standart *E. coli* ırklan- nın da sayısı artar. Burada kullani- lan besiyeri *E. coli* ile *E. coli*'ye ya- kın akraba olan 10-15 kadar diğer bakterilerin gelişmesine izin veren özel bir ortamdır. Bu sürenin sonu- nda sıvı besiyerinden yine özel ancak bu kez jelatin gibi olmakla beraber, ondan çok daha kompleks bir bileşik olan agar ile katı hale getirilmiş ve petri kutusu denilen cam kaplarda tutulan katı besiyerine ak- tarılır. Bu katı besiyerinde sorbitol bulunur. Yüzeyle tek tek düşen ve gözle görülemeyen bakteriler yine 37°C'da 24 saat süre içinde geliş-erek çıplak gözle görülebilen ve koloni denilen yapıları oluştururlar. Besiyerinde gelişen koloniler eğer sorbitolu kullanabilen sorbitol (+) bakteriyeye ait ise koloniler renkli gö- rülür, sorbitolu kullanamayan (sor- bitol -) bakteriyeye ait ise renksiz (be- siyeri renginde) görülürler. Renksiz koloniler O157:H7 ırkı olabileceği gibi standart *E. coli* dışında diğer yakın akraba türleri de olabilir. Saf halde besiyerinden ayrılan bu koloni ilave biyokimyasal testler ile tanımlanır. O157:H7 olduğu saptanırsa serolojik olarak O157 ve H7 an- tijenlerini içerdiği doğrulanır. Bu- rada zorluk *E. coli* O157:H7'nin di- ğer sorbitol (-) türlerden ayrımı de- ğildir. Asıl zorluk dışı ile gelmiş O157:H7'nin bulunduğu ortamda yine dışı ile gelmiş çok sayıda standart *E. coli*'nin bulunmasıdır. Genel olarak bir petri kutusunda düzgün olarak dağılmış 100 koloni varsa bunların koloni yapıları rahat- lıkla gözlenebilir. Analize alınan gı- dadada her 1 adet *E. coli* O157:H7 ırkı- na oranla standart *E. coli*'nin 100 adet olduğunu varsayalım. Sıvı be- siyerinde geliştirme sırasında 1:100 oranı korunacak, katı besiyerinde aynı şekilde 1:100 oranı yine aynı kalacaktır. Bir diğer deyiş ile gıdadada standart *E. coli* : *E. coli* O157:H7 oranı 100:1 olduğunda *E. coli* O157:H7'nin katı besiyerinde fark edilme şansı vardır. Başlangıçta standart *E. coli* : *E. coli* O157:H7 oranının 1000:1 olduğu durumda ise katı besiyerinde 1 adet O157:H7 kolonisine karşılık 1000 standart *E. coli* kolonisi olacak ve bunların

içinde renkli/renksiz ayrımı müm- kün olmayacaktır. Sıvı besiyerinde O157:H7'nin sayısını artırırken standart *E. coli* sayısını azaltmak veya sabit tutmak, bu şekilde oranı O157:H7 lehine çevirmek bugünkü bilgilerimiz ışığında mümkün de- ğildir.

O157:H7 salgınlarında durum farklıdır. Bağışakta O157:H7 sayısı diğer tüm bakterilerden daha çok- tur ve bu nedenle hastalık olmakta- dır. Dışkı örneğinin doğrudan katı besiyerine aktarılması durumunda sorbitol (-) koloniler zaten baskın durumdadır.

Klasik kontrol yöntemi ile O157:H7'nin gıdalarda saptanabil- mesi için yukarıda da belirtildiği gi- bi standart *E. coli*, *E. coli* O157:H7 oranının 100:1'den daha az olması gerekir. Dışkı ile birlikte *E. coli*'ye yakın akraba olan ve aynı özel be- siyerlerinde gelişen diğer bakteriler- de dikkate alınırsa bu oranın en fazla 50:1 olması gerektiği ortaya çıkar.

*E. coli* O157:H7'nin saptanabil- mesi için çok duyarlı özel yöntem- ler geliştirilmiştir. Bunlar arasında ELISA (Enzym Linked Immuno- Sorbent Assay), ELA (Enzym Lin- ked Antibody), İLA (Enzym Lin- ked Antibody), İLA (Enzym Lin- ked Antibody), İLA (Enzym Lin- ked Antibody) gibi yöntemler sayılabilir. Ancak bu yöntemler rutin gıda kontrollerinde kullanılamayacak kadar pahalı ci- hazlar ve pahalı kimyasal maddeler ile uygulanmaktadır.

## Türkiye'de O157:H7 Araştırmaları

O157:H7 ile ilgili yapılmış çeşit- li araştırmalar olmakla birlikte, bu güne kadar yayınlanmış olan, gıda- larda O157:H7 tarama sonucuna rastlanılmamıştır.

R.S.M.Hifzissıhha Enstitüsü'n- de 1991 yılında yapılmış bir tarama çalışmasında 708 diyareli, 100 sağ- lam kişinin dışkıları araştırılmış an- cak hiçbirinde *E. coli* O157:H7'ye rastlanılmamıştır.

Bu makalenin yazarları tarafın- dan TÜBİTAK-VHAG-1192 nolu proje ile desteklenen "Hayvansal Gıdalarda *E. coli* O157:H7 Aranması" adlı çalışma 1 Şubat 1996 tari- hinde başlamıştır. Bu ana kadar 114

adet kıyım, 12 sucuk ve 1 hambur- ğer örneği analize alınmıştır. Analiz- ler için modifiye Soy Broth, modifi- ye EC Broth ve Lauryl Sulphate Broth sıvı besiyerleri özenginleştir- me için, Sorbitol MacConkey Agar ve Fluorocult O157:H7 Agar besiyerleri selektif izolasyon için kullanılmaktadır. Şu ana kadar ana- lize alınan örneklerde *E. coli* O157:H7'ye rastlanılmamıştır.

Çalışma sırasında O157:H7 ya- nında bu bakterinin aranmasında kullanılan besiyerlerinden elde edi- len diğer bakterilerin de tanımlan- ması yapılmakta, ayrıca kıyım örne- klerinde standart *E. coli* sayıl-maktadır. Kıymalarda 1 gramdaki standart *E. coli* sayısı ortalama ola- rak 100 adet kadardır. Bu sayı 100.000 adete kadar çıkmaktadır. Analiz edilen gıdalarda en çok rast- lanan bakteri standart *E. coli*'dir. Bunu *Citrobacter freundii*, *Hafnia alvei* izlemektedir. *Providencia*, *Enterobacter*, cinsine ait bakterilere de sıkça rastlanmaktadır.

## O157:H7 Türkiye İçin Tehlike midir?

Diğer bağırsak kökenli hastalık yapıcı (enterik patojen) bakteriler gibi kuşkusuz *E. coli* O157:H7'de tehlikelidir. Bu güne kadar deme- maye alınan gıda örneklerinde bu bakteriyeye rastlanılmamış olması tehlike potansiyelini küçümsetebi- lir. Ancak;

- Denemeye alınan gıdalarda bu bakteriyeye rastlanmamış olması bun- larda bu bakterinin olmadığı anla- mına gelmemektedir. Sadece uygu- lanan analiz yönteminin duyarlılığı çerçevesinde *E. coli* O157:H7'ye rastlanılmadığı söylenebilir.

- *E. coli* O157:H7 diğer *E. coli*'ler gibi çok rahatlıkla gelişebilir ve örneğin kıyım makinesinde uzun sü- re canlılığını koruyarak diğer kıyım- lara da rahatlıkla bulaşabilir.

- Büyük salgınlarda ihmal hep önemli erken olmuştur. Ülkemizde sağlık istatistiklerine geçmeyen yüzlerce gıda kaynaklı mikrobik zehirlenme olmaktadır. Bireyler ciddi ishal vakalarında dahi doktora git- memektedir.



- Hayvan kesildiğinde aslında et sterilirdi. Bulaşmalar daha ziyade kesimden sonra yüzme, iç organların çıkartılması, parçalama vb işlemler sırasında olur. Kasap dükkanlarında tezgah, bıçak, kıyma makinesi aynı potansiyel tehlike unsurlarıdır.

- Türkiye'de çiğ köfte gibi etin pişirilmeden tüketildiği gıdalar yanında, sokaklarda ızgara köfte için de yeterli kadar pişirilmeden satılanlar da vardır. Türkiye'nin en önemli tatil beldeleri arasında sayılan Kuşadası'nda süt ineğlerinin denizin hemen yanındaki su birikintilerinde gezdikleri bizzat bu makalenin yazarları tarafından görülmüştür. Diğer tatil beldelerinde aynı görüntülerin olduğu okuyucu tarafından da onaylanacaktır. Kırsal kesimde tarlaların sulandığı su kaynaklarından yine sığırın su içtiği bilinmektedir. Bu su, maydanoz, yeşil salata, marul gibi çiğ yenen sebzelere tüm enterik patojenleri bulaştırmaktadır.

- Salgınların tahribatı gelişmişlik düzeyi ile genel olarak ters orantılıdır. Japonya'da bu denli tahribat yapan salgın Türkiye'de olsa çok daha ağır bir tahribat ile karşılaşılacağı kuşkusuzdur.

## O157:H7 Enfeksiyonunun Nasıl Korunulur?

Tüm enterik patojenler için geçerli olan kurallar O157:H7 için de geçerlidir. Bu kurallar aşağıda özetlenmiştir.

- Hastalıktan korunmak için alınacak önlemler tedaviden çok daha kolay, ucuz ve etkilidir.
- Her ishal olduğunda kontrolsüz şekilde antibiyotik alınmamalıdır. Antibiyotik, ancak doktor önerisi ile kullanılabilir. Aksine uygulama çok tehlikeli sonuçlar verebilir.
- Açıkta satılan gıdalardan kaçınılmalıdır.
- Çiğ olarak yenilen, özellikle salata gibi gıdalar bu bakımdan tehlikelidir. Bunlar çok iyi olarak yıkanmalıdır.
- Tuvalet sonrası temizlik çok önemlidir. Özellikle gıda sanayii ve lokanta vb. yerlerin çalışanları bu konuya özel önem göstermelidirler.
- Bu tip salgınlar havaların sıcak olduğu mevsimlerde daha hızlı olarak yayılır.
- Çiğ köfte gibi gıdalardan olabildiğince kaçınmak gerekir. En azından bu tip yemeklerin evde yapılanlarının tercih edilmesi önerilir. Sokak satıcılarından ızgara köfte, lahmacun, gubit vb. gıdaları almamak kesinlikle en doğru uygulamalar arasındadır.
- Orman yangınları, trafik ve iş kazaları gibi üzücü olayların büyük çoğunluğunun da küçük ihmallerden ve "bir şey olmaz" zihniyetinden kaynaklandığı unutulmamalıdır.

(Bu yazının hazırlanmasında, Japonya ile ilgili bilgiler halen Japonya Kyoto Üniversitesi Gıda Bilimi Enstitüsü'nde araştırmalar yapan Ank. Üniv. Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü Öğretim üyesi Prof. Dr. Nevzat Artık'dan alınmıştır.)

A. Kadir Halkman - İyık Yılmaz -  
Malihe R. Noveir - Nesve Ercdal  
Prof. Dr., AÜZF Gıda Müh. Bölümü, Ankara  
R.S.M. Hıfızsıhha Enstitüsü, Ankara  
AÜZF Gıda Müh. Bölümü, Ankara

### Kaynaklar

- Anonymos, Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, Vol. 1, Williams, Wilkins Baltimore, 964 s. 1984.
- Anonymos, Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 9th Ed. Williams, Wilkins Baltimore, 780 s. 1994.
- Doik, M. "Escherichia coli O157:H7 and its Significance in Foods". *Int. J. Food Microb.* 12: 289-302, 1991.
- Diale, M., Schoen, J. "Isolation of *Escherichia coli* O157:H7 from Retail Fresh Meats and Poultry". *Appl. Environ. Microb.* Oct 2394-2396, 1987.
- Halepliler, S. "Gastroenteritli Çocuk ve Yetişkin Yaş Gruplarında *Escherichia coli* O157:H7 Seroşipiinin Araştırılması". R.S. Hıfızsıhha Merkezi Salgın Hastalıkları Aray. Md. 1998. *Farmasötik Tezi*, Ankara, 1991.
- Halkman, A.K., Doğan, H.B., Noveir, M.R. "Gıda Mühendisliği Salmoneella ile *E. coli* Anamni ve Sayınla Yıntemlerinin Karşılaştırılması". Gıda Tekn. Demeççi Yayın No 21, Ankara, 1994.
- Noveir, M.R. "Enterik Enfeksiyon Yapan *E. coli*'lerin Tanımlanması". *Ank. Univ. Fen Bilimleri Enstitüsü Gıda Mühendisliği ABD Doktora Tezi*, Ankara, 1995.
- Okerim, A., Rose, B., Bennett, B. "A Screening Method for the Isolation of *Escherichia coli* O157:H7 from Ground Beef". *J. Food Prot.* 53(12):49-52, 1990.
- Özbaş, Y.L. "SA Ayrıştırıcı Çeşitli Laktüzlü Tırtırcın Yağın Sitirerisinde *E. coli* O157:H7 ve *L. monocytogenes* Üzerine Etkilerinin İncelenmesi". *Kökten Dergisi* 19(1):45-57, 1995.
- Saaho, R., Todd, E., Jean, A. "Method to Isolate *Escherichia coli* O157:H7 from Food". *J. Food Prot.* 49(10):768-772, 1986.
- Tinn, D. "Calcium Conformation of *Escherichia coli* Serotype O157:H7 by Direct Immunofluorescence". *J. Clin. Microb.* March 61:2-611, 1990.

## Serbest Radikaller ve Hücresel Denge

### İki kenarı da Keskin Bıçak: Serbest Radikaller

Hücrelerimiz glikozun oksidasyonu gibi normal metabolik fonksiyonlarını sürdürürken veya radyasyon, kimyasal ajanlar ve diğer dış kaynaklı stressörlerle karşılaştığında, serbest radikaller adını verdiğimiz, kısa ömürlü moleküller oluşmaktadır. Serbest radikaller, en dış yörüngelerinde eşleşmemiş elektr

ron içerir ve bu yüzden de kolayca diğer organik veya anorganik moleküllerle reaksiyona giren, yüksek oranda reaktif olan bileşiklerdir. Organizmamızda oluşan serbest radikallerin en önemlileri ve büyük kısmı oksijenenden oluşan radikallerdir. Bu durum oksijenin eşleşmemiş iki elektron içermesinden kaynaklanmakta ve bu yüzden diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girebilmektedir.

### Serbest Radikallerin Oluşumu

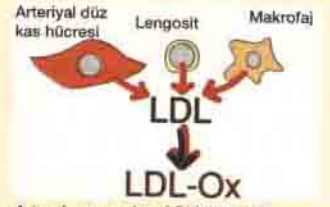
Serbest radikaller kısa ömürlü moleküller olup, hücrelerimizde sürekli bir oluşum halindedir ve bu oluşum yollarını üç gruba toplayabiliriz.

- Normal hücre metabolizması esnasındaki, oksijen içeren biyokimyasal reaksiyonlarda (Trikarboxilik asit siklusu gibi).
- İnflamatuar reaksiyonlarda (enfeksiyonların neden olduğu) fagositler tarafından hücre içine alınan bakteri veya diğer canlıların öldürülmesi amacıyla.
- İyonize radyasyon, UV, çevre kirliliği, sigara dumanı, hiperoksi, aşırı egzersiz ve iskemik sırasında.

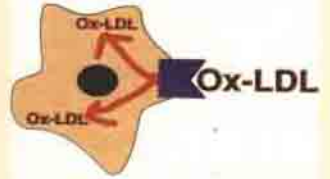
Oluşan serbest radikaller, ortamdan uzaklaştırılmadığı takdirde, konsantrasyonlarına bağlı olarak hücrede hasara ve ölüme yol açabilirler. Başta hücre membranı gibi doymamış bağlar içeren yapılar olmak üzere, hücresel proteinler (membrana lokalize iyon transport molekülleri ve enzimler gibi) ve DNA üzerinde hasarlar oluşturabilmektedirler. Hasarın ortadan kaldırılması, sınırlandırılması veya tüm organizmayı etkileyecek oranda yayılması, antioksidan moleküller olarak adlandırılan yapıların düzeyi ile ilişkilidir.

### Hücre Korumaları: Antioksidanlar

Antioksidan moleküller endojen (organizma tarafından sentezlenen) veya eksojen (dışarıdan besinlerle alınan) kaynaklı yapılar olup, oluşan, oksidan moleküllerin hücreye hasar vermesini engellemektedirler. Antioksidan ajanlar, oksidan moleküllere karşı etkileri



Arter duvarına giren LDL'nin çeşitli hücreler tarafından salınan serbest radikallerle okside edilmesi.



Makrofaq tarafından okside LDL'nin alınması.



Makrofaq içinde artan okside LDL'ler tarafından makrofaqların, aterosklerotik lezyonların öncüsü olan köpük hücrelerine dönüşümü.

- dört yolla gösterirler. Bunlar:
- Scavenging (süpürücü) etki gösterirler: Yeni radikal oluşumunu engellerler ve oluşmuş olan radikalleri daha az zararlı hale getirirler. Bu gruba örnek olarak bazı enzimleri verebiliriz: Başlıcaları: SOD (Süperoksit dismutaz): Oksijen radikalini daha az tehlikeli hidrojen peroksit radikaline dönüştüren bir enzim. GPx (Glutasyon peroksidaz): Hidrojen peroksit ve lipid peroksidleri tamamen zararsız hale dönüştürür. Bazı metal bağlayıcı proteinler (ferritin ve seruloplazmin gibi): Etkili bir serbest radikal olan hidroksil radikalinin oluşumunda gerekli demiri yapılarında taşırlar.
  - Quencher (giderici) etki gösterirler: Oksidanlarla etkileşip, onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini söndüren ve inaktif hale getiren bileşiklerdir. Örnek olarak, vitaminler (VitA-beta karoten, VitC-askorbat- VitE-alfa tokoferol-) flavonoidler, mannitol ve antosiyanidinler verilebilir.
  - Chain breking (zincir kırıcı) etki



gösterenler: Zincitleme olarak devam eden reaksiyonları belli yerlerinde kırarak, oksidan etkiyi durdururlar. Bunlara örnek olarak bazı vitaminler, ürik asit, bilirubin ve albumin gösterilmektedir.

d) Repair (tamir edici) etki gösterenler: Bu grupta DNA tamir enzimleri, metionin sülfoksid redük-taz sayılabilir.

Tüm organizmada, oksidan ve antioksidan yapılar arasında bir denge vardır. Hücrelerin sağlıklı bir şekilde fonksiyonlarını yerine getirebilmeleri, oksidan ve antioksidan moleküller arasındaki dengeye bağlıdır. Bu dengeyi oksidanların lehine kayması, değişik düzeylerde hücresel hasarlara neden olmaktadır. Oksidanların düzeyinde meydana gelen artışların veya antioksidanların sistemdeki yetersizliğinin, başta kalp hastalıkları ve kanserler olmak üzere, göz, kas ve akciğer hastalıklarının oluşumunda, çok büyük bir role sahip oldukları anlaşılmıştır. Ayrıca antioksidan sentezleyen hücre komponentlerinin yaşla beraber fonksiyonlarındaki azalma, dengeyi oksidan ajanlar lehine bozmakta ve yaşlılık gibi doğal süreçlerde de hızlanma meydana gelebilmektedir.

## Bazı Hastalıkların Oluşumunda Serbest Radikallerin Rolü

### Ateroskleroz ve Serbest Radikaller

İskemik kalp hastalıklarında serbest radikallerin rolü, yapılan çalışmalarla net olarak ortaya konmuştur. Reaktif oksijen partikülleri, damar düz kas hücrelerinde, büyüme ve proliferasyona (hücresel çoğalma) yol açmaktadır. Ayrıca, endotel hücreleri tarafından üretilen ve damar düz kaslarını vazodilatasyona (damar genişlemesi) uğratan, nitrik oksit (NO) ile reaksiyona giren süperoksit radikali, NO'nun vazodilatatör (damar açıcı) etkisini ortadan kaldırarak damarların kısılmasına neden olur. Ortamda süperoksit radikalının artışı, bu yolla hipertansiyona neden olmaktadır.

Ateroskleroz nedenlerinden biri de, ortamdaki reaktif oksijen radikallerinin artışı sonucu oluşan, lipid peroksidasyonudur. Sonuç olarak



Serbest radikallerin saldırısına karşı, antioksidan savunma sistemi

damar geçirgenliği artmakta ve plazma proteinleri ve lipoproteinler, damarların intima tabakasına geçmekte, monosit ve makrofajların etkisi ile de ateroskleroz hızlanmaktadır. İnsan plazma lipoproteinlerinden, düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) oksidasyonu, ateroskleroz oluşumunda önemli bir başamağı oluşturmaktadır. Okside LDL'nin aterosklerozdaki rolü dört mekanizma ile gösterilebilir.

- Okside LDL'nin, makrofajların scavenger (toplayıcı) reseptörleri tarafından alınması ile köpük hücreleri (foam cell) oluşumu ile lezyon gelişimi,
- Okside LDL, makrofajların, damar intimasına geçişini ve intima-daki kalış süresini arttırmaktadır,
- Okside LDL, arter duvarındaki hücreler için sitotoksik (hücre için zehirli etki gösteren) özellikte olup hücresel hasar ve endotel hasarı oluşturmaktadır,
- Okside LDL, NO inhibisyonu sayesinde, düz kasların gevşemesini engeller ve hipertansiyona sebep olur.

Tüm bu faktörler göz önüne alındığında, serbest radikallerin aterosklerozdaki önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Ayrıca antioksidan

ajanların kullanıldığı hayvan deneylerinde, ateroskleroz gelişiminin engellenmesi de, serbest radikallerin etkisini gösteren ayrı bir kanıttır.

### Kanser ve Serbest Radikaller

Karsinojen olarak kabul edilen birçok molekülün, hücre etrafındaki oksidan stresi artırarak kansere sebep olduğu anlaşılmıştır. Bu tip kanserojen moleküllerin başlıca etkilerinden biri, antioksidan enzim düzeylerinde oluşturdukları azal-

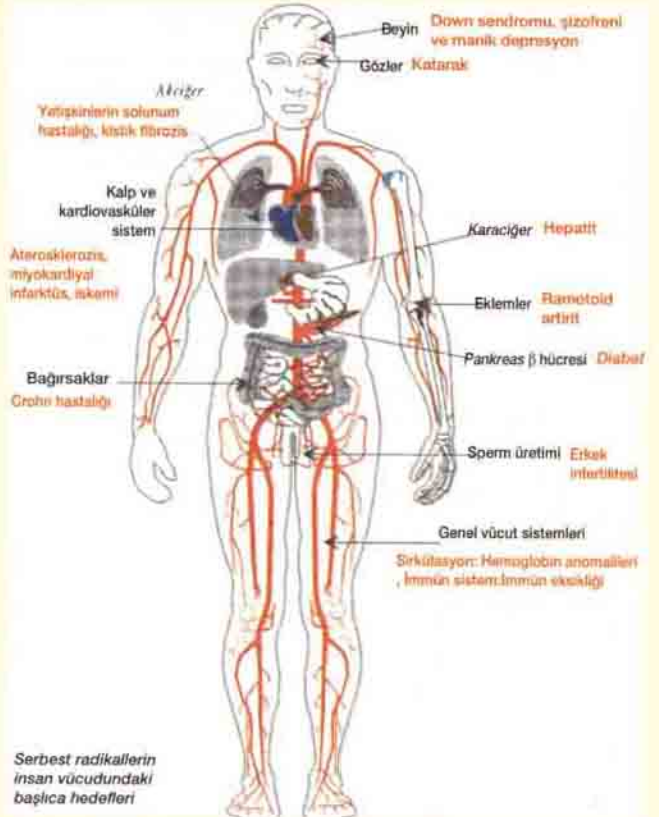
madır. Yapılan çalışmalarda, antioksidan bir enzim olan SOD aktivitesinin tümör dokusunda daha düşük olduğu gösterilmiştir. Serbest radikallerin kanser gelişiminde özellikle, başlangıç (initiation), ilerleme (promotion) ve gelişme (progression) safhalarında etkili olduğu belirlenmiştir. Serbest radikaller, onkogenlerde (tümör gelişimine neden olan DNA bölgeleri) aktivasyon, DNA ve kromozomlarda ise deformasyonlar meydana getirirken, tümör baskılayıcı genlerde supresyon oluşturmaktadır. Radyasyon da, serbest radikal üretimi ile kansere neden olan, önemli bir etkidir.

Melatonin gibi güçlü antioksidan ajanlar, aynı zamanda antikanserijen etki de göstermektedir. Melatonin özellikle, başlangıç ve gelişme safhalarında etkisini göstermektedir.

Tümör oluşumunu etkileyen bir diğer önemli faktör de, metabolik hızın artışı ile serbest radikal oluşumunun hızlanmasıdır. Yapılan çalışmalarda, deney hayvanlarının diyetlerinde kalori kısıtlamasının, tümör görülme sıklığını düşürdüğünü göstermiştir.

### Diabet Oluşumu ve Serbest Radikaller

Serbest radikallerin, diabet mellitus (şeker hastalığı) gibi birçok metabolik hastalığa yol açtığı anlaşılmıştır. Serbest radikaller ve diabet oluşumu üzerine yapılan çalışmalar, tüm diabet tiplerinde, oksidatif stressin, diabet ve diabet sonrası komplikasyonların (hastalık



Serbest radikallerin insan vücudundaki başlıca hedefleri

$\dot{O} - \dot{O} + 1e^- \rightarrow \dot{O} - \ddot{O}$ Doğal oksijen süperoksit	$\dot{O} - \ddot{O} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2$ peroksit hidrojen peroksit
$\dot{O} - \dot{O} + 2e^- \rightarrow \ddot{O} - \ddot{O}$ Doğal oksijen peroksit	$\dot{O} + H^+ \rightarrow \cdot OH$ oksijen atomu hidroksil radikali
$\dot{O} - \ddot{O} + 1e^- \rightarrow \ddot{O} - \ddot{O}$ süperoksit peroksit	$\dot{O} + 2H^+ \rightarrow H_2O$ oksijen atomu su

Başlıca reaktif oksijen partikülleri (ROP) ve oluşum yolları

sonrası organizmada oluşan tüm bozukluklar) oluşumunda çok önemli rol oynadığı anlaşılmıştır. Diabetik kişilerden alınan kan örneklerinde yapılan, serbest radikal ölçümlerinin, sağlıklı kişilere oranla daha yüksek olması ve yine diabetlilerde antioksidan moleküllerin gerek pankreas dokusu gerekse de tüm organizmada daha düşük seviyelerde bulunması, serbest radikallerin diabet üzerine etkilerini göstermektedir.

### Yaşlanma ve Serbest Radikaller

Yaşlanma konusunda bilim adamları tarafından kabul edilen son görüş, yaşlanmanın, birçok faktöre bağlı olarak gelişen karmaşık bir süreç olduğudur. İşte bu sürecin hızlanmasında, serbest radikal etkisini, bu konunun uzmanlarından Dr. Harman şöyle açıklamaktadır. "Yaşlılık, normal yaşam süresince, oluşan serbest radikal yıkımlarının sonucudur". Bu teoriye göre metabolizma hızı yüksek olan canlıların, eğer antioksidan sistemleri aynı oranda gelişmemişse, yaşam süresi de kısa olacaktır. Gerçekten de, memelilere bakılacak olursa, uzun bir yaşam süresine sahip olan insanlarda antioksidan enzim sistemlerinin aktivitesi yüksekken, başka bir memeli olan farelerde, aynı enzim aktivitelerinin düşük olması, bu görüşü desteklemektedir.

Yaşlı dokularda, yaşla orantılı olarak artan serbest radikal düzeyleri, dışardan verilecek antioksidan etki gösteren ilaçlar tarafından düşürülebilmektedir. Bu yüzden son yıllarda, antioksidan etkileri belirlenen birçok vitamin (E, A ve C) ve bileşik, Avrupa ve Amerika'da en fazla tüketilen ilaçlar sınıfına girmiştir.

### Diğer Sistemler ve Serbest Radikaller

Serbest radikaller ve etkileri konusunda yapılan çalışmalar, bu moleküllerin sadece birkaç doku veya sistemi değil tüm organizmayı etkilediklerini göstermektedir. Bu çok geniş etki alanı içine, merkezi sinir sistemi (beyin ve omurilik), periferik sinir sistemi (tüm organizmayı bir ağ gibi saran ve merkezi sinir sistemi ile bağlantılı sinirler), eklemler, böbrek, karaciğer ve göz gibi birçok doku organ ve sistemler girmektedir.

Sonuç olarak, organizmada, normal biyolojik reaksiyonlarda dahi bir oluşum içinde bulunan serbest radikaller ile bu moleküllerin etkilerini ortadan kaldıran antioksidan moleküller arasındaki dengenin iyi korunması ve bu dengenin sürdürülmesinde, bireysel olarak bazı önlemler alınabilir. Bunlardan başlıcaları, katkısız doğal besinlerle aşırıya kaçmadan, dengeli beslenme,

stresden mümkün olduğunca uzaklaşma, fiziksel, kimyasal ve biyolojik temiz bir çevre gelmektedir.

Daha sağlıklı ve uzun yaşam için, tüm bu faktörlerin göz önüne alınması, kişilerin yaşama olan bağlılığının bir göstergesi sayılabilir.

Hakan Boyunağaç - Cemil Çelik  
Dr., Prof.Dr. Ondokuz Mayıs Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Biyokimya ABD, Samsun

## Üniversite ve Bilim

Üniversite uygarlık dünyasına yön veren pozitif bilimin geliştirildiği, yapılmış olanları mükemmelleştirmek için hizmet eden kurumdur. Bilim ise, özünde gerçeği bulmaya yönelik çabalar içinde olan, olgusal dünyayı açıklamaya çalışan bir uğraştır.

Üniversite ve bilim arasındaki kurulu sıkı bağ geçmişten günümüze kadar süregelen, özgür ve çıkarısızca yapılan bilimsel araştırmalar üniversitelerde gerçek değerine kavuşmuştur. Zaten üniversite çalışmasında temel amaç yarışmak değil, en yüce anlamıyla başarmak, gruplaşmak değil el ele tutuşmak, beraber olmanın, birlikte başarmanın mutluluğunu gönülden duymaktır.

Üniversitelerin tarihsel kökeni çok eskilere kadar uzanır. Yunan uygarlığının bu konudaki ilk örneğini, düşünür ve filozofların, o devirlerde fikirlerini herkese açık meydanlarda ileri sürüp tartışabilmeleri teşkil eder. Bunlara açık üniversiteler demek yerinde olur. Ünlü filozof Platon (428-354)'ın Atina'da kurduğu Akademi ise sonraları idaha organize olmuş bir üniversite yapılanmasına örnek olarak verilebilir. Burada öğrenciler aritmetik, geometri, astronomi, armoni dersleri alıyorlardı. Yine bu okulun öğrencisi Aristoteles (384-322) M.Ö. 335'de Atina'da kendi okulunu kurdu ve ona Lise ismini verdi. Bu okul sistematik bir araştırma merkezi olması bakımından Akademiyi çok aşmaktaydı. Belki o zamanlarda toplum teknolojiye öncelik bir ilerleyiş içinde değildi. Bilim, sanat, felsefe iç içe yaşıyor ve seçkin bir kesimin emrinde hizmet veriyordu. Ancak bunlar ilk gelişmeler ve ilerleyişler için çok önemli aşamalarıdır.

Bilim zaten insanın varoluşuyla ortaya çıkmıştır diyebiliriz. "İnsan nedir?" "Dünya nasıl meydana geldi?" "Gündüz ve gece nasıl olur?" "Güneş nasıl ısır?" gibi bugünün primitif sorularını daha o çağlarda insanlar, alimlere sorarak düşünmüşler, deneme ve yanılma, gözlem ve deney metodlarıyla gerçeklere ulaşmaya çabalamışlardı. O günkü fikirler kendi devirlerinin en



Antoine Caron (1521-1599)'un tablosunda astronomiler Güneş tutulmasını anlamaya, gözlemeye çalışıyorlar. Üniversiteler akademik kurumlarıdır. Dooğada olup bitenler orada bilgiyle buluştu.

gelişmiş hipotezleriydi. Ama doğrulukları konusundaki kesin yargıyı zaman ve bilim verdi.

Bilim adamları yeniyi yaratırken, bilimsel çalışmalar yaparken doğaldır ki karşıt düşünce çarşımaları içindeydiler. Örneğin evrenin temel niteliğini Thales suda, Anaximenes havada bulmuştu. Democritus'a göre is evrende herşey atom denilen görünmez küçüklükte, bölünmez birimlerden meydana gelmekteydi. Ancak bu fikir ayrılıklar onları düşman yapmadığı gibi doğrunun bulunmasına da temel oluşturmuştu. Zaten bilim ile uğraşacaksanız katı tutuma gerek yoktur. İlimli bakış açısıyla olaylara yaklaşmak en doğrusudur. Bilim adamı kendi görüşüyle diğer meslektaşlarını etkisi altına almayı, bunda ısrarcı olmayı savunmamalıdır.

Belki Fransız filozofu Voltaire (1694-1778) şu sözleriyle bu konuya ışık tutmayı amaçlamıştı:

"Düşüncelerinizden nefret ediyorum. Fakat o düşünceleri savunmanız hakkını size kazandırmak için ölmeye hazırım."

Zaman geçtikçe ortaya çıkan ve yeni bilimler ve ihtiyaçlar doğrultusunda üniversite benzeri kurumların yapılmaları giderek hız kazandı. Ortaçağ boyunca süren baskı ve skolastizmin etkisinde kalan insanlar, düşüncelerini daha özgür ifade edebilecekleri, araştırabilecekleri bir ortam düşlemişler, üniversiteler de bunun adresi olmuştu. Önemli olan bilimi ön yargılardan uzak tutmak, görüp bildikleri şeyleri tartışmak, tartışırken ise yeni bir şeyler keşfetmekti. Tarafı düşüncenin önünde duranlara üniversite ve bilim hep güçlü bir birlikte-

lik ile karşı koydu. Tarih içinde bunun örnekleri o kadar çoktur ki.

Günümüz modern üniversiteleri de aynı amaçlara hizmet etmektedir. Teknolojik gelişmeler bilimin pratikteki uygulanış biçimleri olarak karşımıza çıkıyor. Eskiyle aradaki fark, bilinen şeylerin sayısının bilinmeyene göre daha fazla olmasıdır. Örneğin tıp dünyasında, özellikle genetik bilimindeki gelişmeler ve genlerin üzerinde yapılan araştırmalarla bazı kalıtsal geçişli hastalıkların daha embriyonal yaşamda yok edilmesine çalışılması mucize değildir.

Üniversite her zaman gelecek nesillerin bilimle buluşacakları yerler olacaktır. Bir ülkedeki kalkınmışlık, bilimdeki düzey üniversiteler ve orada çalışan akademisyenlerin bilimsel aktiviteleri temel alınarak saptanacaktır. En büyük görev bizlerdedir. Hırsla, azimle çalışmaya devam!

Çağatay Üstün  
Dr., Ege Üni, Tıp Fak.  
Dentoloji ve Tıp Tarihi ABD

**Kaynaklar**  
Harro R. *Büyük Bilimsel Deneyler*, (Çev. S. Kılıç), TÜBİTAK Popüler Bilim Kitapları: 8 İkinci Basım, Ankara, 1998  
Osborne R. *Felsefe*, (Çev.D. Şahiner) Milliyet Yayınları, İstanbul, 1996  
Daston E.F. *Bilim, İnanç ve Üniversite*, Ege Üni. Rek. Yayın: 31, İzmir  
Yıldırım C. *Bilimin Öncüleri*, TÜBİTAK Popüler Bilim Kitapları: 9 Dördüncü Basım, Ankara, 1995.

Agustos Ayı Ödüllü Bulmaca'yı doğru yanıtlayıp, kura sonucu kitap kazananlar:  
Nihat Bayn İzmir  
Balıkesir Gökhan Atacan  
Güsel Baturay Eskişehir  
Arıkara Hakan Çelikler  
Özcan Azgin Bandırma