

T. C.
Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı
Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha
Enstitüsü

TÜRK
HİJİYEN ve TECRÜBÎ
BİYOLOJİ DERGİSİ

Cilt : XXXI — Sayı : 2
(1971)

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

●
REVUE TURQUE D'HYGIÈNE ET DE BIOLOGIE EXPERIMENTALE

●
TÜRKISCHE ZEITSCHRIFT FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE BIOLOGIE

TÜRK HİJ. TEC. BİYOL. DERG.

Vol : XXXI — No. 2

ISSUED BY
PUBLIÈ PAR
HERAUSGEGEBEN VOM

REFİK SAYDAM MERKEZ HIFZISSİHHA ENSTİTÜSÜ (ANKARA)

Senede Üç defa çıkar

The Bulletin is issued three times a year.

Revue paraissent trois fois par an.

Die Zeitschrift erscheint dreimal Jaerlich.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

- 1 — Enstitü Müdürü Dr. İrfan TUNA emekliye ayrıldı ... 81
- 2 — Dr. Sabahattin ÖZKARAOĞLU - Mehmet AKŞEHİRLİ
Karaciğer Hastalıkları ve Sarılıklarda Bilirubinemi
sonuçlarının karşılaştırılması üzerine bir çalışma ... 83
A Comparative study of S. Bilirubin test results in
hepatocellular diseases and hepatitis cases ... 99
- 3 — Dr. Fahmet YALÇINKAYA
Rhagoletis cerasi larvalarına ait bir aksidantel Myiasis
vak'ası üzerine ... 102
Sur un cas de myiase accidentale dû aux larves de
Rhagoletis cerasi ... 107
- 4 — Mes'adet DOĞUER
Türkiye'de izole edilen Mycoplasma capri suşlarının
yaşama müddetleri ve koloni varyasyonu üzerine
araştırma ... 109
Studies on viability of the Freez - Dried causative
agent (PPLO) of the pleuro - pneumonia contagiosa
caprae recovered from the lungs of the natural cases 116
- 5 — Dr. Aral GÜRSEL - Dr. Günay GÜRDAĞ
Hatalı bakteriyolojik teşhislere yol açan ve Tüberküloz
savaşını etkileyen saprofit ve atipik mikobakterilerin
identifikasyonu ... 118

	Etudes sur l'identification precise des souches des Mycobacteries donnant lieu a des fautes de diagnostic bacteriologique et influençant sur la lutte contre la Tuberculose	130
6 —	Dr. Aral GÜRSEL - Dr. Günay GÜRDAĞ - Dr. Nezihe ATAY - Dr. Emel BIÇEN	
	Türkiye'de Rifampicin ve diğer minör antibiyotik ve bakteriostatiklere karşı rezistans durumumuz	136
	La sensibilité des Mycobacteries tuberculeuses a la Rifampicine et aux autres drogues de relais (Mineurs) en Turquie	149
7 —	Dr. Orhan ALTINKURT	
	Brassica oleracea variete capitata (Mor lahana) nın farmakolojik etkileri	155
8 —	Lâboratuvar hayvanlarıyla ilgili uluslararası komitenin (ICLA) 1972 yılı genel toplantısı ve sipozium'u üzerinde önbildiri	
	The International Committee on Laboratory Animals Scientific programme - The General Assembly 1972 First Announcement	161



**ENSTİTÜ MÜDÜRÜ Dr. İRFAN TUNA
EMEKLİYE AYRILDI**

Dr. İrfan Tuna 1911 yılında Çorlu'da doğmuştur. Tüccardan Akif Beyin oğludur. İlk tahsilini Çorlu'da, orta ve lise tahsilini de İstanbul Erkek Lisesinde tamamladıktan sonra, 1931 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesine girmiş, 1937 yılında Tıp Doktoru unvanını kazanarak, Fakülteden mezun olmuştur. Aynı yıl, Adana Sıtma Enstitüsünde sıtma kursuna katılmış, kursun bitiminde, Gülhane Askeri Tatbikat Okulunda yedek subaylık hizmetine başlamış ve üçüncü Kolordu emrinde yedek tabip olarak çalışmıştır. Askerlik görevini tamamladıktan sonra, Garzan ve Kozluk ilçeleriyle, Gaziantep Hükümet Tabiplikleri görevlerinde bulunmuş, bu arada ikinci kez aske-re alınmıştır.

Dr. İrfan Tuna, 1943 yılında Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsüne asistan olarak atanmış, bu arada, Ankara Nümune Hastanesi İntaniye servisinde de çalışmıştır. 1945 yılının aralık ayında

ihhtisas sınavını başarı ile vererek mütihazası olduktan hemen sonra, Antakya Devlet Hastanesi Bakteriyologluğu ve İntaniye servisi şefliğine tâyin edilmiştir. 1958 yılına kadar bu görevde kalan, Dr. İrfan Tuna, 30 Mayıs 1958 tarihinde Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsüne, Bakteriyoloji Şubesi Müdür Muavini olarak atanmış, 30 Haziran 1961 tarihinde aynı şubenin Müdürü olmuştur. 1 Eylül 1966 tarihinde de Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü Müdürlüğüne getirilmiş, kendi isteği ile 11 Ekim 1971 tarihinde emekli oluncaya kadar bu görevde kalmıştır. Dr. İ. Tuna'nın bilimsel çalışmalarını yansıtan yayınları Türk Hijyen ve Tecrübi Biyoloji Dergisi'nin muhtelif sayılarında yer almış bulunmaktadır.

34 yıllık memuriyet hayatının yarısına yakın bir süreyi Enstitünün çatısı altında, uygar kişilere özgü bir sorumluluk duygusu, disiplinli bir çalışma düzeni içinde geçiren Dr. İrfan Tuna, tamamen kendi kişiliğine özgü çelebiliği, olgunluğu ve hoş görürlüğü ile çevresindeki insanların içten sevgi ve saygısını kazanmış mutlu bir arkadaşımızdır.

Serbest hekim olarak Yurt hizmetindeki görevini sürdürecektir olan Dr. İrfan Tuna'ya, memuriyet hayatında olduğu gibi başarılı ve mutlu bir çok yıllar dileriz.

D e r g i

KARACİĞER HASTALIKLARI VE SARILIKLARDA BİLİRÜBİNEMİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI ÜZERİNE BİR ÇALIŞMA

Dr. Sabahattin ÖZKARAOĞLU (*)

Mehmet AKŞEHİRLİ (**)

Refik Saydam Merkez Hıfızısühha Enstitüsü Kimya Şb.

Karaciğerin çeşitli fonksiyonları arasında bilirübin metabolizmasındaki rolü önemli bir durum arzeder. Normal olarak 120 - 130 gün yaşayan insan eritrositleri bu müddetin sonunda parçalanarak ihtiva ettiği hemoglobin retiküloendotelial sistemde yıkılır. Bu yıkım özellikle karaciğer hücrelerinde olur. Önce hemoglobinin, «hem» cezrindeki porfirin halkasının alfa meten (meten) köprüsünün yıkılması ile buna tekabül eden carbon atomunun uzaklaşması neticesi açılır ve demir, biliverdin, globin'den ibaret yeşil renkli bir madde husule gelir. Buna Koleglobin = Verdohemoglobin denir.

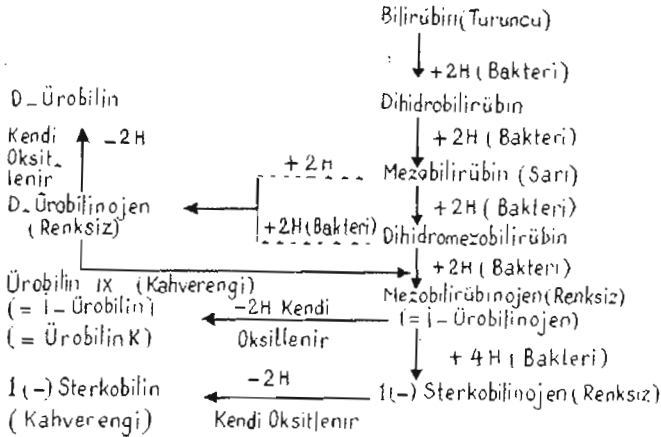
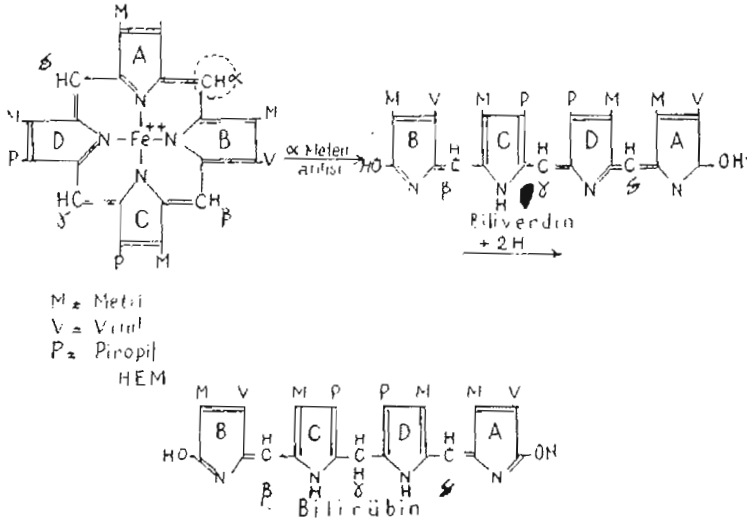
Sonra verdohemoglobin'den demir ayrılır. Globin aminoasitlere kadar parçalanır. Biliverdin, iki ucunda A ve B pirol halkası bulunan bir tetra pirol zinciridir. Daha sonra bu tetra pirol zincirinin ortasındaki gama meten (meten) köprüsü indirgenerek turuncu renkli bilirübin meydana gelir.

Karaciğer ve retiküloendotelial sistem hücrelerinde meydana gelen bilirübin kan dolaşımı ile plasmada başlıca albumine (Bennold) ve daha az kısmı da alfa bir ve alfa iki globuline (Martin) bağlı olarak karaciğer hücrelerine gelir. Karaciğerin Kupfer ve altıgen hücrelerinde proteinden ayrıldıktan sonra bilirübünün en büyük kısmı hücrelerin mikrozom fraksiyonunda bulunan bir ferment sistemi yardımı ile glykuronik asitle birleşir. Böylece suda eriyen mono ve çoğu di glykuronitler = (Bilirübin - bis beta glikozido üronatlar) hasil

(*) Biyokimya Lab. Şefi

(**) Kimya Şb. Md.

olur. Bu, toplam bilirübinin % 85 ini teşkil eder, % 10 kadarı da ayırıcı bir ferment sistemi ile sülfat iyonu ile esterleşerek bilirübin sulfat olur. Böylece hasil olan bilirübin esterleri safra kanallarından barsağa akar. Bundan sonra da barsak kanallarında bir çok değişikliğe uğrar. Bu değişikliği ve teşekkülü kısaca şöyle özetleyebiliriz :



Daha sonra kromojen maddelerin ufak bir kısmı barsakta iki piroiden baret parçalara ayrılır. Bunların başlıcaları (Pro pent diyo-pent ve pent diyo - pent) promezobilifüssin, mezobilifüssin ve bilio-

kain'dir. Husule gelen mezobilirübinojen, sterkobilinojen ve sterkobilin haline çevrilerek gaita le atılır, gaitanın rengini verir. Kalan mezobilirübinojen ve sterkobilinojen'in bir kısmı da barsak tarafından emilir. Vena Porta yolu ile karaciğere gelir. Karaciğer bunları tekrar safraya verir. Bağırsak - karaciğer arası dolaşım bu şekilde olur.

Eğer karaciğerde yetersizlik olursa bu maddeler kanda kalır ve böbrek bunları mezobilirübinojenden oksitlenme cismi Ürobilin IX alfa ve sterkobilinojen oksitlenme ürünü sterkobilin halinde idrara çıkarır. Normal idrar sterkobilinojen (Meyer) ve sterkobilin (Watson) ihtiva eder. Ürobilin IX alfa ve mezobilirübinojen ancak sarılık ve karaciğer yetmezliğinde idrara geçer.

Klinikde dışkıda veya idrarda ürobilinojen denilince mezobilirübinojen ve sterkobilinojen toplamı anlaşılmalıdır. (1)

İkisi de beraber Ehrlich ayırıcı ile (P - Dimetil amino benzaldehit + HCl) ile aranır. Ürobilin denildiği zaman da sterkobilin ve Ürobilin IX alfa toplamı anlaşılır. Bu da Schlesinger ayırıcı (Çinko asetat'ın alkoldeki % 10 eriyiği) ile incelenir. (Watson) Karaciğer veya safra yollarında herhangi bir hastalık sebebiyle plasmada bilirübün seviyesinin artması neticesi konjunktiva ve mukozalarda bilirübün birikmesi ve buraların bilirübünle sarı renge boyanması şeklinde tezahür eden klinik tabloya ikter denir.

Bu tablo başlıca şu yollarla meydana gelir (2) :

1 — Karaciğer hücresinin fazla miktarda bilirübünle yüklenmesi. Bu durum hemolitik sarılıklarda meydana çıkar. Husule gelen bilirübün normalin yedi misline çıkabilir.

2 — Sinuzoitlerden karaciğer hücresine bilirübünün difuzyonunda mevcut bozukluklar ve bilirübünün mikrozomlara taşınma işindeki engeller.

Bilirübünün naklindeki bu engellere bazı kongenital hiperbilirübünemi hallerinde rastlanır. Muhtemel olarak aynı engeller akut hepatit ve siroz vak'alarında da meydana gelmektedir. Kongenital hiperbilirübünemiyi ikiye ayırmak mümkündür :

A — Birinci grupta : Kanda bilirübün konguge olmamıştır. (İndirekt bilirübün) Mekanizması karanlık olmakla beraber buna misal GILBERT SENDROMU dur. Burada sinuzoitlerden karaciğer hücre-

sine geçişde bir bozukluk vardır. Bu hastalığın çok ağır şekli olan GRİGLER - NAJJAR tipindeki sarılıkta dolaşan kanda nonkonjuge bilirübinin artması ile temayüz eder. Buna KERN İKTERUS TABLOSU adı da verilmiştir.

B — İkinci tip kongenital hiperbilirübinemi vak'alarında ise konjuge olmuş bilirübin seviyesi artar. Direkt bilirübin artış gösterir. Bu tip vak'alara misâl olarak DUBİN - JOHNSON SENDROMU ve ROTOR SENDROMU gösterilebilir. Bu hastalıklarda bilirübin segregasyonunda bir bozukluk vardır.

3 — Mikrozomlardaki enzimatik yetersizlik dolayısıyla bilirübin konjugasyonundaki yetersizlik : (Mikrozomlardaki yetersizlik)

Buna prematüre çocuklarda rastlanan ve fizyolojik ikter diye bilinen hastalıkları misal olarak gösterebiliriz. Yeni doğmuş çocuğun karaciğeri bilirübinin tam işleme yeteneğine sahip değildir. Glukuronil transferaz ve Üridin di fosfo glykuronik asit dehidrogenaz (U.D. F.G.A.D.) miktar olarak eksiktir. Bundan dolayı dolaşımında nonkonjuge bilirübin miktarı artmıştır. Bu artış çok olursa bazı hallerde Kern-İkterus tablosu dahi husule gelir.

4 — Safra kanaküllerinden yapılan boşalmada bir yetersizlik ve safra yollarının mekanik tıkanmaları :

Safra yollarında tıkanma bazan karaciğer içi safra yollarında olur ve bu hale İntrahepatik Kolestaz adı verilir. Bu grup hastalıkları esas tıkanma sarılıklarından ayırmak çok önemlidir. Çünkü İntrahepatik kolestaz da tedavi konservatif olduğu halde tıkanma sarılıklarında tedavi çok kere şifa temin eden cerrahi müdahaledir.

İntrahepatik kolestaz'ın pekçok etyolojik faktörü vardır :

Promazin ve 17 — Alkilenmiş testosteron gibi ilaçlar, gebelik komplikasyonları, virutik hepatitler, akut yağlı karaciğer sendromu ve postnekrotik sirozlar, Hanot'sirozu (Primer bilier siroz) v.s..

Safra yollarının mekanik tıkanmalarında ise etyolojik faktörler : Safra taşları, safra yolları iltihapları, pankreasbaşı tümörleri, askarit, lenf hipertrofileri v.s. dir.

Bu grup sarılıklarda bilirübin yükselmesi yanında safra enzimleri denilen ve münhasıran safra ile itrah edilen enzim aktiviteleri de artar. Bunlar :

- 1 — 5'Nukleotidas
- 2 — Alkalen Fosfatas
- 3 — Lösin amino peptidaz
- 4 — Ceruloplasmin (Bakır Oksidaz)

Bu enzim aktiviteleri bilirubinemi tayinleri ile beraber yapılırsa klinik değeri çok yüksek neticeler almak mümkündür. (3, 4, 5,)

MATERYEL VE METOD

Çalıştığımız metod : MALLOY - EVELYN metodudur. (6, 7)

Prensip :

Total Bilirubin : Alkolik ortamda diazotize sulfanilik asit ile kırmızı Azobilirubin rengi husule gelir. (Ehrlich), Husule gelen bu renk bir standart ile elektrikli kolorimetrede okunur.

Direkt bilirubin : Sulu ortamda tayin edilir. 1 dakika sonra husule gelen renk (Ani direkt bilirubin), 15 dakika sonra husule gelen renk (Total direkt bilirubin) dir. İkisi arasındaki fark Geç reaksiyonda direkt bilirubin) olarak mütalea edilir.

Direkt Bilirubin yüzdesi : Birinci ve onbeşinci dakikalarda okunan bilirubin değerlerinin oranının yüz ile çarpımı şeklinde ifade edilir.

İndirekt bilirubin : Total bilirubin miktarından total direkt bilirubin miktarını çıkarırsak elde edilen değer indirekt bilirubindir.

REAKTİFLER :

1 — % 1.5 HCl solusyonu : 1,5 ml. konsantre HCl alınır. Distile su ile 100 ml. ye tamamlanır.

2 — Diazo Reaktifi : Kullanılmadan hemen önce yapılmalıdır.

İki kısımlik bir reaktiftir :

Diazo : Sulfanilik asit solusyonu :

1000 ml. lik bir balona 1 gr. sulfanilik asit (C₆H₄NH₂SO₃H) — H₂O, 15 ml, konsantre HCl konur. Bir miktar distile su ile eritilir. 1000 ml., distile su ile tamamlanır. Tamamen eriyinceye kadar karıştırılır. Uzun zaman dayanır.

Diazo B. solusunu : % 0.5 Sodyum Nitrit solusyonu,

0.5 gr. Sodyum Nitrit (NaNO₂) 100 ml. distile su ile eritilir. Dayanıklı değildir. Hergün taze olarak hazırlanmalıdır.

Diazo reaktifi : 20 ml. Diazo A + 0.6 ml. Diazo B. karıştırılır. 5 dakika içinde kullanılmalıdır.

3 — Methyl alkol CH₃OH

ÇALIŞMA TEKNİĞİ

Bir tüpe 10 ml. distile su konur. Üzerine 2 ml. serum ilave edilir. Pipetle çekip bırakılarak karıştırılır. Köpürtülmemeye dikkat edilmelidir. Tüp distile su ile 20 ml. ye tamamlanarak serum 1/10 nisbetinde sulandırılmış olur.

Tüp No.	Kör (1) Numune (2) Direkt Bilirubin		Kör (1) Numune (2) Total Bilirubin	
Distile su	5 ml	5 ml	—	—
Methyl alkol	—	—	5 ml	5 ml
% 1,5 luk HCl	1 ml	—	1 ml	—
Taze diazo	—	1 ml	—	1 ml
Dilue serum	4 ml	4 ml	4 ml	4 ml

Tüpler lastik tapa ile kapatılıp altüst edilir. Çalkalanmaz. Hava habbeleri çıkartılır.

Dilue serum ilavesinden 1 dakika sonra ve 15 dakika sonra 1 numaralı kör tüpe karşı 2 numaralı numune tüpü 535 milimikron dalga boyundaki ışıkla fotoelektrikli kolorimetrede % 100 transmisyon veya optik dansiteleri okunur. Bu değerler hazırlanmış standart kalibrasyon grafik üzerinde % mgr. olarak değerlendirilir. Böylece 1 dakikada okunan değer anı direkt bilirubin, 15 dakikada okunan değer de Total direkt bilirubin miktarını verir.

Dilue serum ilavesinden 30 dakika sonra 3 numaralı kör tüpe karşı 4 numaralı numune tüpün optik dansitesi aynı şekilde 530 milimikron dalga boyundaki ışıkla aletle bulunur. Bulunan bu değer standart kalibrasyon kurbundan % mgr. değerine çevrilir. Bu da Total bilirübindir. Total bilirübinden total direkt bilirübin miktarının hesapla çıkarırsak geriye kalan değer indirekt bilirübindir.

$$\% \text{ mgr. Total Bilirübin} - \% \text{ mgr. Total direkt bilirübin} = \text{İndirekt bilirübin}$$

Not : 1 — Bilirübin konsantrasyonu % 10 mgr. dan fazla ise 1 ml. serum, distile su ile 20 ml. ye iblağ edilir. Bulunan netice 2 ile çarpılır.

2 — Serum miktarı az ise 0.5 ml. serum ile çalışılır. (Yani tekniğimizin 1/4 ü) Teknikteki diğer işlemler de 1/4 nisbetinde azaltılarak deney yapılır.

STANDARD KALİBRASYON GRAFİĞİNİN ÇİZİLMESİ

Reaktifler :

1 — Diazo reaktifi

2 — Metil Alkol

3 — Phenol Chlorophorm solusyonu. (Hubbert - Heilbron)

250 ml. lik cam kapaklı erlenmayere 11 gr. Phenol ((C₆H₅OH) konur. Üzerine 110 ml. anhidr. kloroform CHCl₃ ilave edilir. Kristaller eriyinceye kadar karıştırılır. Kullanılmadan hemen önce hazırlanmalıdır.

4 — Stok bilirübin solusyonu :

1 ml. si 0.5 mgr. bilirübin ihtiva eder.

Hassas olarak 50 mgr. bilirübin (C₂₀H₂₆N₄O₆) tartılır. 100 ml. lik bir kuru balona kuru bir hunj ile aktarılır. Fenol Kloroform solusyonu (3) ile huni yıkanır. Yıkama sıvısı da balona aktarılır. Aynı solusyon ile 100 ml. ye tamamlanır. Tamamen eriyinceye kadar karıştırılır. Kahverengi cam kapaklı şişede saklanır. 6 ay buz dolabında muhafaza edilebilir.

5 — Dilue Bilirubin Solusyonu :

1 ml. stok standart solusyon alınır. 50 ml. lik bir balona konur. Metil alkol ile 50 ml. ye tamamlanır. Taze hazırlanmalıdır.

Çalışma tekniği şeması :

Tüp No.	1	2	3	4
Dilue standart	0	2	4	6 ml.
Metil alkol	9	7	5	3 ml.
Diazo reaktifli	1	1	1	1 ml.
İyice karıştırılır. 30 dakika sonra bilirubin ihtiva etmeyen 1 numaralı kör tüpe karşı 535 milimikron dalga boyundaki ışıkla fotoelektrikli kolorimetrede optik dansiteleri okunur.				
% mgr. bilirubin	0	5	10	15

Optik dansite değerleri milimetrik kâğıt üzerine veya % transmisyon değerleri semilogoritmatik kâğıt üzerine işaretlenir.

(% 15 mgr. değerleri takriben % 26 transmisyon civarında bir rakkam verir.)

Bilirubin tayininde spektrofotometrik mikrometot da vardır. (8)

Normal plasma veya serum : % 0,1 - 0,25 mgr. bilirubin ihtiva eder.

Bilirubinemiği ünite olarak ifade etmek istersek :

1 — ünite = 0.5 mgr. bilirubine tekabül eder. Böbrek eşiği 3.5 - 4 ünite = % 1,7 - 2 mgr. dir.

ELDE EDİLEN SONUÇLAR

A — Normal İnsanlarda :

Çalıştırmaz metodun bizim çalışma şartlarımıza ve halkımızdaki durumuna göre normal değerlerini bulabilmek için evvelâ laboratuvar elemanı arkadaşlarımızdan ve Yenişehir Sağlık Koleji talebelerinden alınan 15 kan serumu ile çalışıldı. Bulunan neticeler Tablo 1. de istatistik neticeleri ile gösterilmiştir.

TABLO 1.

NORMAL ŞAHISLARDA BULUNAN NETİCELER

Vak'a sayısı	15	
Bulunan değerler	Total Bill-rübün	0,1 - 0,6 - 0,4 - 0,6 - 0,9 - 0,6 - 0,4 - 0,4 - 0,1 - 0,9 - 0,5 - 0,8 - 0,6 - 0,7 - 0,9 mgr %
	Direkt Bill-rübün	0,00 - 0,00 - 0,00 - 0,00 - 0,1 - 0,2 - 0,1 - 0,00 - 0,00 - 0,1 - 0,00 - 0,2 - 0,1 - 0,3 - 0,2 mgr %
	İndirekt Bill-rübün	0,1 - 0,6 - 0,4 - 0,6 - 0,8 - 0,4 - 0,3 - 0,4 - 0,1 - 0,8 - 0,5 - 0,6 - 0,5 - 0,4 - 0,7 mgr %
Ortalama \bar{X}	Total B.	% 0,56 mgr
	Direkt B.	% 0,11 mgr
	İndirekt B.	% 0,45 mgr
Standart Sapma \mp S. D.	Total B.	0,25
	Direkt B.	0,1
	İndirekt B.	0,22
Normal Range 2 x S.D. ile	Total B.	0,56 + 2 x 0,25 = 1,06 mgr % 0,56 - 2 x 0,25 = 0,06 mgr %
	Direkt B.	0,11 + 2 x 0,1 = 0,31 mgr % 0,11 - 2 x 0,1 = 0,00 mgr %
	İndirekt B.	0,45 + 2 x 0,22 = 0,89 mgr % 0,45 - 2 x 0,22 = 0,01 mgr %
Standart Hata S. E.	Total B.	\mp 0,06
	Direkt B.	\mp 0,03
	İndirekt B.	\mp 0,05
Güvenlik Sınırı $\bar{X} \mp t_{0,05} \times S.E.$	Total B.	0,56 \mp 2,145 x 0,06 = 0,6887 = 0,4313
	Direkt B.	0,11 \mp 2,145 x 0,03 = 0,1743 = 0,0456
	İndirekt B.	0,45 \mp 2,145 x 0,05 = 0,5572 = 0,3428
Önem Kontrolü $t = \frac{\bar{X}}{S.E.}$	Total B.	9,3 > 2,145 Geçerli
	Direkt B.	3,6 > 2,145 Geçerli
	İndirekt B.	9 > 2,145 Geçerli

Not: $t_{0,05}$ «t» test tablosunda 14 serbestlik derecesinde ve $p = 0,05$ karşılığı okunan katsayı 2,145 dir.

B — Muhtelif Karaciğer Hastalıklarında :

Sabahleyin aç karna alınıp Ankara Numune Hastahanesi, Türkiye Yüksek İhtisas Hastahanesi, Ankara Hastahanesi biyokimya lâboratuvarlarına gönderilen kanlar ve bizzat bu hastahane servislerinde yatarak tedavi görmekte olan hastalardan alınan kanlarla Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü Biyokimya Lâboratuvarına müracaat eden hastalardan alınan kan serumları ile çalışıldı. Bu suretle muhtelif hepatosellüler hastalıklarla safra yolları hastalıkları üzerinde etüt imkânı elde edildi. Seçilen vak'alar kliniklerince kat'i teşhisleri konulmuş olup bize müracaat eden hastaların dahî kat'i teşhisleri belli olmuş hastalardır. İnceleme kolaylığı bakımından bu vak'alar iki guruba ayrıldı :

1 — Tıkanma sarılıkları gurubu :

Bu gurupda Pankreasbaşı Kanseri, taşla tıkanma, kolangiolit, taşlı ve taşsız kolesistit, karaciğer kanseri, intrahepatik kolestaz vak'aları toplandı.

2 — Hepatosellüler hastalıklar gurubu :

Bu gurupda da infeksiöz hepatit, kronik hepatit, siroz vak'alar toplandı.

Böylece bu iki gurup karaciğer hastalıkları üzerinde çalışma ve yorumlama yapılarak daha objektif sonuçlar elde etmek imkânı hasıl oldu.

Alınan test neticeleri ve bunlara ait istatistiki neticeler aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir.

TABLO : 2
TIKANMA SARILIKLARI GURUBU HASTALIKLARDA
BULUNAN SONUÇLAR
(21 VAK'A)

Vak'a sayısı ve klinik teşhis	Bulunan değerler % mgr Bilirtibin			Ortalama (\bar{X})		
	Total	Direkt	İndirekt	Total	Di- rekt	İndi- rekt
Pankreasbaşı Ca (5 vak'a)	0,7- 8,9 11-13,8 20,2	0,3-4,05 7,1-12 13,9	0,4-4,85 3,9-1,8 6,3	10,90	7,46	3,44
Karaciğer Ca (2 vak'a)	21,42 6,8	9,2 5,7	12,22 1,1	14,11	7,45	6,66
Taşla tıkanma ve Kolangiolit (5 vak'a)	10-14 0,9- 4,9 1	4,8-6,8 0,4-4,4 0,3	5,2-7,2 0,5-1,5 0,7	6,16	3,34	2,82
Taşlı ve taşsız Kolesistit (4 vak'a)	0,9-0,8 1,4-1,2	0,1-0,6 0,3-0,3	0,8-0,2 1,1-0,9	1,07	0,32	0,75
Akut Kolangit (1 vak'a)	5,3	2,9	4,4	5,3	2,9	4,4
İntrahepatik Kolestaz (4 vak'a)	4,8- 9,2 4,8-12,4	2,9-6,3 1,5-5,4	1,9-3,0 3,3-7,0	7,8	4	3,8

TABLO : 3

**TIKANMA SARILIKLARI GURUBU HASTALIKLARDA
BULUNAN NETİCELERİN İSTATİSTİK
YÖNÜNDEN İNCELENMESİ**

Vak'a sayısı	21	
Normal ortalama değerler	Total Bilirubin	1,06 - 0,06
	Direkt Bilirubin	0,31 - 0,00
	İndirekt Bilirubin	0,99 - 0,01
Tikanma grubu sarılıklarda Ortalama değerler (\bar{X})	Total Bilirubin	7,35
	Direkt Bilirubin	4,24
	İndirekt Bilirubin	3,29
Standart sapma \pm S.D	Total Bilirubin	6,35
	Direkt Bilirubin	3,98
	İndirekt Bilirubin	3,09
Range $1 \times$ S.D.	Total Bilirubin	13,70 - 1,00
	Direkt Bilirubin	8,22 - 0,26
	İndirekt Bilirubin	6,38 - 0,20
Standart hata S.E.	Total Bilirubin	\pm 1,38
	Direkt Bilirubin	\pm 0,86
	İndirekt Bilirubin	\pm 0,67
Güvenlik sınırı $\bar{X} \pm t_{0,05} \times$ S.E.	Total Bilirubin	$7,35 + 2,08 \times 1,38 = 10,22$ $7,35 - 2,08 \times 1,38 = 4,48$
	Direkt Bilirubin	$4,24 + 2,08 \times 0,86 = 6,02$ $4,24 - 2,08 \times 0,86 = 2,46$
	İndirekt Bilirubin	$3,29 + 2,08 \times 0,67 = 4,68$ $3,29 - 2,08 \times 0,67 = 1,90$
Önem kontrolü $t = \frac{\bar{X}}{S.E.}$	Total Bilirubin	5,32 > 2,08 Geçerli
	Direkt Bilirubin	4,97 > 2,08 Geçerli
	İndirekt Bilirubin	4,91 > 2,08 Geçerli

Not: $t_{0,05}$ «1» test tablosunda 20 serbestlik derecesinde ve $p = 0,05$ karşılığı okunan sayı 2,08 dir.

TABLO : 4

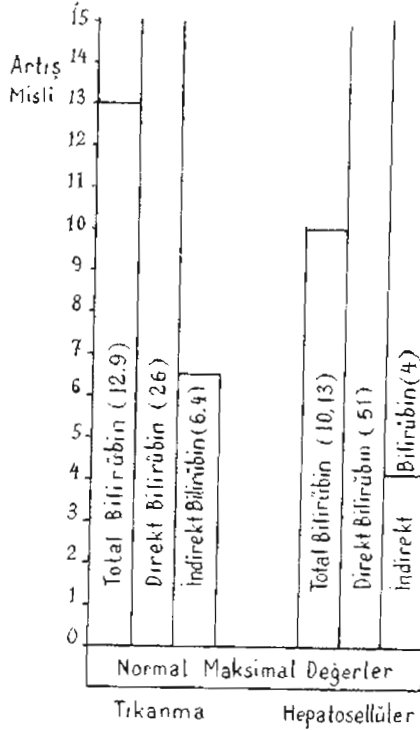
HEPATOSELLULER HASTALIKLARDA BULUNAN SONUÇLAR
(50 Vak'a)

Vak'a sayısı ve klinik teşhis	Bulunan değerler % mgr. Billirubin			Ortalama (\bar{X})		
	Total	Direkt	İndirekt	Total	Direkt	İndi- rekt
Kronik hepatit (11 vak'a)	0,8 - 0,6	0,0 - 0,0	0,3 - 0,6	3,12	1,9	1,22
	1,1 - 0,1	0,7 - 0,0	0,4 - 0,1			
	0,6 - 0,7	0,2 - 0,5	0,4 - 0,2			
	1,5 - 0,6	1,4 - 0,2	0,1 - 0,4			
	8 - 20	2 - 16	6 - 4			
	0,6	0,3	0,3			
Siroz (7 vak'a)	0,9 - 0,1	0,3 - 0,0	0,6 - 0,1	0,86	0,35	0,51
	0,4 - 0,6	0,1 - 0,4	0,3 - 0,2			
	0,9 - 2,4	0,6 - 0,8	0,3 - 1,6			
	0,7	0,3	0,4			
İnfektioz Hepatit (32 vak'a)	13 - 14	5,2 - 9,5	8,8 - 4,5	6,8	3,91	2,89
	5,7 - 8,1	4,1 - 4,1	3,6 - 4			
	2,3 - 3,2	1,1 - 1,7	1,2 - 1,3			
	0,3 - 13	0,1 - 4	0,2 - 9			
	0,8 - 6	0,2 - 3,7	0,6 - 2,3			
	7,5 - 23	4 - 19	3,5 - 4			
	12 - 9,5	8 - 6	4 - 3,5			
	5 - 5,8	4,6 - 3,4	0,4 - 2,4			
	7,4 - 2,9	4,6 - 2,1	2,8 - 0,8			
	8,9 - 4	7,8 - 2,2	1,1 - 1,8			
	8,2 - 1,8	5 - 0,9	3,2 - 0,9			
	19 - 5,7	15 - 4,1	4 - 1,6			
	11,4 - 0,5	7,7 - 0,2	3,7 - 0,3			
	4,4 - 4	3,4 - 3,3	1 - 0,7			
	5,6 - 0,5	4,3 - 0,2	1,3 - 0,3			
	1,8 - 2,6	0,8 - 2,2	1 - 0,4			

TABLO : 5
HEPATOSELLÜLER HASTALIKLARDA BULUNAN
NETİCELERİN İSTATİSTİK YÖNÜNDEN
İNCELENMESİ
(50 vak'a)

Vak'a sayısı	50	
Normal ortalama değerler	Total Bilirubin	1,06 - 0,06
	Direkt Bilirubin	0,31 - 0,00
	İndirekt Bilirubin	0,99 - 0,01
Hepatosellüler hastalıklarda ortalama değerler (\bar{X})	Total Bilirubin	4,96
	Direkt Bilirubin	2,98
	İndirekt Bilirubin	1,88
Standart sapma \pm S.D.	Total Bilirubin	5,78
	Direkt Bilirubin	3,43
	İndirekt Bilirubin	2,10
Range $1 \times$ S.D.	Total Bilirubin	10,74 - 0,00
	Direkt Bilirubin	6,41 - 0,00
	İndirekt Bilirubin	3,98 - 0,00
Standart hata S.E.	Total Bilirubin	0,82
	Direkt Bilirubin	0,49
	İndirekt Bilirubin	0,30
Güvenlik sınırı $\bar{X} \pm t_{0,05} \times$ S.E.	Total Bilirubin	$4,96 + 2,008 \times 0,82 = 6,66$ $4,96 - 2,008 \times 0,82 = 3,26$
	Direkt Bilirubin	$2,98 + 2,008 \times 0,49 = 3,98$ $2,98 - 2,008 \times 0,49 = 2,00$
	İndirekt Bilirubin	$1,88 + 2,008 \times 0,30 = 1,94$ $1,88 - 2,008 \times 0,30 = 1,82$
Önem kontrolü $\frac{\bar{X}}{t = \frac{\quad}{\text{S.E.}}}$	Total Bilirubin	6,04 > 2,008 Geçerli
	Direkt Bilirubin	6,08 > 2,008 Geçerli
	İndirekt Bilirubin	6,20 > 2,008 Geçerli

Not : $t_{0,05}$ «t» test tablosunda 49 serbestlik derecesinde ve $p = 0,05$ karşılığı okunan sayı 2,008 dir.



İkterlerde bilirübinemi yükselişini normale göre artış grafiği.

YORUMLAMA

1 — Normal insanlar gurubu üzerinde yapılan çalışma sonuçlarının yorumlanması :

Tablo 1 deki sonuçların gözden geçirilmesi halinde görülür ki, seçmiş olduğumuz 15 şahsın tam sıhhatli ve test neticelerinin de tatbik ettiğimiz Malloy, H.T. ve Evelyn, K. A. metodundaki normal değerlere çok yakın olduğu anlaşılır. Buna ait istatistiki değerlendirme ve çalışma hülasaları gene tablo 1 de gösterilmiştir. Buna göre yapılan çalışmaların istatistik yönünden geçerli olduğu bulunmuştur.

2 — Muhtelif karaciğer hastalıkları üzerinde yapılan çalışma sonuçlarının yorumlanması :

Çalışma ve mukayese kolaylığı bakımından iki guruba ayırdığımız karaciğer hastalıklarında :

A — Tıkanma Sarılıkları gurubu :

Bu guruba dahil ettiğimiz pankreasbaşı Ca, karaciğer Ca., taşla tıkanma, kolangit, taşı ve taşsız kolestit, akut kolangit, ve intrahepatik kolestaz vak'alarında bulunan test neticeleri Tablo 2 de gösterilmiştir. Aynı tabloda istatistiki ortalamalar da belirtilmiştir. Buna göre tıkanma sarılıklarında özellikle pankreasbaşı Ca ve karaciğer Ca vak'alarında artış diğerlerine nazaran daha yüksek seviyede olmaktadır. Intrahepatik kolestaz vak'alarında da artış önemli derecede yüksek olmaktadır. Bütün tıkanma vak'alarında her iki cins bilirubinemi de ve bilhassa direkt bilirubinemi artış en bariz şekilde görülmektedir. Tıkanma sarılıklarının başlangıcı sayılabilecek vak'alarda artış pek önemli seviyede olmamaktadır. Bununla da bilirubinemi dozajı ile tıkanma sarılıklarının erken teşhisinin mümkün olmadığı anlaşılmaktadır. Ancak çok yüksek artış olan vak'alarda habaset şüphesinin ön planda düşünülmesi gerektiği anlaşılmaktadır. Bu grup hastalıklara ait çalışma neticelerini istatistiki değerlendirilmesi tablo 3. de gösterilmiştir.

B — Hepatosellüler Sarılıklar ve Hastalıklar gurubu :

Bu gurupda tetkik ettiğimiz kronik hepatit, sircz, ve infeksiöz hepatit vak'alarında bulunan neticeler tablo 4. de gösterilmiştir. Aynı tabloda bu grup hastalıklarda bulunan neticelerin istatistiki değerlendirilmeleri de yapılmıştır. Tablonun tetkikinden anlaşılmaktadır ki, bilirubinemi seviyesinde bu grup hastalıklar arasında en yüksek artış infeksiöz hepatit vak'alarında görülmektedir.

Ayrıca bu grup hastalıklarda bilirubinemi artışı tıkanma sarılıklarına nazaran daha yüksek seviyelerde olmaktadır. Bu hususta hazırlanan mukayeseli grafikde bilhassa artışın direkt bilirubin seviyesinde olduğu açıkça görülmektedir. Akut infeksiöz hastalıklarda hafif yükselmeler normal hudutlar içinde olmaktadır. Başlangıçta olan bu hafif yükselmeler hastalık seyri esnasında yükselmekte ve hastalık şifaya giderse tekrar eski seviyesine düşmekte ve nihayet normal hudutlar içine girmektedir. Sirczda bilirubinemi seviyesi normal hudutlar içinde kalmıştır. Kronik hepatitlerde ise çok kere bariz yükselmeler bulunmamaktadır. Yükselme akut hepatite nazaran daha az seviyede olmaktadır. Bu grup hastalıklarda da en bariz artış direkt ve indirekt bilirubinemi seviyesinde birlikde olmaktadır.

NETİCE VE ÖZET

Bu çalışmamızda klinik bakımdan normal olanlarla karaciğer hastalıklarının (karaciğer Ca., Pankreasbaşı Ca., taşla tıkanma, kolangit taşlı ve taşsız kolelstit, intrahepatik kolestaz, kolangiölit, kronik hepatit, siroz ve infektios hepatit) araştırılması yapıldı. Bilirubinemi dozajı ile yapılan bu çalışmada normal şahıslarla bu hastalıklara musab şahısların aç karna alınan kan serumlarında her üç cins bilirubin miktarları ölçüldü. Neticede bilirubinemi dozajı ile gerek tıkanma sarılıklarında ve gerekse hepatosellüler hastalıklarda bir çok klinik bulgular elde edilebileceği anlaşıldı. Bu bulguları şöylece özetleyebiliriz :

1 — Bilirubinemi belli başlı karaciğer hastalıklarında klinik bakımdan bize rehber olabilecek çok kıymetli bulgular vermektedir. Tıkanma sarılıkları gurubu hastalıklarda ve bilhassa habasete bağlı tıkanmalarda artış devamlı ve yüksek seviyede olmaktadır.

2 — Tıkanma sarılıkları gurubu hastalıklarda artış başlangıçta normal hudutlar içinde kalmakta fakat hastalık devamı müddetince normalin total bilirubinde 12,9 misli Direkt bilirubinde 26 misli ve indirekt bilirubinde 6,4 misli kadar (ortalama) artmaktadır,

3 — Hepatosellüler hastalıklarda bu artış tıkanmaya nazaran daha bariz görülmekte ve bilhassa en yüksek artış değerleri infektios hepatitte görülmektedir. Ayrıca normale göre bu grup hastalıklarda artış total bilirubinde 10.13 direkt bilirubinde 51, indirekt bilirubinde 4 misli olmaktadır.

4 — Siroz vak'alarında önemli bir artışın olmadığı görülmüştür. Bu hususta alkalin fosfatada yükselme ve bilirubinemide artış görülmemesi bize çok kere siroz'u düşündürmelidir.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

A Comparative study of S. Bilirubin test results in hepatocellular diseases and hepatitis cases

This research covers our studies conducted on clinically normal people as compared to those infected with hepatocellular diseases (Liver carcinosis, obstruction icterus, cholangiolitis, cholelithiasis, intrahepatic cholestas, chronic hepatitis, cirrhosis and infectious he-

patitis). The three types of bilirubin were separately measured in blood serums taken from both normal people and from people infected with these diseases.

Thus the study is mainly based on S. bilirubin dosage. The results showed that many clinical symptoms could be deduced from S. bilirubin dosage both obstruction icterus and other hepatocellular diseases. These symptoms can be summarized as follows :

1 — S. Bilirubin provides us with very valuable clinical symptoms for most hepatocellular diseases. The increase is observed to be continuous and at a rather high level in obstruction icterus cases, especially in the malignant kind.

2 — The increase at the beginning of obstruction icterus cases is within normal limits. However later on the total bilirubin becomes 12,9 times as great as the normal amount, direct bilirubin 26 times as great, and indirect bilirubin 6,4 times as great as the normal amounts.

3 — This increase is more obvious in hepatocellular diseases than in obstruction case; and most significant increase is observed in infectious hepatitis. For this group of diseases, the increases in total, direct and indirect bilirubins are 10, 13; 51 and 4 times as great as the normal values respectively.

4 — No significant increase was observed in cirrhosis and this fact leads us to conclude on cirrhosis in cases where there is an increase in alkaline phosphatase and not in serum bilirubin.

L I T E R A T Ü R

- 1 — Yenson, M. 1968. İnsan Genel Biokimyası Ders Kitabı (Adnan Kitabevi, İstanbul.)
- 2 — Scherlock, Sh. 1964. New Aspects in the patho - physiology of Joundice. Triangle VI, 4.
- 3 — The Colorimetric determination of Leucine Amino Peptidase (L.A.P). Sigma Technical Bulletin 250.
- 4 — C.H. Boehringer Sohn, Gmb. 1966. H. Mannheim. Biochemische Abteilung. 3. Auflage.

- 5 — Özkaraoğlu, S., Akgehirli, M. 1970. Hepatosellüler hastalıklarda tıkanma sarılıklarının ayırıcı teşhîslerinde Serum 5'Nükleotidaz fermentinin aktivitesinin önemi üzerinde bir çalışma. Türk Hij. Tec. Biyol. Derg., 2, 85-100.
- 6 — Atasagungil, M. 1962, Klinik Laboratuvar ve Araştırma Metotları (Güzel İstanbul Matbaası, Ankara.)
- 7 — Malloy, H.T and Evelyn. K.A. J. Biol. Chem. 1937, 11, 481.
- 8 — İstatistik 131 Metotları Kurs Notları 1968, Hacettepe Tıp Fakültesi İstatistik Enst.

RHAGOLETIS CERASI LARVALARINA AİT BİR AKSİDANTEL MYIASIS VAK'ASI ÜZERİNE

Dr. Fahmet YALÇINKAYA

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü
Parazitoloji Lâboratuvarı

Miyaz (myiasis) insan ve hayvanların doku veya organlarının dipter larvaları tarafından istilâsını bildiren bir terimdir. Rhagoletis cerasi L., Diptera takımının Trypetidae familyasına bağlı bir sinektir. Türkçe adı Kiraz sineği olup larvaları kirazları kurtlandırır ve kirazda beslenir yani saprofajdırlar. Yurdumuzun Marmara, Karadeniz, Ege ve Trakya bölgelerinde bulunur ve bu bölgedeki kirazlara zarar verir. Türkiye'den başka Bulgaristan, İtalya, Norveç, İsveç, Almanya, İsviçre, Avusturya, Fransa, İspanya, Portekiz, Danimarka, Kanada ve Amerikada da zararlı olduğu tesbit edilmiştir (1).

Kiraz ürününün değerini düşürerek ekonomik zararlara yol açan bir parazittir. Ancak ekonomik yönü hekimliği ilgilendirmemekle beraber sineğin larvalarına bir çocuğun gaitasında rastlamamız, bizi bu konuya yöneltti.

H. E. adında 4 yaşında bir erkek çocuğun gaitası ile çıkan larvalar annesi tarafından tetkik edilmek üzere lâboratuvarımıza getirildi. Muayenede bunun sinek larvası olduğunu tesbit etmemiz, bize bir myiasis vak'ası karşısında bulunduğumuzu düşündürdü. Larvalar pek çok sayıda idi. Teşhis edilmek üzere bir kaç tanesi British museum'a

Preparatlardan fotoğrafların çekimini yapan rahmetli meslektaşım değerli Dr. Demir Erel'i burada saygı ile anarım.

gönderildi. Gelen cevaptan bunların Rhagoletis cerasi larvaları olduğu ortaya çıktı.

Anlaşılmıyorki aslında saprofaj olan bu larvalar yenen kirazların yutulması ile sindirim borusuna gelmiş ve sindirim sisteminin öldürücü etkisine karşı koyarak dışkı ile atılmıştır. Belki kısa bir süre barsağa yerleşmiş ve saprofajlıktan oksidantel parazitliğe geçmiştir. Oksidantel miyazda bulaşma rastlantıya bağlıdır.

Adı geçen larvalar spesifik myiasis intestinalis yapmamakla beraber, oksidantel olarak bulunabileceğini hatırlatmak ve yarı - spesifik veya spesifik miyaz yapan larvalarla karıştırmamak bakımından neşretmeyi uygun bulduk. Bu münasebetle parazit hakkında bilgi vermenin uygun olacağı kanısındayız.

Erkek sineğin boyu 3,5 - 4 mm., dişininki 4 - 5 mm. dir. Her iki cinsten siyah renktedir. Baş oldukça geniştir. Ön kısım parlak sarı, arkası ise esmerimsidir. Antenler parlak sarı renkte ve uç kısmı tüylüdür. Gözleri büyük ve mavi - yeşil renktedir. Thorax üzerinde abdomene yakın yerde üçgen şeklinde parlak sarı bir leke bulunur. Kanatları şeffaf olup enlilemesine üç tane siyah şeritle süslenmiştir. Şeritlerden birincisi apical kenar boyunca uzanır. İkincisi orta kısımdadır. Üçüncüsü ise kanadın kaide kısmına yakındır. Birinci ile ikinci bantlar arasında küçük esmer bir leke bulunur. Ayaklar siyah renkte olup uçları (tibia ve tarsuslar) kahve rengidir. Abdomen erkekte yuvarlak olup, dişide belden sonra çok genişleyip sona doğru sivrilmiştir. Karnın en son halkasında da yumurta koyma borusu yahut yumurta iğnesi denen kısım vardır. Bu sineğin yumurtaları iğ şeklinde ve beyazdır. Bir ucu yuvarlakça diğer ucu sivridir.

Elimizdeki larvaların arka segmentinden yaptığımız preparatın fotoğrafı. (Resim 1)., Larvanın ön ucundan yaptığımız preparatın fotoğrafı. (Resim 2).

Sineğin larvaları 5. mm. boyunda, yuvarlak, beyazımsı krem renginde ve ayaksızdır. Ön tarafı ince olup arkaya doğru genişler. Baştaki küçük, sivri halkadan başka vücutta oniki halka daha vardır.



RESİM 1.



RESİM 2.

Kurtlu kirazda karşınıza çıkan işte bu larvadır. Sineğin gelişmesinde dört devre vardır. Ergin, yumurta, larva ve pupa (1, 2, 4, 7).

Kışı toprak içinde pupa olarak geçiren kiraz sineği, hava şartlarına göre Nisanın ikinci yarısından sonra veya mayısta erginleşerek topraktan çıkar. Topraktan çıkan sinekler 5 - 10 saat içinde normal şekillerini ve 1 - 2 saat sonra da toprak ve otlardaki su ile ilk besinini aldıktan sonra uçar ve en az üç gün sonra çiftleşirler. Çiftleşen sinek yumurtalarının olgunlaşması için bitkinin şekerli sekresyonu ile beslenir. İlk yumurtalar uçmadan 10 - 15 gün sonra çıkarlar. Her dişi sıcakta 50 - 100 yumurta yumurtlar ve dişiler yumurtalarını yumurta borusu ile delerek henüz pembeleşmeye başlamış kirazlara bırakırlar. Yumurtalar genel olarak teker teker meyva sapına yakın olarak konur. Fakat bazı meyvalara 2 - 3 yumurta bıraktığı olur.

Sinekler güneşli havalarda faaldirler. Kapalı havalarda çoğunlukla yaprağın altında bulunurlar. Erkekler 23, dişiler 30 gün yaşar. Çevre şartlarına göre 6 - 12 günde yumurtadan larvalar çıkar ve kirazın etli kısmına doğru gider. Larvalar olgunlaşmış meyvalarda gelişmezler ve kirazın çekirdeğe yakın kısmında beslenirler. Bir mey-

vada larvanın bulunuşu dışardan fark edilebilir. Kurtlu meyva üzerinde 1 mm. lik bir yarık görülebilir. Yine kurtlu meyvalarda meyva eti gevşek olur ve epidermis sür'atle kızarır.

Larvalar 4 - 6 mm. uzunluğa gelip olgunlaşınca meyvanın epidermisini deler ve kendini toprağa atar. Toprağın 1 - 4 cm. kadar derinliğine inerek orada kışı geçirmek üzere pupa şekline dönüşür. Ve ilkbahara kadar böylece kalır. Sineğin pupaları kirli sarı renkte ve fıçı şeklinde olup 12 halkası vardır. Baharda fıçı şeklinde olan bu pupaların diğ tarafı bir kapak gibi açılarak sinek pupa kabuğundan çıkar ve böylece kiraz sineği yılda bir döl vererek hayatını tamamlamış olur. Bazı memleketlerde iklime göre bir kısım pupalar 2 hatta 3 defa kışlayabilirler (7).

1962 - 63 yılı kışında İsviçre'de sineğin ortaya çıkma zamanının önceden tesbiti üzerinde yapılan lâboratuvar testleri göstermişitirki (3); baharda 5°C (41°F) üzerinde, 10°C (150° F) altındaki günlük sıcaklık derecelerinin toplamının 430°C (774°F) olması gerekir. Bu değer 29 Mayıs'ta toprağın 5 cm. derinliğinde elde edilmiştir. Toprak ısı ergin sineğin ortaya çıkması zamanının önceden tesbiti için rehber olarak kullanılabilir.

Kiraz sineği ile savaşmak ve kirazları kurtlanmaktan kurtarmak bugün çözümlenmiş bir konudur. Savaş kimyasal yolla ve kültürel tedbirler olarak yapılır. (4).

Kültürel tedbirler : Kiraz bahçeleri kurulumda dayanıklı ve erkenci çeşitleri üzerinde öncelikle durulmalı ve kurtlu meyvalar 40 cm. derinliğinde açılacak çukurlara gömülmelidir.

Kimyasal savaş : Erginlere ve pupa olmak üzere toprağa düşüğü zaman larvalarına karşı yapılmalıdır. İlâçlama tarihinin tesbiti için Klensel şişelerinden faydalanılır. Bu şişelere uygun çekici maddeler konarak, ağaçların belirli yerlerine asılırlar.

Kiraz sineğinin kiraza yumurta koymasına fırsat vermemek için en doğru yol, topraktan çıkan sineğin yumurtlayacak hale gelmeden öldürülmesidir. (1). Bahçe ilâçlamada en önemli iş ilâçlama zamanını tayin etmektir. (1). Zamanından önce ilâçlama yapılırsa ilâcın tesiri kalmak ve sinek ilâçtan zarar görmeden yumurtlayabilir. Yumurtladıktan sonra ilâc atıp öldürmek hiç bir fayda vermez, çünkü artık kiraz kurtlanmıştır. (1). Bahçe sahipleri savaş zamanını ziraat teşkilâtından öğrenebilirler. Bu teşkilât. sineğin uçuşu-

nun kültür kafeslerinde elde bulundurdukları pupalarla tesbit eder. Kiraz ağaçlarının ilaçlanmasına ilk sinek uçuşunun tesbit edildiği hafta içinde başlanır. 6 günden fazla gecikmemelidir. Birinci ilaçlamadan 10 gün sonra ikincisi yapılmalıdır. İlaç ağacın bütün dal, yaprak ve meyvalarını ıslatacak şekilde sis halinde püskürtmek zorunludur .(1).

Sineğin uçuşunu tesbit etmek için kullanılan tuzaklara iyi bir cezbedici kenması tavsiye edilmektedir. (2).

Sineğin kimyasal savaşında % 50 nisbetinde (yarı yarıya) DDT bulunan ilaçlar kullanılmaktadır (1, 4). Tcz halinde olan bu ilaç kullanılacağı zaman sulandırılır. Sulandırma nisbeti, dolu 5 gaz tenekesi (100 kg) su için 200 gr. % 50 DDT dir. (1). Hazırlanan ilaç pülverizatöre doldurularak ağaca püskrütülür. İlaçın hazırlanışında ve tulumcaya dolduruluşunda ilacın dibe çökmesine mani olmak için karıştırılması gerekir.

Eugün piyasada % 50 DDT ihtiva eden ziraat ilaçları çeşitli ticarî isimlerle satılmaktadır.

Bu savaşta sineğin uçuşu herhangi bir sebeple tesbit edilemezse pratik olarak kirazın uçları pembeleşmeye başladığı zaman ilaçlama yapılmalıdır.

Kimyasal savaşta DDT den başka organik fosforlu preparatlar da kullanılabilir. Bunlardan parathion ve diazinon iyi sonuçlar vermiştir. Fakat parathion insanlar için çok zehirli olduğundan kullanma esnasında çok dikkatli olmalıdır. Parathion için 100 litreye 20-25 gr. etkili madde, diazinon için ise 100 litreye 30 gr. etkili madde olarak hesaplanır. (4).

Zehirlenme tehlikesine karşı DDT ile ilaçlamada meyva hasadından 15 gün önce ilaçlamaya son verilmelidir. İlaçlanmış meyvaların yıkanarak yenmesi sağlık yönünden zorunludur.

R. cerasi'nin kontrolü için kirazlara uygulanan DDT'nin kirazlarda meydana getirdiği artıkları tesbiti için testler yapılmıştır. (5). Yağmur ve günlük ortalama sıcaklık derecelerinin, artıkların telef olmasındaki katkısı çok az olmuştur. Fakat güneş ışığı bu işi hızlandırmıştır.

Sineğin yok edilmesi için Berlin'de 1962 yılında aerosol ve aeri al olarak tatbik edilen DDT ile tam bir kontrol sağlanmıştır (8).

Aerosol olarak 16,5 fit uzaklıktan yapılan uygulamada 30 gün sonra kolormetrik metodla yapılan DDT tayininde 2, 3 p.p.m bulunmuş. Aerial olarak 59 fitten yapılan uygulamada ise 0,5 p.p.m rezidü tesbit edilmiştir. (8).

Polonyadaki araştırmalar göstermiştir ki, ekolojik yönden R. cerasi, sterile - male tekniği ile kontrol ve eradikasyon için iyi bir örnektir. (8).

1961 - 1964 yıllarında İsveç'te yapılan araştırmalar göstermiştir ki (9), 1961 de bir bölgedeki salgın oranı % 20 - 70 iken 1962 - 64 de bu oran sifıra inmiştir.

Görülüyorki örgütlenerek yapılan kimyasal kontrol salgını azaltarak yok edebilir.

Ö Z E T

Rhagoletis cerasi larvalarına ait bir aksidental myiasis vak'ası üzerine

Vak'amız H. E. adında 4 yaşında bir erkek çocuktur. Gaita ile çıkan larvalar çocuğun annesi tarafından tetkik edilmek üzere laboratuvarımıza getirildi. Bir sinek larvası olduğu anlaşılınca teşhis edilmek için British museum'a gönderildi. Gelen cevaptan bunların Rhagoletis cerasi larvaları olduğu ortaya çıktı.

Aslında saprofaj olan bu larvalar yenen kirazların yutulması ile sindirim borusuna gelmiş ve dışkı ile atılmıştır. Böylece saprofajktan aksidental parazitliğe geçmiştir.

R É S U M É

Sur un cas de myiase accidentel dû aux larves de Rhagoletis cerasi

Notre cas est un garçon âgé de quatre ans. La mère du garçon nous a apporté des larves éliminés par des selles.

Après avoir examiné ces larves dans nos laboratoire nous les avons envoyé à «British museum» pour la confirmation du diagnose.

La réponse reçue a confirmé notre diagnostic des larves de *R. cerasi*.

Normalement ces sont des larves d'insectes saprophages, mais s'ils sont ingérés par les personnes en mangeant des cerises, ils deviennent des parasites accidentels.

L I T E R A T U R

- 1 -- Akuğur, M., 1956, Kiraz Sineği (*Rhagoletis cerasi* L.). Sakarya Ziraat Mücadele Enstitüsü Halk Broşürleri No. 1.
- 2 -- Balachowsky, H., Mesnil, L., 1935, Les insectes nuisibles aux plantes cultivées. Paris.
- 3 -- Boller, E., 1963, Auftreten der Kirschenfliege (*Rhagoletis cerasi* L.) und prognose mittels bodentemperaturen im jahre (The occurrence of *R. cerasi* and prognosis from soil temperatures in the year 1963.). Schweiz Z. obst. weinb. 73 pp. 53 - 58, 4 figs. 3 refs. Wädenswil. 1964.
- 4 -- Bonneimaison, L., 1962, Les ennemis animaux des plantes cultivées et des forêts. Vol. III. p. 66. La société d'édition et de publicité agricoles, Industrielles et commerciales, 42. Rue du Louvre Paris. 1 er.
- 5 -- Cwiertniewska, E., Nikonorow, M., Koslinska, M., Leski, R. 1962, Badanie pozostalosci DDT na owocach czereśni opryskiwanych przy zastosowaniu trzesniowce (*Rhagoletis cerasi* L.). (A study of DDT residues in cherries after spraying for the control of *R. cerasi*). Roczn. Nauk roln. 86 (A) pt. 3 pp. 533 - 547, 2 figs. 14 refs. Warsaw. 1962.
- 6 -- Doyle, E. ed, 1969, Insect ecology and the sterile - male technique. Proceedings of a panel on insect ecology as related to control of noxious insects by the sterile - male technique organized by the joint FAO / IAEA division of atomic energy in food and agriculture and held in Vienna. 7 - 11 August 1967. (6 +) 102 pp. illus. refs. Vienna. Int. atomic energy ag. price £ 1 13 s. 4 d. or S 4.
- 7 -- Faes, H., Staehelin, M., Bovey, P. 1947, La défense des plantes cultivées. s. 286. Librairie Payot.
- 8 -- Hahn, E., & Heinisch, E., 1963, DDT - Rückstände an kirschen nach behandlungen gegen die kirschfruchtfliege mit verschiedenen präparaten im nebelverfahren und vom flugzeug aus. (DDT - residues in cherries after treatments against the cherry fruit fly with different preparations in aerosol and aerial applications). Nachr. Bl. dtsch. Pflanzdienst (N.F.) 17 pt. 3 pp. 45 - 48 3 refs. Berlin.
- 9 -- Von Rosen, H., 1935, Beobachtungen über die kirschfruchtfliege *Rhagoletis cerasi* L. in Schweden (Dipt. Trypetidae). [Observations on *R. cerasi* in Sweden]. Meddn. St. Växtsk. Aust. 13 no. 102 pp. 149 - 167.

TPRKIYEDE İZOLE EDİLEN MYCOPLASMA CAPRI SUSLARININ YAŞAMA MÜDDETLERİ VE KOLONİ VARYASYONU ÜZERİNE ARAŞTIRMA

Mes'adet DOĞUER

Etilik Veteriner Kontrol ve Araştırma
Enstitüsünde Laboratuvar Şefi

Bulaşıcı Keçi Ciğerağrısı etkeninin bakteri veya bir virus olmayıp PPL organizmlerinden ileri geldiği ilk defa 1951 yılında Longley'in araştırmasıyla aydınlanmış çok defa anzootik karakterde salgınlara sebep olan bu hastalığın âmili Türkiyede de ilk defa 1952 yılında Durusan ve arkadaşları tarafından, hasta keçilerin akciğerlerinden ve diğer muhtelif organlarından izole ve kültüve edilmiştir (3). Amilin ilk izolasyonunu müteakip Durusan ve Doğuer (4)'in bildirdikleri metod kullanılarak diğer araştırmacılar tarafından da muhtelif materyallerden PPL organizmleri ayrılmıştır. Bundan başka çeşitli vilâyet ve kazaladan müessesemize fermollü nesîç aşısı materyali olarak gönderilen enfekte keçi akciğerlerinden 45 adet PPLO suşu ayırmış bulunuyoruz. Bu suşlardan sun'î besi yerlerinde idamesi mümkün olanların bir kısmı, ilk defa 1954 yılında liyoflize edilerek ampuller + 4 C. da bugüne kadar saklanmıştır. Her yıl yapılan kontrollerinde bunların canlılıklarını muhafaza ettikleri tesbit edilmiştir. Yazda araştırmadan elde edilen sonuçdan ve ilgili literatürden bahsedilmiştir.

Türkiyede 1952 yılında PPL organizmlerinin üretilmesinden sonra bu grup mikroplara karşı ilgi artmış koyunlardan, kuzulardan, kanatlılardan, insanlardan ayrılmış ve L formları üzerinde muhtelif araştırmalar yapılmıştır. Gürtürk (5). M. M. Var. Capri suşunun eksi 20 C derecede bir seneden fazla virulensini muhafaza ettiğini, Ünlü (7) soğüğün PPLO suşlarına tesiri olmadığını, dipfrizde patolojik materyalin bir sene muhafaza edildiğini, kurumuş kültürlerin iki ay canlı kaldığını, Aktan (1) liyoflize edilerek karanlıkta, oda derecesin-

de saklanan 94 adet muhtelif suşları 12 yıl sonra kültürleri yapılarak canlı kalan germ adedini yüzde olarak nisbetini tâyin ettiğini, 94 bakteriden 20'sinin yüzde yüz, 53 bakterinin % 90, 18 bakterinin % 80 ve 3 bakterinin ise % 70 oranında canlı kaldığını, bundan başka 5 adet Clostridium ve 5 adet Mycoplasma kültürünün de sadece üreme kontrollarının yapıldığını, 1955 yılında lyoflize edilen bu suşların 1967 yılında yani 12 sene sonra canlılıklarını muhafaza ettiklerini, Beşe (2) 10 adet Mycoplasma capri suşunun çeşitli çevre şartları altında yaşama kabiliyetlerini kalitatif olarak araştırdığını, M. capri'nin oda derecesinde 4 ay, 37 C da 7 ay, +4 C. da 5 ay ve eksi 20 C. da üç sene canlı kaldığını, deneysel olarak enfekte edilen iki baş keçiye ait — 20 C' da muhafaza edilen akciğerlerde M. capri 2 sene canlı kaldığını, Dondurma - kurutma metodu ile lyoflize edilen ve +4 C. da muhafaza edilen 5 adet M. capri suşunun 5 sene canlı kaldığını, M. Doğuer'den 1958 yılında alınan, 1954 yılında lyoflize edilmiş olan bir M. capri suşunun ise 1968 yılında yapılan kontrolunda canlı bulunduğunu yani 14 yıl yaşadığını, bu suşun Ankara keçisi için infektevitesini de muhafaza ettiğini 1 cc. buyyon kültürü ile subcutan olarak inokule edilen bir baş Ankara keçisinin 7 günde öldüğünü bildirmiştir.

PPLO kolonilerinin varyasyonu üzerinde bizde az araştırma mevcuttur. İşildar ve Yalçın (6), Yalçın (8) bu konuda çalışmışlar, Gama, Alfa, Beta ve Dev koloniler olarak bunları vasıflandırmışlar, bu kolonilerin ayrıca alt tiplerinin de olduğunu bildirmişlerdir. Bu yazıda ayrıca lyoflize olarak muhafaza etmekte olduğumuz PPLO suşlarında müşahade edilen koloni varyasyonundan da kısaca bahsedilmiş ve özellikleri mikrofotografi ile de tesbit edilmiştir. Durusan ve Doğuer (4) kuzuların akciğerlerinden izole ettikleri PPLO suşlarının katı besi yerlerindeki kolonilerini tetkik ettiklerinde, dört günlük inkubasyondan sonra en büyük koloninin kutrunun 270 mikronu geçmediğini renklerinin grimsi - beyaz olduğunu ortalarında daha koyu ve kabarık düğme gibi bir kısmın bulunduğunu, bu kısmın jelozun sathına gömülü olduğunu, öze ile koloni bozulduğu zaman dahi izin nokta halinde gözüktüğünü, bu tip kolonilerin PPLO' lar için karakteristik ve hatta bir mikroorganizmin PPLO sınıfına sokulabilmesi için gerekli vasıfların belki en mühimmi olduğunu, Ünlü (7) PPI orginazmlerinin kolonilerinin kenarlarının muntazam, üzerleri pürüzsüz, hafif mat, kubbemsi, merkezinde ekseriya düğmecek halinde bir kabartıyı havi olduklarını, kolonilerin umumiyet-

ie şekil bakımından bir yeknesaklık göstermekte iseler de bazen şekil ve cesamet farkları gösterdiklerini bildirmişlerdir.

M A T E R Y A L ve M E T O D

PPLO suşlarının izolasyonu : Müessesemizde enfekte keçi akciğerleriyle yapılan keçi ciğerağrıcı formollü nesîç aşısının istihsalı maksadiyle memleketin muhtelif mntıklarından gönderilen, müessesenin tecrübe sürüsünde veya köy sürülerindeki salgınlarda ölüp teşhis için yollanan akciğerlerin henüz iltihaplanmamış ve hepatize olmamış sadece konjestione kısımlarından alınan parçalar materyal olarak kullanılmıştır. Bunlar ufak parçalara bölündükten sonra steril kumla havanda ezilip emilziyonu hazırlanır, âdi filtre kâğıdından süzülür, 1 ml. miktarına onbin ünite penisilin ve 100 mg. streptomisin ilâve edildikten sonra oda derecesinde 20 dakika bekletilip % 10 inaktif beygir serumu ihtiva eden buyyonlara ekilip 37 C. da üç gün bırakılır. Üçüncü günün hitamında ancak tüplerde hafif bir opelesans başlar, 4. gün tüplerde ne zar nede depo teşekkül etmeden mütecanis bir bulanıklık husule gelir, alkolle tesbit edilen lâmlarda hiç bir mikrop görülmez, Gram boyası ile boyanmışsa saha tamamen pembe renkli, amorf bir ağ manzarasındadır. Bu metod kullanılarak salgınlarda ölmüş olan keçi akciğerlerinden 45, pneumoniden ölen kuzu akciğerlerinden 14 PPLO suşu ayrılmıştır.

Suşların muhafazası : İlk izolasyonu müteakip yapılan pasajlarda üreme daha erken başlamaktadır. Yukarda bildirilmiş olan usulle elde edilen suşlardan bir kısmının, vasatın sür'atle kalevileşmesine rağmen, sun'i besi yerlerinde idamesi mümkün olmuşsa da büyük bir kısmı 7 - 10 uncu pasajdan sonra üretilememiş, kaybedilmiştir. İdamesi mümkün olanlardan 12 suş 1954 ve 1957 yıllarında iki parti halinde lyoflize edilmiştir.

Kurutma tekniği : PPLO suşlarının kontamine olmıyan ve bol üreme görülen 4 günlük buyyon kültürleri, inaktive edilmiş ve Zeiss süzgecinden geçirilmiş tavşan serumu ile % 50 nisbetinde karıştırıldıktan sonra enjektöre takılan uzun iğnelerle iki çeşit ufak ampullere 0.2 - 0.5 ml. miktarında tevzi edilmiş Phosphorus pentoxide (P₂O₅) kullanılarak bir gece aşırı devamlı kurumağa bırakıldıktan sonra ampuller kapatılmıştır. Kullandığımız Centrifugal - freeze - drier'n markası W. Edwards, model LT/M, 5138 147 dir. Ampullerin iyi kapatılıp kapatılmadığı bu âletin özel lâmbası ile karanlıkda kontrol

edilmiş, iyi kapanmıyanlar atılmış diğerleri bugüne kadar +4 C. da 17 yıl muhafaza edilmiş. canlılık kontrolleri zaman zaman yapılmış ve bu arada istiyenlere verilmiştir.

Canlılık kontrolü : Ampuller aseptik şartlarda kırıldıktan sonra kuru madde buyyonla sulandırılıp % 10 inaktif beygir serumunu, yeast ekstrakt ve Thallium acetate'ı havi pH derecesi 7.8 - 8.2 olan buyyonlara ekilir. Üçüncü günden itibaren tortu ve zar husule gelmeden tüplerde mütecanis bir opelesans görülmeğe başlar, katı vasatlara aktarılarak koloni formları tetkik edilir. Patojenite testleri : Kurutulmuş olan bütün suşların virulanlarını da muhafaza edip etmediklerinin kontrolü kabil olamadığından içlerinden Konya orijinli olup evvelce yapılan denemelerde son derece virulan olan 142 No. lu suş'un üç günlük buyyon kültürü zerk materyali olarak kullanılmıştır. Bu suşun ML dozunu tayin için evvelce 10 baş keçi üzerinde denemeler yapılmış, dört günlük buyyon kültürünün 10^{-3} den 10^{-6} e kadar dilisyonları hazırlandıktan sonra keçilerin derileri altına bu mahlüllerden 0.1 ml. miktarında zerkedilmiştir. 10^{-3} lük dilisyona kadarki keçilerin hepsi termik reaksiyon göstererek ölmüşler, 10^{-4} lük dilisyondan verilen iki keçiden birisi 10., diğeri ise 11. ci gün ölmüştür. Bunun üzerindeki sulandırmalardan verilenler agoni halinde kalmışlardır. Mezkûr suş, attenüe PPLO suşu ile hazırladığımız aşı ile formollü, polyvalan aşuların denemelerinde eprüvasyonda devamlı olarak kullanılmıştır. Bu son denemede de bu 142 No.lu suşun onbirinci buyyon pasajının dört günlük kültüründen 1971 yılının Mart ayında 705 No. lu kıl keçisine, enstitünün patoloji laboratuvarı şefi Hamdi Girginle birlikte 2.5 ml. trachea içine, 706 No. lu keçiye ise kültürden deri altı yolu ile 5 ml. verilmiştir.

S O N U Ç

1954 yılında lyoflize edilerek bugüne kadar muhafaza edilebilen crijinleri farklı 9 adet PPLO suşunun 1971 yılı Şubat ayında yapılan son kontrollerinde, 9 suşa ait birer ampul kırılarak bunlardan önce serumlu buyyonlara sonrada katı besi yerlerine yapılan ekimlerde dördüncü gün tam bir üreme müşahade edilmiş ve bu suretle lyoflize bir halde 17 sene muhafaza edilmekte olan bu suşların canlılıklarını korudukları tesbit edilmiştir.

Buyyonlardan Petrilere yapılan ekimlerde, evvelce de müşahade edildiği gibi, tipik kolonilerin takriben yarısının dissosiyasyona

uğradığı görülmüş ve bu durum mikrofotografı ile de tesbit edilmiştir. Bizim müşahadelerimize göre, serumlu - nutrient agarı havi Petriler streoskopik mikroskopda, 45 derecelik oblique ışık altında tetkik edildiğinde PPLO suşlarının tipik kolonilerinin çok ufak, etraflarının pürüzsüz, yuvarlak, renksiz, şeffaf, öze ile dokunulduğunda su gibi dağılıveren, sathları düz ortalarında yüzük taşı gibi daha koyu alveolar görünüşte merkezî bir kısmı ihtiva ettikleri görülür. Bu centrumu havi koloniler her kültürde ekseriyeti teşkil etmektedirler. İki koloninin yan yana gelmesi neticesi bazen çift centrumlu kolonilere de rastlanabilir. Diğerlerinde olduğu gibi kurutulmuş PPLO suşlarının son yapılan kontrollerında da katı besi yerlerinde kolonilerin takriben yarısının dejenere bir görünüşde oldukları, tipik PPLO kolonilerinin yanında atipik kolonilerin de teşekkül ettiği, bunların sathlarının pürüzlü, bazen de hubeybî manzarada olduğu, periferlerinin düzlüğünü kaybettiği, merkezî düğmenin, centrumun bir çok ufak gözlere ayrılmış çok defa da bunların koloninin sathına yayılmış bir vaziyette olduğu, bazılarının ise ortalarının daha kesifleştiği, yer yer kabardığı, etraflarının ise iyice inceldiği, koloniyi bir hâle gibi sardığı, hâlenin kenarlarının ise tırtıklı olduğu, bazen bir Petrinin sathını bu atipik, irili ufaklı kolonilerin baştanbaşa sardığı, keza bazı atipiklerin yüzünde kabarıklık husule gelerek Daughter koloni tiplerinin meydana geldiği görülmüştür.

LİYOFLİZE EDİLEREK MUHAFAZA EDİLEN KEÇİ ORJİNLI PPLO SUŞLARINDA TESBİT EDİLEN KOLONİAL VARYASYON

Mikrofotografılar 62871 No.lu Carl ZEISS marka fotomikroskop ile çekilmiştir.

Objektiv : 2.5

Oküller : 3.2

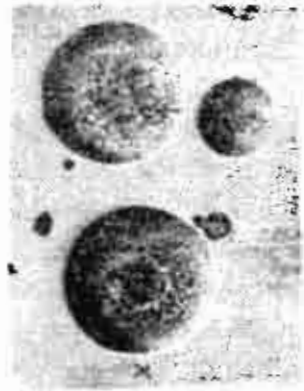
Optovar : 1.25

Agrandisörde büyütme : 3.5 mislidir.



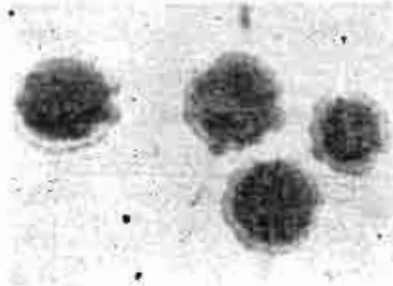
RESİM 1.

Serumlu - agarda 5 günde meydana gelen tipik ve atipik PPLO kolonileri bir arada.



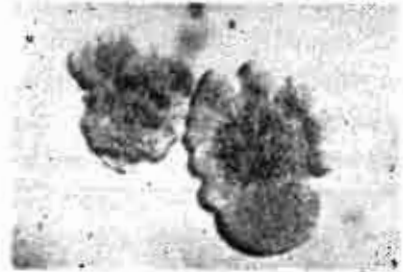
RESİM 2.

Tipik PPLO kolonileri. X işaretli centrumu havlidir.



RESİM 3.

Etrafları hâleli atipikler. Bunlara ilk izolasyonu müteakip yapılan pasajlarda da rastlanmaktadır. Kültür 7 günlüktür.



RESİM 4

Bir çok merkezli centrumu havli atipikler. Bunlara da hem sub - kültürlerde, aynı zamanda lyofilize suşlardan yapılan ekinlerde de rastlanmıştır. Kültür 7 günlüktür.

Yaşama kontrolleri yapılmış olan lyofilize suşların 9'unun da patogeneite kontrollerinin yapılmasına imkân olmadığından, evvelce kuvvetli virulan olarak bilinen Konya orijinli, 142 No. lu suş'un aradan geçen 17 yıl esnasında virüsiyetini de muhafaza edip etmediğinin kontrolü maksadiyle teste tâbi tutulmuş ve buyyon kültüründen iki kıl geçisine zerkler yapılmış, her ikisinde de ikinci günden itibaren yüksek termik reaksiyon tesbit edilmiş, 706 No. lu keçi, zerki müteakip 15. inci günü sabahı ölmüş, Patolog H. Girgin tarafından

otopsisi yapılarak âfat tesbit edilmiş, akciğerin konjestiyone kısımlarından PPL Organizmleri izole ve kültüve edilmiştir. Diğer hasta keçi ise, müessesenin keçi sürüsünün bulaşmasına meydan vermemek için agoni halindeyken itlâf edilmiştir.

TARTIŞMA

Aktan (1) PPLO suşlarının 12 yıl, Beşe (2) 14 yıl yaşadıklarını bildirmişlerdir. Bizim yaptığımız bu son araştırma ise, bu iki çalışmanın devamından ibarettir. Lyoflize bir halde muhafaza etmekte olduğumuz PPLO suşlarının 17 yıl canlılıklarını korudukları tesbit edilmiştir. Memleketimizde izole edilmiş olan keçi orijinli PPLO suşlarının yaşama ve patojenite kontrollerine daha uzun yıllar yetecek kadar elimizde 105 adet ampul mevcuttur bu suretle araştırmalara devam edilmesi mümkün olabilecektir.

Beşe (2) M. capri lyoflize suşunun 14 yıl canlılığını muhafaza ettiği gibi, bu suşun Ankara keçisi için de infektivitesini muhafaza ettiğini, 1 cc. buyyon kültürü ile subcutan olarak inokule edilen bir baş keçinin 7 günde öldüğünü bildirmiştir. Biz de bu denemede 142 No. lu lyoflize suşun 17 yıl kuru bir halde kalmasına rağmen keçiler için patojenitesini muhafaza ettiğini tesbit ve teyid etmiş bulunuyoruz. Bu araştırmalar PPLO suşlarının pasajlara lüzum görülmeden lyoflize bir halde muhafaza edilebileceklerini bildirdiği gibi aynı zamanda bu suşlarla hazırlanacak canlı aşuların da uzun yıllar stok edilebileceğini göstermektedir.

Serbest yaşayan en küçük canlılardan olan, yarısı jelozun içine nüfuz etmiş, centrumlu, kendi nev'ine has tipik koloniler veren, gışaları sert olmadığından pleomorfizm gösteren, belirli bir şekle, bir mikrop formuna sahip olmıyan âdi boyama metodlarıyla görülemeyen, bakteriler gibi sun'i besi yerlerinde üretilebildikleri halde viruslar gibi ultra filtreleri geçen bu gurup mikroorganizmlerin tetkike muhtaç daha birçok cepheleri mevcuttur. Bundan başka ilk izolasyonlarda, müteakip pasajlarda ve lyoflizasyondan sonraki ekimlerde müşahade ettiğimiz koloni dissosiyasyonuna sebep olan iç ve dış faktörlerin tetkikine bilhassa PPL organizmleriyle yapılacak aşı ve antijen istihsalinde ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz. PPLO kültürlerinde görülen bu kolonial değişikliğin teşhis lâboratuvarları bakımından da önemi olduğundan bakteriyel genetik yönünden yapılacak çalışmalardan ve Keçi ciğerağrisına karşı hazırladığımız attentie monovo-

lan aşu ile, formollü polyvakan aşuların istihalleri esnasında, bu bakımlardan karşılaştığımız güçlüklerden ayrı bir yazıda bahsedilecektir.

Ö Z E T

1 — Türkiyede keçiler arasında seyretmekte olan Salgın Keçi Ciğerağrısı hastalığında (Pleuropneumonia Contagiosa Caprae) enfekte akciğerlerden izole edilmiş olan 45 suşdan idamesi mümkün olan 14 suş, Dondurma - kurutma metodu ile 1954 ve 1957 yıllarında iki parti halinde liyoflize edilerek + 4 C. da bugüne kadar muhafaza edilmiş, her yıl yaşama kontrolleri yapılmıştır. Bu suşlardan hâlen elimizde bulunan orijini farklı 9 lyoflize suş'un 1971 yılında yapılan scn kontrollerinde sun'î besi yerlerinde üredikleri, bu suretle 17 yıl canlı kaldıkları tesbit edilmiştir.

2 — Lyoflize suşlardan yapılan ilk ekimlerde, katı besi yerlerinde, ilk izolasyonlarda olduğu gibi kolonial varyasyon müşahade edilmiş ve mikrofotografi ile tesbit edilen özellikler, 1, 2, 3, 4 numaralı resimlerde gösterilmiştir.

3 — Artı 4 C. derecede 17 yıldanberi muhafaza edilmekte olan ampullerden ekilen Serumlu - buyyonlardaki dört günlük kültürlerden iki keçiye zerkedilmiş, keçilerden biri tipik âfat göstererek ölmüş, diğeri ise agoni halindeyken itlâf edilmiştir. Ölen keçinin akciğerinden, yazıda bildirilen metoda göre PPLO suşu tekrar izole ve kültüve edilmiştir. Neticede PLO suşlarının 17 yıl patojenitelerini de muhafaza ettikleri tesbit edilmiştir.

S U M M A R Y

STUDIES ON VIABILITY OF THE FREEZ — DRIED CAUSATIVE AGENT (PPLO) OF THE PLEURO — PNEUMONIA CONTAGIOSA CAPRAE RECOVERED FROM THE LUNGS OF THE NATURAL CASES

1 — MYCOPLASMA CAPRI strains recovered from the natural of the Contagious pleuropneumonia of goats which is wide spread in Turkey, were freeze-dried and kept at the + 4 C. since 1954. These lyophilized strains of PPLO have been tested for their viability each year up - to - date and found to be alive.

Samples from these strains were cultured again in serum - broth media for their viability and found to remain still alive for 17 years.

2 — In the first cultures of the solid media some colonial variations were observed. The colonial variation are seen on page 114

3 — The culture grown in serum - broth media for four days were inoculated in goats subcutaneously and still found to be pathogenic. The goats died.

LİTERATÜR

- 1 — Aktan, M., 1968, Liyoflize edilen kültürlerin 12 yıl sonra canlı kalan bakterileri sayılarının yüzde nisbetleri üzerinde araştırma. Türk Hij. Tec. Biyo. Derg. 3, 273 - 282
- 2 — Beşe, M., 1968, Mycoplasma caprinin yaşama kabiliyeti üzerinde araştırmalar, Ankara Ün. Vet. Fak. Derg. 15, 3 - 4, 324 - 331
- 3 — Durusan, A., Atillâ, C., Doğuer, M., 1952, Keçilerin salgın ciğer ağrısı (Pleuropneumonia contagiosa caprae) etiolojisi üzerinde çalışmalar. Türk Vet. Hek. Derg. 22, 64 - 65, 3 - 9
- 4 — Durusan, R., Doğuer, M., 1955, Türkiye'de kuzuların akciğerinden izole edilen pleuropneumonia grubuna dahil organizmler. Türk Vet. Hek. Dern. Derg. 25, 104 - 105, 2217 - 2230
- 5 — Gürtürk, S., 1959, Keçi ciğer ağrısı üzerinde çalışmalar. Keçi ciğer ağrısı hastalığının epidemiolojisi, hastalık tablosu, teşhis ve immunolojisi. Vet. Fak. Derg. 3 - 4, 268 - 280
- 6 — Işıldar, B., Yalçın, N., 1960, Salgın keçi ciğerağrısı amilinin koloni karakterleri üzerinde araştırmalar. Vet. Hek. Dern. Derg. 160-161, 592-596
- 7 — Ünlü, M., 1961, Salgın keçi ciğerağrısı (Pleuro - pneumonia - contagiosa - caprae) hastalığının etkeni, tedavi ve korunması üzerinde çalışmalar. Etlik Vet. Bakt. Enst. Derg. 1, 4, 287 - 330
- 8 — Yalçın, N., 1961, Bakterilerin L formları. Mikrobiyoloji Derg. 14, 5 - 6, 131 - 140

HATALI BAKTERİYOLOJİK TEŞİSLERE YOL AÇAN VE TÜBERKÜLOZ SAVAŞINI ETKİLİYEN SAPROFIT VE ATİPİK MİKOBAKTERİLERİN İDANTİFİKASYONU

Dr. Aral GÜRSEL (*)

Dr. Günay GÜRDAĞ (**)

Refik Saydam Merkez Hıfzassıhha Enstitüsü

Bütün dünya'da olduğu gibi memleketimizde de tüberküloza karşı muvaffakyetle devam eden mücadele, teşhis imkân ve vasıtalarının pek çok ve çeşitli olmasına rağmen, çok kere güçlüklerle karşılaşmakta ve sessiz münakaşalara yol açılmasına sebep olmaktadır. (22 A) Enfeksiyon kaynaklarını araştırma çalışmalarına göre (16, 63, 70) toprak, süt, su, tereyağı, peynir ve hatta insan ve hayvan mühitlerinden (36 A) izole edilen mikobakterilerde zamanla her omurgalı için adaptasyonlar husule gelerek ayrı ayrı ve hususi biyolojik karaktere sahip basil tiplerinin meydana geldiği daha 1901 yılında Londrada toplanan kongrede kabul edilmiş ise de (70) bunların büyük bir kısmı saprofit olarak kalmaya devam etmekte, bazıları da oldukça patojen bir hal almaktadır. Klinik bakımdan insan tüberkülozuna benzemelerine rağmen, bazı vak'alarda tüberküloz basillerinden başka mikobakteriler de bulunabilmektedir.

Rasyonel bir mücadele için bunların sınıflandırılması zaruret halini almakta olduğundan bu güne kadar pek çok sınıflandırmalar yapılmıştır. Neticede Runyon tasnifi esas olarak kabul edilmiş iken (71, 74) son olarak mikobakterilerin serolojik olarak 8 ayrı gruba ayrıldıkları Gimpl tarafından bildirilmiştir (23 A).

Materyel ve Metod :

Çalışmalarımız memleketin çeşitli bölgelerinde bulunan hastahane, dispanser ve laboratuvarlardan ileri tetkikler için gelen

(*) Tüberküloz Referans ve Araştırma Şubesi Şefi

(**) Tüberküloz Referans ve Araştırma Laboratuvar Şefi

70 Adedi balgamlardan

4 » Mide yıkama sularından

6 » İdrarlardan ve

1 » de plevra mayiinden

izole edilerek, klinikle laboratuvar arasında biraz evvel arz etmiş olduğumuz sessiz münakaşalara yol açmış bulunan cem'an 81 adet taze izole edilmiş suş ile 3 adet standart suş ki cem'an 84 suş'un idantifikasyonunu kapsamaktadır.

Bu suşların tam idantifikasyonunu yapabilmek üzere, imkânlarımız dahilinde bulunan aşağıdaki sıra ve besi yerleri ile metodlar kullanılmıştır.

A — Suşların kültürel karakterlerinin etüdü için numaralanarak bibliografî bölümünde bildirilmiş yerleri ve teknikler (3, 28, 31, 42, 61, 62, 72, 82, 87, 88, 97 ve 99) kullanılmıştır.

B — Koloni ve basıl morfolojilerinin etüdü için aşağıdaki araştırmacıların teknik ve bulgularından (7, 22, 61, 66, 68, 96) faydalandık.

C — Antibioğram değerlendirmeleri ise bu sahada çok çalışmalar yapmış bulunan (11, 13, 25, 26, 27, 30, 33, 34, 36, 56, 67, 81, 90) araştırmacıların teknik ve tavsiyelerinden faydalandık.

D — Deneysel zerk ve virulans tayinleri için de (14, 17, 57, 84, 100) kayıtlı bulunan literatürlerden istifade ettik.

E — Bloşimik ve enzimatik karakterlerin tetkiki ve değerlendirmelerinde, aşağıda bildirilen müellif ve araştırmacıların bulgularına göre (1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 15, 18, 20, 21, 24, 29, 32, 35, 38, 39, 40, 41, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 57, 59, 60, 61, 64, 65, 69, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 80, 82, 83, 86, 89, 91, 92, 93, 94, 95, 97, 98, 99) değerlendirmeye çalıştık.

F — Klinik bulguların değerlendirmeleri ise : (12, 43, 63, 71, 79, 85) bibliografî bölümünde bulunan eserlerden faydalanılarak yapılmıştır.

B u l g u l a r ı m ı z

Bilindiği üzere liste üzerindeki adetleri her geçen gün artmakta olan mikobakteriler, tüberkülozun bakteriyolojik teşhisini yanıltabilecek durumda olduklarından, bakteriyoloğlar bunlar üzerinde bilhas-

sa durmaktadır. Zira tam tüberküloz teşhisini koyabilmek için hastalığı husule getiren mikobakterilerin tefriki teşhini iyice bilmek icab ediyordu.

Materyel ve metod kısmında tetkik etmiş olduğumuzu bildiğimiz (3, standart suşla birlikte) 84 suşumuzun primer kültür kolonilerinin ve basillerinin morfolojileri 1. No lu tabloda gösterilmiştir.

Tablo No : 1 — Tetkik edilen 84 suş'un koloni ve basil morfolojileri ile sulu besi yerlerindeki üreme karakterleri

Suş adedi	Primer kültür üremesi	Basil morfolojisi	Koloni morfolojisi	Tuzlu suda emülsiyone olma	Sulu besi yerlerindeki üreme karakterleri
11	+, + +	Normal	R	Güç	Kahın zar, cidara tırmanma berrak, rusup
62	1-8 kol.	Polimorf	S, Sy	Kolay	Bulanık, Pigman rengi vasatı geçmiş
6	2-5 kol.	Polimorf	Sy	»	İncezar, homojen bulanık, rusup
1	+ + +	Polimorf	Sİy	»	Homojen bulanık, rusup
1	+	Fuziform	S, Sy	»	İnce zar, sarı pigman, homojen bulanık
1	++	Çomak	R	Güç	Berrak, ince zar granüllü
2	5 kolonl	Normal	S	Kolay	Bulanık, üste zar, dipte rusup
84					

Tetkik edilmiş bulunan 84 adet suştan 12 adedinin kolonileri «R» tipinde olup, geri kalan 72 adedinde koloniler «S», «Sy», «Sİy» tipte bulunmuştur. (22) «R» tipinde olan 12 adedinden madası tuzlu suda kolaylıkla süspanayone oluyordu. Basil morfolojilerine gelince yine tablo 1 den görüldüğü üzere 15 adedi normal görünüşte olup, geri kalanları tamamen polimorf ve bazılarında fuziform bir manzara arz ediyordu. Diğer kültürel karakterlerini tetkik edebilmek üzere bütün suşlarımızı tablo No : 2 de görüldüğü gibi gliserinli ve gliserinsiz Löwentein — Jensen'e ektiğimiz gibi, sulu besi yerlerindeki durumlarını tetkik edebilmek üzere Youmans, gliserinli buyyon, ihtiyaçları bulunan kroasans faktörlerini ölçebilmek üzere de adi buyyon, yatık je-

loz ve jelatinli besi yerlerine de gerekli ekimlerini yapmış bulunuyoruz. Bu ekimler sırasında primer kültürlerdeki koloni morfolojilerine göre yapmış olduğumuz ilk tasnif nazarı dikkate alınmıştır. Ancak bu sefer, evvelce tesbit etmiş olduğumuz «R», «S», «Sy», «Sly» kolonilerinden mada M. Avium ve non kromojenlerin husule getirmekte olduğu «RA» ve M. Kansasiilere has «Sk» kolonilerini de tesbit etmiş olduğumuzdan, tasnifimiz tablo 2 de görüldüğü üzere biraz daha genişlemiştir.

Tablodan da görüldüğü üzere suşlarımızı bir taraftan husule getirmiş oldukları pigmanlara üreme ısı derecelerine, üreme hızlarına ve istifade edebilmekte oldukları besi yerlerine göre tasnif etmeye çalıştık.

Standart H:Rv suşumuz dahil 9 adet suşumuz gliserinli ve gliserinsiz Löwentain — Jensen, Youmans ve gliserinli buyyonda en erken 13 ve en geç 25 gün sonra üredikleri halde; eğri jeloz, adı buyyon ve jelatinle L - Methionine'li ve azot kaynağı değişik olan besi yerlerinde üremediler. Bunlardan hiç bir tanesi 22° ve 45° lik ısılarda üremediler. Yalnız bir tek tanesi gliserinli Buyyon üzerinde de kültür vermemeye ısrar ediyordu.

Bu suşlar, kendi tecrübelerimiz ve literatürlerin verdiği bilgilere göre birer tipik veya daha doğrusu hakiki tüberküloz mikobakterisinden başka bir şey olamayacakları hemen hemen kat'i olmakla beraber, tam idantifikasyon ve klasifikasyon için bunlara da gerekli testler tatbik olunmuştur.

1 suşumuz aynen yukarıdakiler gibi üremiş ise de koloni morfolojileri değişik bir manzara olan «SK» tipinde idi. Koloniler foto induksiyon vermekte ve kuru olmalarına rağmen kolay süspansiyone olmuşlardır. Yine buna benzeyen fakat fotoindüksiyon vermeyen ve aynı zamanda 22° lik ısı derecelerinde de üreyebilen bir suşumuz daha vardır. Atipik mikobakterilerin Runyon I. ci grubuna dahil edilebilmelerine rağmen tam bir dantifikasyona lüzum gösteren suşlardır.

Geri kalan 71 adet suşumuzdan 63 adedinin grubu hemen ayrılabilmiş, çünkü bunların kolonileri «Sy» tipinde (merkezleri bombeli periferde doğru alçalan, kenarları aşınmış bir dağ manzarası gösteren ve portakal sarısı bir pigman husule getiren sarı kolonillr husule getirmiş olup), 47 adedi denemiş olduğumuz (22°, 37°, 45°) bütün ısı derecelerinde, 16 adedi ise yalnız 22 ile 37° lik ısı derecelerinde üreyebilmiş oldukları gibi 5 adedi istisna edildiği takdirde yatık jeloz, adı buyyon ve jelatin gibi fakir besi yerleri ile azot kaynağı değişik olan (82, 87, 88) besi yerlerinde de ürememişlerdir.

Diğer 8 adet suşumuz ise Runyon grup IV e girdiklerini çok çabuk üremeleri ile (1 - 10 gün) belli etmiş olmalarına rağmen çok geniş bir jerm kitlesini içine alan bu grup içindeki tefriki teşhisleri yapabilmek üzere, gerekli bütün diğer testler de tatbik olunmuştur. Geri kalan 2 suşumuz ise 1'i M. avium, diğeri de M. phlei olan standart suşlarımızdır.

Suşlarımızı ve subkültürleri ile basil ve koloni morfolojilerine göre kabaca gruplandırdıktan sonra, bunların patojen ve muhtemel hastalık husule getirme durumlarını tetkik için her birinden en

azından 2 şer kobay, icabında farelere zerk edildi. 2' şer ay müddetle müşahadeye tabi tutuldu. Sonuçlar 3 cü tablo da gösterilmiştir.

Tablo No : 3 — Suşlarımızın deneysel zerkle patojenite ve bioşimik testlere göre virulans sonuçları :

Suş adedi	Deneysel patojenite sonuçları							Bioşimik virulans			
	Zerk	İng. gangl.	İltihak gangl.	Kara-cığır	Akcığır	Dalak	Periton	Rouge-neutre	Wilson - Kalish - Fish	Cord F.	
H ₃₇ Rv	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	φ	+++	Tbc
7	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	φ	+++	Bovm
1	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	φ	+	
1	+++	+	+	φ	φ	φ	φ	+	+	+	
1	+	+	+	+	+	+	-	+	+	φ	
17	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	+	φ	
2	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	
54	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	φ	+++	φ	

Tablonun tetkikinden de görüldüğü üzere 84 suştan H₃₇Rv suşu dahil, ancak 11 adet suşumuz deneysel olarak patojen bulunmuştur. Bu ise kültürel karakterlere göre yapılan gruplandırmayı teyid etmektedir. Durum, sito - bioşimik olarak da teyid olunmaktadır. Zira aynı tablo da görüldüğü üzere yapılan Rouge - Neutre, Wilson - Kalish - Fish ve Cord reaksiyonlarına göre bunların ancak 11 adedi virulan olarak görülmektedir.

Suşlarımızı basil ve koloni morfolojileri ile piğman teşkil etme ve çeşitli besi yerleri ile ısı derecelerinde üreme kabiliyetlerine (Tablo No : 2) ve deneysel patojenite ve sito - bioşimik virulan testleri ile faydalanabildikleri değişik azot menbağlarına göre **Humanus bovinus, Avium, fotokromojenler, skotokromojenler ve çabuk üreyenler** gruplarına ayırdıktan sonra çok defa tam idantifikasyonları güçleştiren tüberkülostatlara karşı hassasiyet durumlarını da

tetkik ettik. 84 adet suştan ancak bir tanesi (H-Rv) bütün majör-
lere karşı hassas bulunmuş olup, 4 adedi majörlerden yalnız Strep-
tomye ile PAS'a karşı hassas olup İNH'e karşı rezistan bulun-
muştur. Diğer 79 adet suş ise % 100 rezistan durumdadır. Bu ka-
zılmış veya spontan rezistanstan dolayı enzimatik sistemlerde de
bozukluk veya anormallikler husule gelmiş, olmasından dolayı tam
identifikasyonları karışmıştır. Zira tipik tüberküloz mikobakterileri
dahi birer atipik gibi görülmeye başlamıştır. Demek oluyor ki bunların
tam bir identifikasyonu icab ediyor. Bunun için 4 nolu tablo da gö-
rülen Niacin teşkili, Nitratları redüksiyon kabiliyeti, katalazik ve
peroxydazik aktiviteleri, bunların ısıtılmakla inhibisyona uğra-
ması, virulansları bakımından Rouge Neutre, Wilson - Kalish -
Fish - (deshydrogenaz) ve kord teşkili testleri ile bu mikobakteri-
lerin amidazik aktivitelerini icra ederek gerekli identifikasyonları
yapabildik.

Tablo 1, 2, 3, 4 den görüldüğü üzere tetkk olunan 84 adet suşumuzdan, H₂Rv dahil, 8 adedi M. tüberkülosis var. Humanus olarak idantifiye olunmaktadır. Bunlar 37° de 13 - 15 gün arası üremişlerdir. Besi yerlerine TCH., 0.83 mg/ml nitrate ve 0,005 mgr/ml nitrite ilavesi suşların üremelerini inhibe etmemektedir. Bunlardan hiç bir tanesi L — Methionine, nitrate de sodium ve ammonium sülfatı azot menbağ olarak kullanamamaktadır. Sulu besi yeri üzerinde tüp cidarına tırmanan ince bir zar ve ağırlaşarak dibe çökmesi ile besi yerini bulandırmayan bir tortu husule getirmektedir. Kolonileri «R» tipte olup zor süspansyone olmaktadır. Bazılarında zayıf olmakla beraber, katalazik ve peroxydazik aktiviteleri müsbet olup, 68 - 70 derecede 15 dakika ısıtılmakla inhibe olmaktadır. Neutral Redi bağlayabilip, Methylen mavisini redüksiyona uğratmamaktadır. Hepsinde niacin test müsbet olup, kobaylar ve fareler için patojen bulunmuşlardır. Amidazik aktivite kotlari insan tipi mikobakterilere has olan 3, 5, 6 dır.

Geri kalan 76 adet suşumuzdan 1 tanesi yalnız 37° de en az 24 günde ve yalnız spesifik besi yerleri üzerinde üreyebilip, adı besi yerlerinde hiç bir surette ürememektedir. TCH ihtiva eden besi yerleri hakeza menfi kalmaktadır. Kolonileri «R» tipinde olup, sulu besi yerlerinde ince bir zar ile dipte vasatı bulandırmayan bir rusup husule getirmektedir. Nitratları redüklemeyip, Niacin testi menfi kalmaktadır. Rouge neutre reaksiyonu müsbet olup metilen mavisini dekolore etmemektedir. Kort testinin müsbet oluşu ve kobay inokülasyonlarının müsbetliği bize bunu bir Myc. tüberkülos bovis olarak klasifiye etmemize yardım etmiştir. Bu suşumuz majör tüberkülostatiklere karşı % 100 rezistan olup, ne katalazik ve ne de peroxydazik bir aktiviteye sahip değildir. Amidazik aktivite kot'u ise yalnız 3 tür.

3 suşumuz da amidazik aktivitelerine göre **Atipik Runyon grup 1** olarak idantifiye edilebilmektedir. Çünkü bu suşların amidazik kot'u 3,6 dır. Basil morfolojileri normal olan bu suşlarımız «Sk» tipi koloniler husule getirerek adı jeloz, adı buyyon, jelatin ve - methoininli besi yerleri istisna edilecek olursa diğer bütün besi yerleri üzerinde üremektedirler. Bu suştan bir tanesi yalnız 37° de üremekte ve foto induksiyon müsbettir. **Bu suş bir Myc. kansasii** var Luciflavumdur.

Diğeri ise 22° ve 37° lerde üremekte ve fotoindüksiyon menfidir. Buda bir Myc. kansasii var albumdur. Her ikisinde katalazik ve peroxydazik aktiviteleri menfi olup, majör tüberkülostatiklere % 100 re-

zistandırlar. Birincisi kobay ve fareler için hafif patojen olup, ikincisi tamamen apatojen bulunmaktadır.

Geri kalan 73 suşumuzdan 63 adedi atipik Runyon grup II skoto-kromojen olarak idantifiye edilmiştir. Bunlar üzerinde yapılan daha ileri tetkiklere ve bilhassa amidazik aktivitelere göre : —

15 Adedi *Myc aquae* (Bonicke a) üreolyticum

47 » » » (Bonicke b) ve

1 » » » (Bonicke c) olarak bulunmaktadır. *Myc.*

aquae ureolyticum olarak klasifiye ettiklerimizin amidazik aktivite kotları 3 olup, amidazik aktiviteden tamamen mahrum olan *M. aquae* (Eönicke b) den ve amidazik aktivite kotları 3, 5, 6 olan *M. aquae* (Bönicke c) den ayrılabilir. *Myc aquae* Bönicke c ise aynı amidazik aktivite kotuna sahip olan insan tipi tüberküloz mikobakterilerinden hususi sarı pigman ve katalazik aktivitesinin 68° - 70° de ısıtılmakla inhbisyona uğramaması ile ayrılmaktadır,

Bunların dışında kalan 9 adet suşumuz (1 adedi standart phlei 525) çabuk üreyen atipik Runyon grup IV mikobakterileri olarak idantifiye edilmiştir.

Bunların da : —

2 Adedi *Myc fortuitum*

5 » » *smegmatis*

1 » » *thamnopheos*

1 » » *phlei* (standart 525)

olarak idantifiye olunmuşlardır. Bioşimik karakterlerine göre Atipik grup I ve grup II ye çok benzeyen grup IV mikobakterileri, de çabuk üremeleri ve amidazik aktivitelere göre kolaylıkla ayrılabilir. Oldukları gibi kendi aralarında da birbirinden tefrik olunabilmektedirler zira : —

Myc. fortuitum olarak idantifiye olunan suşların amidazik aktivite kotları 1, 3, 5, 8 olup, *Myc. thamnopheos*'un 3, 6, *Myc. smegmatis* ki ise 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9 dur. *M. smegmatis* yalnız allantoin ile malonamidi dekompoze edememektedir.

84 cü ve sonuncusu da *Myc. avium* standart suşumuzdur. Non chromojenlerin ayırımında standart olarak kullanılmak için deneylere alınmış ise de, ne kültürel, ne bioşimik, ne deneysel ve nede amidazik aktivite bakımından tetkike gelmiş suşlardan hiç bir tanesi bu gruba sokulamamıştır. Amidazik aktivite kodu 5, 6 olup, diğerlerin-

den ayrılmakta ve Atipik Runyon grup III olan Battey suşlara benzemektedir.

Ö z e t o l a r a k : —

Tüberküloz bakteriyolojisi laboratuvarlarında izole edilerek klinikle laboratuvar arasındaki bulgu uyumsuzluklarından dolayı sessiz veya açık münakaşalara yol açan mikobakterilerin, tam bir idantifikasyonu meselesi bu gün için bariz bir ihtiyaç halini almıştır. Zira görülmüş veya izole edilmiş bu AAR basiller birer hakiki tüberküloz mikobakterisi olabilecekleri gibi, birer atipik veya saprofit de olabilirler. Patogen olabilecekleri gibi apatojende olabilirler. Mücadele ve tedavi de kullanılan tüberkülostatiklere hassas olabilecekleri gibi rezistan ve hatta depandan dahi olabilirler. Bundan dolayı tedaviyi takip eden hekime gerekli bütün bilgiler peyderpey de olsa zamanında verilebilmelidir. Bu gibi bilgilerin verilebilmesi için işe, izole edilen ve ufak dahi olsa şüphe gösteren mikobakteriler :

A — Kültürel (kullanabildikleri azot mebbağları dahil ve basıl morfolojilerine göre),

B — Antibiyotik ve antibakteriyellere hassasiyet durumları,

C — Mümkünse deneysel zerk ve cyto - bioşimik virulans durumları,

D — Bioşimik ve anzimatik aktivite ve karakterlerine göre gözden geçirilerek değerlendirilmeli ve tam adlandırıldıktan sonra bildirilmelidir.

Zira : —

AAR olduklarından hastahane ve bölge laboratuvarlarında Myc. tuberculosis olarak idantifiye edilmiş ve laboratuvarlarımızda yeniden ve daha ileri tetkiklere tabi tutulmuş 81 adet mikobakteri suşu arasından :

7 Adet Myc. tuberculosis var. hominis

1 » » » » bovis

1 » » kansasii » luciflavum

1 » » » » album

- 15 adet *Myc. aquae* (Bönicke a) üreolyticum
 47 » » *aquae* (Bönicke b)
 1 » » *aquae* (Bönicke c)
 2 » » *fortuitum*
 5 » » *smegmatis*
 1 » » *thamnophæos*

tefrik edilebilmiştir. Görülüyorki 81 suştan ancak 8 adedi hakiki tüberküloz mikobakterisi olup, geri kalan 73 adedi Runyon tasnifinin I, II ve IV ncü gruplarına giren atipik ve saprofit olarak bulunmuştur. Bunların hastalıkla herhangi bir ilgileri bulunmayıp yanlış teşhislere ve laboratuvarla kliniğin arasının açılmasına yol açan saprofitlerdir.

ETUDES SUR L'IDENTIFICATION PRECISE DES SOUCHES DES MYCOBACTERIES DONNANT LIEU A DES FAUTES DE DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE ET INFLUENÇANT SUR LA LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE

Dr. Aral GÜRSEL et Dr. Günay GÜRDAĞ
 Institut Central D'Hygiène Refik Saydam

L'identification précise des mycobactéries isolées qui sont les causes des discordances et querelles ouvertes ou mutuelles entre le laboratoire et la clinique est devenue, au moins dans notre pays, indispensable. Car ces souches AAR isolées peuvent être tant des vrais mycobactéries tuberculeuses, que des atypiques ou saprophytes. Ils peuvent être pathogènes, ou non pathogènes, en plus ils peuvent être sensibles ou résistantes et même dépendantes aux drogues employés pour le traitement de la tuberculose. C'est pour ça que, pour un travail rationnel le clinicien doit avoir sous ses mains tous les données nécessaires. Les moindres incertitudes sur les souches isolées doit nous obliger à étudier :

a) — Leur morphologie bacillaire et culturelle, s'arrêtant sur les types des colonies qu'ils produisent et les milieux de cultures spécifiques et des milieux aux sources d'azot changé.

b) — Leur sensibilité aux drogues antituberculeuses,

c) — Si c'est possible à essayer leur pathogénité par des inoculations expérimentales, ou essayer leur virulence par des tests cyto-biochimiques.

d) — Tous les tests biochimiques et enzymatiques nécessaires doivent être exécutés et d'après leur résultats les souches précisément identifiées.

Parmi les 81 souches des mycobactéries identifiées dans les laboratoires régionaux et arrivées chez nous comme *Myc. Tuberculosis*, nous avons pu différencier :

7 souches de *Myc. tuberculosis* typus humanus,

1 souche » » » » bovinus,

1 » » » kansasii var. *Luciflavum*,

1 » » » » » album,

15 souches de » aquae (Bönicke A) *ureolyticum*,

47 » » » » (Bönicke B),

1 » » » » (Bönicke C),

2 » » » fortuitum,

5 » » » smegmatis et

1 » » » thamnophaeos. Donc, seul 8 de nos souches sont des vrais mycobactéries tuberculeuses. Les autres 73 sont des atypiques et saprophytes du groupe I, II et IV de Runyon, n'ayant rien de commun avec la maladie, et sont les causes des discordances plus haut décrits.

L I T E R A T U R

1 — Aksianzew, M.F., *Zeitschr. für Tuberk.* 1933, 63, 29

2 — Adabağ, C., Thèse 1967

3 — Bloch, H., *Am. Rev. Tub.* 1960, 61, 270

4 — Bolsvert, H., *Rosegno di patologia dell'apparato respiratoria*, 1967

- 5 — Bojallı, L.F., Am. Rev. Resp. Dis., 1961, 84 - 272
- 6 -- Bojallı, L.F., J. Gen. Mikrobiol. 1962, 28 - 333
- 7 -- Bocquet, A., Bull. Inst. Past., 1944, 335
- 8 -- Bönicke, R., Bull. Un. Int. c. Tub. 1962, 32/1 - 13
- 9 — Bönicke, R., et Lisboa, B.P., Tub. Arzt 1958, 12 - 380
- 10 — Bönicke, R., Bull. Un. Int. c. Tub., 1962, 32 - 1.34
- 11 -- Bönicke, R., Bull. Un. Int. c. Tub. 1959, 29 - 83
- 12 -- Buhler, V.B., and Pollak, A., Am. J. Clin. Path., 1953, 23 - 363
- 13 — Canetti, G., Rist, N., Grosset, J., Rev. Tub. Pneumol. 1963, 27 - 217
- 14 — Calmette, C., L'Infection bacillaire et la Tuberculose chez l'homme et les animaux. 1922, 409
- 15 — Cohn, M.L., Covlitz, U., and Middlebrook, G., Am. Rev. Tub., 1954, 70-461
- 16 — Courmont, P., et Potel, M., Arch. Biol. exp. 1903, 18 - 83
- 17 — Desbordes, J., Fournier, R., Ann. Inst. Past. 1950, 79 - 210
- 18 -- Dubos, R.J., Middlebrook, G., Am. Rev. Tub. 1948, 58 - 698
- 19 — Dahmen H., Tuberkulose Lehrbuch der Veterinär Mikrobiologie 1942, 114
- 20 — Dunbar, F.P., M. Alister, B., Jefferson, M.B., Am. Rev. Tub., 1959, 79-669
- 21 — Estrada, R.C., and Patino, H., J. Bact. 1962, 81 - 871
- 22 — Fregnan, G.B., and Smith, D.T., J. Bact. 1962, 83 - 819
- 22A — Gürdağ, G., Thèse de spécialisation 1969
- 23 -- Gürsel, A., Notes personnelles
- 23A — Gıncı, C., Rev. Tub. et Pneumol., 1970, 34 - 59
- 24 — Gürsel, A., Tüberküloz ve Toraks 1959, 7 - 105
- 25 -- Gürsel, A., Conference à Izmir 1965
- 26 — Gürsel, A., Notes personnelles
- 27 — Gürsel, A., Paroles de la Conference
- 28 -- Gürsel, A., Türk İj. Tecz. Biyol. Derg., 1954, 15 - 230
- 29 -- Gürsel, A., Notices personnelles
- 30 — Gürsel, A., Notices personnelles
- 31 -- Gürsel, A., Türk İj. Tecz. Biyol. Derg., 1955, 15 - 32

- 32 — Gürsel, A. et Gürdağ, G., *Tüberküloz ve Toraks* 1968, 16
- 33 — Gürsel, A. et Gürdağ, G., *Tüberküloz ve Toraks* 1968, 15 - 321
- 34 — Gürsel, A., Gürdağ, G., Kılıçoğlu, G. et Atay, N., *Tüberküloz ve Toraks* 1968, 17 - 25
- 35 — Gürdağ, G. et Gürsel, A., *Tüberküloz ve Toraks* 1968, 16 - 331
- 36 — Gürsel, A., Gürdağ, G., Ülgenalp, İ., Özgen, N., Özer, T., Saygun N., Vidlnel, İ., Yaman, A., et İkiz, H., *Communication libre a Amsterdam Tüberküloz ve Toraks* 1967, 15 - 420
- 36A — Gürsel, A., Ülgenalp, İ., Gürdağ, G., Saygun, N., Özer, T., et Adabag, C., *Sous Presse*
- 37 — Gürsel A., *Türk İj. Tecr. Biyol. Derg.*, 1960, 20 - 367
- 38 — Grabendörfer, Quinke, *Beitr. Klin. Tuberk.* 1959, 120 - 150
- 39 — Hauduroy, P. et Cevey, M., *Ann. Inst. Past.* 1953, 84 - 1034
- 40 — Hauduroy, P., *Dernières aspects du monde des mycobacteries*, 1955
- 41 — Hedgecock, L.W., *J. Bact.* 1962, 84 - 195
- 42 — Hedgecock, L.W., *Am. Rev. Tub.* 1957, 75 - 670
- 42 — John S., Chapman, H.P., *The medical Clinics of North. America modern management of Respiratory diseases* 1967, 51
- 44 — Koch, M.L., and Kroll, A.W., *Am. Rev. Resp. Dis.* 1960, 81 - 108
- 45 — Kubica, G.P., and Fool, G.L., *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1960, 81 - 387
- 46 — Kubica, G.P., and Fool, G.L., *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1959, 79 - 829
- 47 — Kubica, G.P., Jones, W.D., Abott, V.D., Bean, R.K., Klibun, J.O., and Jerome, C., *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1966, 94 - 400
- 48 — König, W., *J. Prat. Chemie*, 1904, 96 - 103
- 49 — Konno, K., *Science*, 1956, 124 - 985
- 50 — Konno, K., and Sbarra, A., *Am. Rev. Tub.*, 1959, 79 - 810
- 51 — Konno, K., Kurzman, R., Bird, K.T., and Sbarra, A., *Am. Rev. Tub.* 1968, 77 - 559
- 52 — Konno, K., Oizum, K., Shimizu, Y., Oka, S., *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1965, 92 - 383
- 53 — Lederer, E., *Bull. Inst. Past.*, 1961, 59 - 11/1107
- 54 — Matsuo, J., *Bull. Inst. Past.*, 1959, 57 - 6349
- 55 — Medveczky, E., *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1960, 81 - 757

- 56 — Meissner, G., *Der Tuberkulose Arzt*, 1961, 3 - 15, 151
- 57 — Meissner, G., *Beitrage zur Klinik der Tuberkulose*, 1963, 127 - 183
- 58 — Meissner, G., *Beitrage Zur Klinik der Tuberkulose*, 1963, 127 - 183
- 59 — Middlebrook, G., *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1954, 69 - 47
- 60 — Middlebrook, G., Jonh, M.L., and Schaeffer, B., *Am. Rev. Tub.* 1954, 70-852
- 61 — Middlebrook, G., Dubos, R., and Pierce, C., *J. exp. med.*, 1947, 86 - 175
- 62 — Mc. Millen, S., Kushner, D.S., *Am. Rev. Tub.*, 1967, 76 - 103
- 63 — Moeller, A., *Zentralbl. f. Bakt.*, 1899, 48 - 369
- 64 — Mothes, E., Gross, D., Schutte, H.R. and Mothes, K., *Naturwissenschaften*, 1961, 48 - 623
- 65 — Ogawa, T., et Otani, N., *Bull. Inst. Past.* 1964, 62 - 7
- 66 — Öktem, Z., *Tıbbi Bakteriyoloji*, 1955, 620
- 67 — Payzan, S., Özsan, K., Ekmen, H., Fişek, N., *Sağlık Hizmetinde Mikrobiyoloji, Genel Mikrobiyoloji*, 1965
- 68 — Pinner, M., *Am. Rev. Tub.*, 1935, 32 - 40
- 69 — Pope, H. et Smith, D.T., *Am. Rev. Tub.*, 1946, 54 - 559
- 70 — Rablnowitsch, L. *Ztschrift. für. Hyg.*, 1901, 37 - 439
- 71 — Kestle, D.G., Abott, V.D., Kubica, G.P., *Am. Rev. Resp. Disp.*, 1967, 95-1041
- 72 — Richmond, L., Cummings, M., *Am. Rev. Tbc.*, 1950, 62 - 632
- 73 — Roulet, F., Sydler, H. and Zeller, E.A., *Helvet. Chem. acta* 1946, 29-1973
- 74 — Runyon, E.M., Selin, M.F., Harris, H.W., *Am. Rev. Tub.* 1959, 79-663
- 75 — Ruth, M., Vanliew, *Am. Rev. Tub.* 1957, 76 - 1007
- 76 — Schweiger, O., Roman, E., and Soos, I., *Am. Rev. Tbc.* 1958, 77, 146-154
- 77 — Shinn, M.B., *Indust. Eng. Chem. Anal. ed.*, 1941, 13 - 33
- 78 — Stake, N., *Scientific report Tohoku University*, 1963, 11-12, 116
- 79 — Steanken, W.J., and Landan, A., *J. Infect. Dis.*, 1936, 58 - 247
- 80 — Sula, L., Langerova, M., *Bull. World health org.*, 1963, 29 - 579
- 81 — Szylbalski, W., Bryson, V., *Am. Rev. Tbc.*, 1954, 69, 267
- 82 — Tacquet, A., Tisson, F., P., et Devulder, B. *Ann. Ins. Past.*, 1966, 110
- 83 — Tacquet, A., Tisson, Roos, P., et Devulder, B., *Ann. Ins. Past.*, 1967, 112-3

- 83 -- Leclerc, H., Nguematcha, R., Debruyne, J., Tacquet, A., Union Intern. C. la. Tuberculose, commission de bacteriologie et d'immunologie Reunion d' Ankara Sept. 1970
- 84 -- Thiel, W., Zeitachr. Hyg. Infekt. Krankh. 1956, 142 - 545
- 85 -- Timpe, A., Runyon, E.H., J. Lab. and Clinik med, 1954, 44 - 202
- 86 -- Tirunarayanan, M.O., and Vischer, W.A., Am. Rev. Tub., 1957, 75, 62
- 87 -- Tsukamura, M., Am. Rev. Resp. Dis. 1966, 93, 114 - 115
- 88 -- Tsukamura, M., Tsukamura, J., Am. Rev. Resp. Dis., 1966, 94 - 104
- 90 -- Ulusoy, K., Thèse, 1966
- 91 -- Wayne, L.G., Doubek, J.R., Am. Rev. Tub., 1959, 79, 526
- 92 -- Wayne, L.G., Am. Rev. Tub. 1959, 79, 726
- 93 -- Wayne, L.G., Krasnow, I., Humpert, M., Am. Rev. Tub., 1957, 76 - 451
- 94 -- Wilson, J., Kallish, C and Fish, C.H., Am. Rev. Tub. 1952, 65 - 187
- 95 -- Verhoeven, H.J., Valtman Defft. Diss. 1952.
- 96 -- Vestal, A.L., Kubica, G.P., Am. Rev. Res. Dis., 1966, 94
- 97 -- Viallier, J., Tigaud, J., Ann. Inst. Past, 1953, 87 - 746
- 98 -- Virtanen, S., Acta, Tub. Scand., 1960, 48
- 99 ---- Yeglan, D., and Kurung, J., Am. Rev. Tub., 1952, 65 - 181
- 100 -- Zinsser, Experimentale diseases in laboratory animals J. bact, 1948, 396

TÜRKİYEDE RİFAMPİCİN VE DİĞER MİNÖR ANTİBİYOTİK VE BAKTERİOSTATİKLERE KARŞI REZİSTANS DURUMUMUZ

Dr. Aral GÜRSEL, Dr. Günay GÜRDAĞ, Dr. Nezihe ATAY, Dr. Emel BİÇEN
Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü
Tüberküloz Referans ve Araştırma Şubesi

Evvelce de arz etmiş olduğumuz gibi (22) Tüberküloz antibiyotik ve antibakteriyellerinin keşfi ve rasyonel modern tedaviye girilmese, mikobakterilerin bu ilaçlara karşı mukavemet problemleri de ortaya çıkmıştır. Bir çoğu bakteriostatik olan antibiyotik ve antibakteriyeller muvacehesinde kalan bakteri popülasyonlarında bir taraftan farmakolojik seleksyon, diğer taraftan da biyolojik mütasyonla yeni yeni varyantlar husule gelmeğe başlamaktadır. Bu yeni varyantlar muayyen antibiyotik ve antibakteriyel mevcudiyetinde dahi kolaylıkla çoğalmaya devam etmektedirler. Bu yeni varyantlar REZİSTANS veya MUKAVİM SUŞLAR olarak anılmaktadır.

Modern tüberküloz tedavisinde muvaffakiyet, bakterilerin ilaçlara karşı rezistans durum ve derecelerinin tayini ve bu rezistansın teessüsüne mani olmakla mümkündür. Bilindiği üzere bakterilerin ilaçlara karşı olan rezistansı IRREVERSİBLE bir hadisedir. Teessüs ettikten sonra aynı ilaçla tedaviye devam, fuzuli bir işten başka bir şey olmadığı gibi, bu gibi mikropları taşıyan kimseler de etrafları için tehlike membandan başka bir şey değildir. İşte bunun içindir ki modern tüberküloz tedavisinde muvaffakiyet, laboratuvarla teşriki mesaiden ibaret olup, her yeni ilaç tatbik edilmezden evvel laboratuvar tarafından gerekli testler yapılmalı ve tedaviye laboratuvarın bulguları altında devam olunmalıdır. Çünkü mikroorganizmaların antibiyotik ve antibakteriyellere mukavemeti genetik bir varyasyon şeklinde ve spontan bir mütasyonu müteakip ilacın seleksyonu ile tezahür eden bir hadisedir.

Rezistansın tedavide olduğu gibi, epidemiyolojide de ehemmiyeti çok büyüktür. Büyüktür çünkü hep bu rezistans problemidir ki pek çok hastaların iyi olmalarına mani olmakta ve dolayısıyla yarımın yeni ve tedavisi imkânsız fuayelerinin menşeyini teşkil etmektedir. (24)

1970 yılında Ankarada toplanmış bulunan ULUSLARARASI VEREM SAVAŞI BİRLİĞİ BAKTERİYOLOJİ VE İMMÜNOLOJİ İLİMİ KOMİSYONU toplantısında tebliğ etmiş olduğumuz gibi (25) yine aynı yılın sonbaharında PRAG ve BÜKREŞ'te Uluslararası iştirak ile yapılan Tüberküloz kongrelerinde rezistans problemi ve bilhassa yeni çıkan minör antibiyotik ve antibakteriyellere karşı rezistans problemi büyük bir yer işgal etmiştir (26, 51). Adı geçen kongrelerdeki umumi kanaata göre, tedavi ve epidemiyoloji yönünden büyük ehemmiyeti haiz olan rezistans probleminin tedavi sahasına alınacak her ilaç için denenmesinin bir zaruret olduğu meydana konmuştur. Dış memleketlerdeki durum ve bazı minör denilen ilaçlarla alınan sonuçlar (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25) hakkında dünyada geniş bilgi varsada, memleketimizde bu sahada herhangi bir bilgi yoktur. Zira İtalyada Delli Veneri ve arkadaşları (10), Lucchesi ve arkadaşları (29), Grassi ve arkadaşları (48), Arjantinde Rey ve arkadaşları (43), Yugoslavya'da Petroviç ve arkadaşları (40), ile Millutinoviç ve arkadaşlarının (30) bir taraftan monoterapi, diğer taraftan da başka tüberkülostatiklerle asosyasyon halinde denemiş oldukları minörlerle elde etmiş oldukları sonuçlar aşağıda kısaca özetlenmiştir :

a) — Rifampicinle yapılan monoterapiler ile kültürel negatifasyonlar kısa zamanda ve yüksek oranda görülmekle beraber, antibiyotiğe karşı bakteri rezistansı da erkenden teşekkül etmektedir.

b) — Rifampicin + PAS asosyasyonu bakteri rezistansının teşekkülünü çok uzatmakta, negatifasyonlar ise en geç 4 ay zarfında % 93 ü bulmaktadır.

c) — En iyi sonuçları Rifampicin + Ethambutol kombinasyonu vermektedir. Bu kombinasyonla bakteriyolojik negatifasyonlar 2 ay zarfında % 90 ı bulmaktadır. Rifampicin + INH ile bu oran % 73,3; INH + Ethambutol kombinasyonu ile ise % 70,6 olmaktadır.

Kronik tüberküloz vakalarına gelince; Fransada Tacquet ve arkadaşları (49, 50) Rist (44), Grumbach ve arkadaşları (19, 20) Canetti ve arkadaşları (2), Pinnes ve arkadaşları (39), İtalyadan Ba-

ronti ve Lukinovich (1), Nitti (32), Lucchesi ve arkadaşları (20), Yugoslavyadan Petroviç ve arkadaşları (40), Mlutinoviç ve arkadaşları (30) na göre balgam negativasyonları daha ilk aydan itibaren başlamakta ve 4. cü ayın sonunda % 93 ü bulmaktadır. Gerek mono ve gerekse assosyasyonlu tedavide negativasyonlar kısa zamanda hüsule gelmektedir. Kronikleşmiş ve akiz rezistanslı kimselerde, INH veya PAS ile iştirak ettirildiğinde rifampicin rezistansı gecikmektedir.

Belçikada Verbist ve arkadaşları (52, 53, 54), ilerlemiş polirezistan 10 ümitsiz hastayı günde 450 mg. Rifampicinle mono ve politerapi halinde tedavi ederek 7 haftada iyi ettiklerini bildirmişlerdir.

MATERİYEL VE METOD :

Memleketimizin minörlere karşı rezistans durumunu tesbit ederek, diğer memleketlerdeki durumlarla mukayese edebilmek ve tedavi sahasına yeni yeni giren veya sokulmaya çalışılan minörlerin, daha rasyonel olarak kullanılabilmesi için,

Çeşitli bölgelerde bulunan hastane, dispanser ve laboratuvarlardan (Dr. Sami Ulus Ankara Çocuk Hastanesi, Gülhane Askerî Tıp Akademisi Göğüs Hastalıkları Kliniği, Hava Kuvvetleri Komutanlığı 200 yataklı Hava Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri, Ankara Hastanesi, Atatürk Sanatoriumu, Ankara Bölge Tüberküloz Laboratuvarı, Kayseri Nuh Naci Yazgan Göğüs Hastalıkları Hastanesi, Sivas Bölge Tüberküloz Laboratuvarı, Diyarbakır Bölge Tüberküloz Laboratuvarı, İstanbul Yedikule Göğüs Hastalıkları Hastanesi, Nevşehir Verem Savaşı Dispanseri, Bursa Bölge Tüberküloz Laboratuvarı) gelen patolojik materyellerden izole edilen suşlarla, ileri tetkikler için izole edilmiş olarak gönderilen suşlar üzerinde çalışılmıştır. Bütün titrajlar standart suşlar muvacehesinde ve her ilaç için M.I.C. (Minimal İnhibitör Konsantrasyon) tayin edilerek yapılmıştır. Denenen ilaçlar 1 — Isoniyazid, 2 — Streptomycin, 3 — PAS, 4 — Ethionamid (Trecator 1314), 5 — Prothionamide (Trevintix 1321), 6 — Thiacetazone, 7 — Ethambutol, 8 — Capreomycin, 9 — Pyrazinamide, ve 10 — Rifampicindir. Bütün titrajlarda, Pyrazinamid istisna edilecek olursa, besi yeri olarak Löwenstein — Jensen kullanılmıştır. Pyrazinamid titrajında ise pH ayarlaması güçlüklerinden dolayı içimizden biri tarafından modifikasyona uğratılan You-

mans A. G. besji yeri kullanılmıştır. Titraj metodu olarak Canetti, Rist ve Grosset (3) nin orijinal proporsyonlar metodu kullanılmıştır. Değerlendirmeler memleketimizdeki çalışmalara göre yapılmıştır (23). Kullanılan antibiyotik ve antibakteriyel konsantrasyonlarına gelince, diğer araştırmacıların bulguları göz önünde bulundurulmuştur (26).

INH için	0,1	0,2	ve 1	gama./cc
SM »	2,5	5,0	» 10	»
PAS »	0,25	0,5	» 1	»
Ethionamide (1314) için	20	30	» 40	»
Prothionamide (1321) »	20	30	» 40	»
Thiacetazone için	2,0	4,0'	ve 6,0	gama./cc
Capreomycine »	25	50	» 100	» »
Ethambutol »	1,0	2,5	» 5,0	» »
Rifampicine »	10	20,0	40,0	» »
Pyrazinamide »	25,0	50,0	100,0	» kullanılmıştır.

BULGULARIMIZ : —

Çeşitli bölgelerden gelen patolojik materyellerden izole edilen, veya izole edilmiş olarak ileri tetkikler için gelmiş bulunan 521 suş üzerinde, yukarda arz olunan esaslar dairesinde gerekli titrajlar yapılmıştır. Zaman darlığından dolayı şimdilik bunların 281 adedinin sonuçları alınabilmıştir. Geri kalan 240 adedi ise henüz tetkik safhasında bulunmaktadır. Sonuçları alındığında bunlara eklenerek ayrıca arz olunacaktır.

1 No lu tabloda görüldüğü üzere, denenerek sonuçları alınmış bulunan 281 adet suştan 118 adedi (% 42,0), denenen her 10 ilâca karşı tamamen hassas bulunmaktadır. Geri kalan 163 adedi (% 58,0) ise çeşitli kombinasyonlarda ve çeşitli ilaçlara karşı rezistans kazanmış bulunmaktadır. Şöyleki: suşların 46 adedi (% 16,5) bir tek ilâca karşı, 50 adedi (% 17,7) iki ilâca karşı, 33 adedi (11,8) üç ilâca karşı, 18 adedi (% 6,4) dört ilâca karşı, 9 adedi (% 3,2) beş ilâca karşı ve 7 suşumuz da (% 2,4) altı ilâca karşı rezistan olarak bulunmuşlardır. Rezistans kombinasyonları tablonun tetkikinde kolaylıkla ve oranları ile görülebilir. (Bak tablo 1).

Bir tek ilâca rezistan olarak bulunan suşlarımızın :

22 Adedi	(% 8,0)	yalnız	İzoniyazide
11 »	(% 4,0)	»	Stroptomycine
3 »	(% 1,0)	»	PAS'a
3 »	(% 1,0)	»	Thiacetazone
7 »	(% 2,5)	»	Pyrazinamide rezistan olarak bulunmuştur.

Ethambutol, Capreomycne, ethionamide, Prothionamide ve rifampisine karşı tekli rezistansa rastlanılmamıştır. Bunlara karşı bulunan rezistanslar çeşitli kombinasyonlar halinde bulunmaktadır. Bunların da birer hakiki ve kazanılmış rezistans mı yoksa çapraz rezistans mı oldukları katıyetle tesbit edilememiş bulunmakla beraber, birer çapraz rezistans oldukları zannedilmektedir.

Özet olarak memleketin çeşitli bölgelerinden gelen 281 suşumuzun :

118 Adedi	(% 42,0)	denenen 10	tüberkülostatige hassas
46 »	(% 16,5)	» »	tüberkülostatikten 1 tanesine
50 »	(% 17,7)	» »	» 2 »
33 »	(% 11,8)	» »	» 3 »
18 »	(% 6,4)	» »	» 4 »
9 »	(% 3,2)	» »	» 5 »
7 »	(% 2,4)	» »	» 6 »

İN DENENEN HER İLACA KARŞI REZİSTANS DURUŞUNLARININ YÜZDE (%) ORANLARI :

		Pyrazinamide Rezistans	Ethionamide - Prothionamide Rezistans
	7	Pyrazinamide Rezistans	
	3	PZA - INH Rezistans	
	2	PZA - SM Rezistans	
	4	PZA - INH - SM Rezistans	
	2	PZA - 1314 - 1321 Rezistans	
	3	PZA - INH - 1314 - 1321 Rezistans	
	3	PZA - INH - PAS - 1314 - 1321 Rezistans	
	1	PZA - INH - PAS - Capr. - 1314 Rezistans	
	6	1314 - 1321 Rezistans	
	1	1314 - 1321 - SM Rezistans	
	3	1314 - 1321 - INH Rezistans	
	6	1314 - 1321 - INH - SM Rezistans	
	2	1314 - 1321 - INH - SM - PAS Rezistans	
	2	1314 - 1321 - INH - SM - PAS - PZA Rezistans	
	2	1314 - 1321 - INH - SM - PAS - EFB Rezistans	
	22	INH Rezistans	
	1	INH - SM Rezistans	
		25	22
		% 8,9	% 7,8

rezistan olarak bulunmuştur. 6 lıdan daha yüksek bir rezistans görülmemiştir. Ethionamid ile prothionamidin çapraz rezistans verdikleri kabul edilecek olursa ilac adedi 5 e düşebilir. Her kombinasyonun vermiş olduğu rezistans oranları tabloda gösterilmiştir. (Bak tablo 1)

Her ilâca karşı ayrı ayrı olarak tesbit olunan rezistans durumu oranına gelince sonuçlar 2 No lu tabloda özetlenmiştir. Biraz karışık gibi görülmekle beraber suslarımızın;

118	adedi	(% 42,0)	i	kullanılan	10	antibakteriyele	hassas
70	»	(% 25,0)	i	İzoniyazide	rezistan		
25	»	(% 8,9)	i	Pyrazinamide	»		
22	»	(% 7,8)	i	Ethionamide	ve	Prothionamide	rezistan
13	»	(% 4,6)	u	Capreomycine	rezistan		
12	»	(% 4,5)	u	Streptomycine	»		
11	»	(% 3,9)	u	PAS'a	»		
4	»	(% 1,4)	u	Ethambutole	»		
4	»	(% 1,4)	u	Thiacetazon	»		
2	»	(% 0,7)	i	de	Rifampicine	rezistan	olarak bulunmuştur.

Buna göre memleketimizde en düşük rezistans oranı en az kullanılmış ilâca karşı ve kullanma oranı ile birlikte, rezistans oranının da yükseldiği göze çarpmaktadır.

İlâç kullanılmadan dahi ufak bile olsa görülen düşük orandaki rezistans bir taraftan spontan rezistans'a diğer taraftan da çapraz rezistansa bağlanabilir ise de, biz buna burada primer rezistans demekle yetineceğiz. O halde memleketimizde rifampicine karşı spontan veya primer rezistans % 0,7 olup Thiacetazone ve Ethambutole en azından bunun iki misli olan % 1,4 oranındadır.

Diğer minör antibiyotik ve antibakteriyellere gelince :

Memleketimizde halen Pyrazinamide'de rezistans % 8,9, Ethionamide (1314 Th) ve Prothionamide'e (1321 Th) rezistans % 7,8, Capreomycine'e % 4,6 oranında bir rezistans mevcuttur.

Majör denilen antibakteriyel ve antibiyotiklere gelince :

Izoniyazide karşı genel rezistans durumumuz % 24,9 olup, bunu % 4,5 la Streptomycin ve % 3,9 la da PAS takip etmektedir.

2 No. lu tablo tetkik edildiğinde memleketimizde bazı minör ilâçlara karşı tesbit edilmiş bulunan rezistans oranı, majör ilâçlara karşı tesbit olunanından daha yüksektir. (% 4,5 SM rezistan suşa karşı % 8,9 oranında bir Pyrazinamide rezistans ile % 7,8 oranında Ethionamid ve Prothionamide rezistans). Bu durumlarda daha anlamlı

olabilmek için memleketimizin bu günkü durumunu, yabancı araştırmacıların diğer memleketlerde elde etmiş oldukları sonuçlarla gerekli mukayeseleri yapmamız uygun olur.

TARTIŞMA

Bu günkü ftizyoloji çalışmaları sahasında çok mühim bir paradoks vardır. Bilhassa tedavide kullanılan ilaçlara karşı basillerin rezistansı problemi bu paradoksun en mühim kısmını teşkil etmektedir, zira bir çok tedavi edici hekim, hatta en iyi ve ileri derecede yetişmiş olanları bile bir tedavi rejimi seçmek için basil rezistansını nazarı dikkate almamaktadır, veyahutta ancak kendi işine geldiği zaman almaktadır. Biz ise daha baştan da söylemiş olduğumuz gibi «Modern Tüberküloz tedavisinde muvaffakiyeti, bakterilerin kullanılan ilaçlara karşı rezistans durum ve derecelerinin tayini ve bu rezistansın teessüsüne manî olmakla mümkündür» problemi savunucusu olarak evvela rezistans çeşitlerini tarif etmeğe, sonra bizdeki durumu diğer memleketlerdeki durumlarla mukayese etmeğe çalışacağız.

Bilindiği üzere tüberküloz mikobakterilerinde dört ayrı çeşit rezistans şekli mevcuttur :

1 — **SPONTAN REZİSTANS** : Genetik bir varyasyon şeklinde ve spontan bir mütasyonu müteakip tezahür eden bir hadisedir (22, 24).

2 — **AKIZ (Kazanılmış) REZİSTANS** : Genellikle yetersiz dozda tedavi sonucu teşekkül eden bir rezistans şeklidir (22).

3 — **PRİMER REZİSTANS** : Hiç tedavi görmemiş tüberkülozlu hastalardan izole edilen mikobakterilerdeki rezistans şeklidir. Buna sebep, enfeksiyon kaynağının tedavi görmüş ve basilleri rezistans kazanmış başka bir hastanın oluşudur (3, 5).

4 — **ÇAPRAZ REZİSTANS** : Antibiyotik veya tüberkülostatiğe direnç gösteren bir bakterinin genellikle o ilâca kimyasal ve biolojik bağlantısı olan bütün diğer maddelere de direnç göstermesi hadisesidir (59).

Biz memleketimizde bu gün için ne spontan, ne akiz, ne primer ve ne de çapraz rezistans durumumuz hakkında kati rakamlara sahip değiliz. Ancak global rezistans durumumuz hakkında bazı bilgi-

lere sahip isek de, bununda bütün memlekete şamil edilebilip edilemiyeceği hakkında henüz kati kanaat yoktur.

Halbuki dış memleketlerde yeni bir ilâç çıktığı ve tedavi şemalarına ithal edilmezden evvel gerekli tetkiklerden geçirilir ve durumu öğrenilmiş olur. Nitekim primer rezistans denildiği zaman bunun İngilterede % 2 - 3 arasında, Kanadada Armstrong'a göre % 4 - 7. Amerikada Hobby ve arkadaşlarına (15) göre % 5,8, Finlandiyada % 12,9, İtalya'da Nitti'ye göre % 13,2, Herrera ve arkadaşlarına göre de Santiyagoda % 14,9 olduğu, Cezairde Grosset ve arkadaşlarına göre % 14,2, Fransada Canetti ve arkadaşlarına (4, 5) göre % 10,2 olup suşların % 8,2 si SM. e, % 4,0 ü INH'a, % 1,5 PAS'a ve % 1 i de Ethionamide rezistandır diye öğrenebiliyoruz.

Y. de Rauthlin ve arkadaşlarına (42) göre ise 1964 - 1966 yılları arasında Poitiers Göğüs Hastahkları servisinde yatan 257 hastada primer rezistans durumu düşük olup % 7 ilâ % 10 arası cynamaktadır. En çok rastlanan primer rezistans Streptomycine karşıdır. INH'a karşı daha düşük oranda olup, PAS'a k'arşı primer rezistans yok denemek kadar azdır. Sekonder veya akiz rezistans oranı ise çok yüksek olup, global rakam % 67,0 yi bulmaktadır. Vakaların yarısı bir tek ilaca karşı, ki bizde bu rakam ancak % 16,5 olarak görülmektedir. Vakaların 1/4 ü iki ilaca rezistan, bizde ise % 17,7 olarak, 1/5 de üç majöre rezistan olup bizde bu rakam % 11,8 olarak görülmektedir.

Tsukamura'ya göre 1314 Th rezistan hale gelen hastaların suşları Thiosemicarbazonu hiç almamış olmalarına rağmen buna karşı yüksek oranda bir rezistans göstermektedirler. Çünkü Ethionamid + Thiosemicarbazon veya Isoxyl kombinasyonları CSNH₂ cezrinin müşterek olarak taşıdıklarından, bu üç madde arasında çapraz rezistans mevcuttur. Ethionamide rezistan suşlar paralel olarak prothionamide de rezistansdırlar (57). Bu her iki madde M. aquae üzerine müessir olup, bunun karakteristik olan portakal rengini kaybettirmekte ve dolayısıyla idantifikasyon güçlükleri meydana çıkmaktadır (58).

Minör antibiyotiklere karşı rezistans durumlarına gelince :

Zannedildiği kadar fazla malumat bulunmamakla beraber Russo ve arkadaşlarına (46) göre Spiramycinle Rifampicine arasında çapraz bir rezistans bulunmamakla beraber Eritromycin le Rifampicin arasında çapraz bir rezistans vardır. Biz bu kombinasyonları deneme fırsatını bulamadık. Palanza ve arkadaşları (38) na göre ise diğer tü-

berkülostatiklerle herhangi bir çapraz rezistansı yoktur. Tacquet ve arkadaşları (50) na göre de Rifampicinin, Rifamycin SV den mada başka hiç bir bakteriostatikle (SM ,INH, Ethionamide, Ethambutol, PAS, Cycloserine, Viomycine) çapraz rezistansı görülmemiştir. Bizim çalışmalarımıza göre Rifampicine rezistan bulunan iki suşumuzdan biri dörtlü (Rifampicine, INH, PAS ve PZA), diğeri ise altılı (Rifampicine, INH, SM, PAS, Ethambutol, Capreomycine) rezistan olup bu maddelerle çapraz bîr rezistans husule gelmediğine göre görülen rezistans olsa olsa ancak spontan bir rezistans olabilir.

Demek oluyor ki memleketimizde spontan Rifampicin rezistans % 0,7 oranındadır. Bu oran Amerikada Hobby ve arkadaşları (15) na göre spontan olmayıp primer olarak % 0,4 olarak görülmektedir.

Constans ve arkadaşlarına (8) göre de başka ilaçlara rezistan olan suşlar dahi (Ethambutol, INH) Rifampicine çok hassas olup, müsbetler kısa zamanda negative olmaktadırlar. Analizlerde görülebilen basiller non viabl basillerdir. Hobby ve arkadaşları (15) na göre Ethambutol'e karşı primer rezistans % 15,8 olup bu yüksek primer rezistanslık durumu izah edilememektedir. Lamy ve arkadaşları (27) ise Ethambutole karşı rezistans tesbit edemedikleri bildirilmektedir. Memleketimizde rezistans durumu bu gün için % 1,4 olarak görülmektedir.

Memleketimizde izah edemediğimiz bir durum varsa o da % 8,9 olarak görülen Pyrazinamide rezistans ile, % 7,8 olarak görülen Ethionamide + Prothionamide rezistans durumlarıdır. Çünkü bilhassa Ethionamide rezistans, Fransada Canetti ve arkadaşları (4, 5) na göre primer olarak ancak % 1,1 olarak gösterilmektedir.

Global % 4,6 olarak görülen Capreomycine rezistans durumu literatürlere göre hemen hemen izah edilememiştir. Yalnız Rossi ve arkadaşları (45) na göre 155 suş üzerinde denenen Capreomycin'in Viomycin ve Kanamiyicinele çapraz olarak rezistans verdiği tesbit olunmuştur. Streptomycine rezistan suşlarla ise ancak hafif bir hassasiyet azalması görülmüştür.

Myc. smegmatis ve Myc. aquae'ye karşı son derece aktif olup, diğer atipiklere karşı durum daima değişmektedir.

Ö Z E T :

Memleketimizin çeşitli bölgelerinde bulunan hastane, dispanser ve laboratuarlardan gelerek majör ve minör tüberkülostatiklere

karşı dirençlik durumları tesbit olunan 281 adet tüberküloz suşundan;

% 42,0 si denenen 10 tüberkülostatığe karşı tamamen hassas, % 16,5 u bir tek tüberkülostatığe rezistan, % 17,7 si iki tüberkülostatığe birden rezistan, % 6,4 ü dört ilaca birden, % 3,2 si beş ilaca birden ve % 2,4 ü de altı ilaca birden rezistan olarak bulunmaktadır. Rezistansa iştirak eden ilâç kombinasyonları 1 ve 2 No.lu tablolardan tetkik olunabilir.

Suğlarımızın 118 adedi (% 42,0) tamamen hassas olduğu gibi :

- 2 adedi (% 0,7) Rifampicine'e'
- 4 » (% 1,4) Thiacetazon'a
- 4 » (% 1,4) Ethambutol'e
- 13 » (% 4,6) Capreomycin'e
- 25 » (% 8,9) Pyrazinamid'e
- 22 » (% 7,8) Ethionamide ve Prothionamid'e
- 70 » (% 25,0) INH'a
- 12 » (% 4,5) Steptomycin'e ve
- 11 » (% 3,9) da PAS'a karşı rezistan bulunmaktadırlar.

Çeşitli ilâçlar arasındaki rezistans kombinasyonları 2 No.lu tabloda özetlenmiştir.

LA SENSIBILITE DES MYCOBACTERIES TUBERCULEUSES A LA RIFAMPICINE ET AUX AUTRES DROGUES DE RELAIS (MINEURS) EN TURQUIE (*)

GÜRSEL Aral (**), GÜBDAĞ Günay (***), ATAY Nezihe (***),
BİÇEN Emel (***)

Pour pouvoir aider à l'emploi plus rationnelle des antibacteriels de relais (mineurs) dans notre pays, car ces drogues comencent à etre employés,

Nous avons titré par la methode des proportions originelle de Canetti, Rist et Grosset 281 souches des mycobacteries tuberculeuses arrivées des hôpitaux, dispensaires et laboratoires de tuberculose de diverses cotés du pays. Les drogues et concentrations employés sont les suivantes :

1 — Isoniazide	0,1	0,2	1	gama/ml
2 — Streptomycine	2,5	5,0	10	»
3 — PAS	0,25	0,5	1	»
4 — Ethionamide (1314 Th)	20	30	40	»
5 — Prothionamide (1321 Th)	20	30	40	»
6 — Thiacetazone	2	4	6	»
7 — Capreomycine	25	50	100	»
8 — Ethambutol	1	2,5	5	»
9 — Rifampicine	10	20	40	»
10 — Pyrazinamide	25	50	100	»

(*) Travail effectuée aux laboratoires de Référence Nationale pour les Mycobacteries à l'Inst. Central d'Hygiene Refik Saydam.

(**) Chef du Service de recherches antituberculeuses.

(***) Chefs des laboratoires dans le service des recherches antituberculeuses.

Parmi ces 281 souches des mycobacteries tuberculeux :

les 118 (42,0 p.100)	sont sensibles à tous les	10 drogues essayés		
46 (16,5 p.100)	sont résistantes à 1 des	10	»	»
50 (17,7 p.100)	»	»	à 2	» 10 »
33 (11,8 p.100)	»	»	à 3	» 10 »
18 (6,4 p.100)	»	»	à 4	» 10 »
9 (3,2 p.100)	»	»	à 5	» 10 »
7 (2,4 p.100)	»	»	à 6	» 10 »

Nous n'avons pas rencontré des souches résistantes à plus de 6 drogues en même temps. Les combinaisons des drogues à la résistance sont montrés dans les tableaux No. 1 et 2 du text turc.

La repartition des souches trouvées résistantes d'après les médicaments essayés est comme suit :

Les 118 (42,0 p.100) sensibles à tous les drogues essayés

2 (0,7 p.100)	résistantes à la rifampicine
4 (1,4 p.100)	» à thiacetazone
4 (1,4 p.100)	» à l'Ethambutol
13 (4,6 p.100)	» à la capréomycine
25 (8,9 p.100)	» à la Pyrazinamide
22 (7,8 p.100)	» à l'éthionamide et prothionamide
70 (25,0 p.100)	» à l'isoniazide
12 (4,5 p.100)	» à la streptomycine
11 (3,9 p.100)	» au P.A.S.

La rifampicine, le thiacetazone, l'ethambutol, la capréomycine et le Pyrazinamide sont les tuberculostatiques et tuberculicides les moins employés dans notre pays. Pour quel raison la pourcentage de résistance à ces drogues peut être considéré comme une résistance primaire ou spontanée. La comparaison de nos résultats avec ceux trouvés à l'étranger est discuté dans le text turc.

L I T E R A T Ü R

- 1 — Baronti A., Luckinovich N. : A pilot trial of Rifampicin in tuberculosis. *Tubercle (Lond)* 1968, 49, 180.
- 2 — Canetti G., Le Lirzin M., Porven G., Rist N., Grumbach F. : Some comparative aspects of Rifampicin and Isoniazid. *Tubercle (Lond)*, 1968, 49, 367.
- 3 — Canetti G., Rist N., Grosset I. : Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par la methode des proportions. *Rev. Tub. Pneumologie*, 1964, 27, 217.
- 5 — Canetti G., Kreis B., Thibier R., Gay Ph. et Le Lirzin M. : Données actuelles sur la resistance primaire dans la tuberculose pulmonaire de l'adult en France. Deuxième enquete du Centre d'étude sur la resistance primaire (1965 - 1966) *Rev. Tub. Pneumologie*, 1967, 31, 433 - 474.
- 6 — Carratu L., Sonaglioni F., Natali P. : La tollerabilita in campo clinico de la Rifampicina implegata de sola e in associaziene ad altri farmaci antitubercolari. *Arch. Tisiol*, 1968, 23, 151.
- 7 — Clarck J., Wallace A. : The susceptibility of mycobacteria to Rifampicine and Rifamide. *Tubercle (Lond)*, 1967, 48, 144.
- 8 — Constans P., Parrot R. et Coury Ch. : La negativation bactériologique et l'évolution anatomique dans les pieces pulmonaires après traitement par la Rifampicine d'une durée inferieurs à 10 mois (10 cas). *Rev. Tub. Pneumol*, 1970, 34, 511.
- 9 — Coletsoos P.J. : Activité sur *Mycobacterium tuberculosis* de la Rifamycine SV seule et associée aux bacillostatiques majeurs. *Revue Tub. et Pneumol*.
- 10 — Dell Veneri F., Centrollo G., Stefanelli R. : Le modificazioni del reperto batteriologico nel sogetti sottoposti a trattamento con Rifampicina isolata o associata ad altri farmaci. *Arch. Tisiol*, 1968, 23, 387.
- 11 — Durigato S. : L'association Rifampicine - Isoniazide et Rifampicine - Ethambutol dans le traitement de la tuberculose pulmonaire chronique. *Frag Tbc. Kongresi (5-10 Ekim 1970) tebliği*.
- 12 — Fantelli U., Sebastiani M., Ritis G.C., Pirolli T. : Comportamento in vitro dell'attivitá Colinesterasica sierica in presenza di Etambutole. *Ann dell'Ist. c. Forlanini*, 1968, 28, 142.
- 13 — Furesz S. : Propriétés biologiques de la Rifampicine. *Rev. Tub. Pneumol*, 1968, 33 bis, 15.
- 14 — Gernez Rieux Ch. : Le Rifadin et la tuberculose pulmonaire. *Rev. Tub. Pneumol*, 1969, 33 bis, 5.

- 15 — Gladys L. Hobby, Peggy M. Johnson and Valeria Boytar - Papirnyk : Primary drug resistance; A continuing study of drug resistance in tuberculosis in a veteran population within the United - States. Am. Rev. Resp. Dis., 1970, 102, 347.
- 16 — Gladys L. Hobby, Lenert T.F. : The antimycobacterial activity of Rifampicin. Am. Rev. Resp. Dis, 1968, 97, 713.
- 17 — Goldman S., Brzakoviç N. : Rifampicin in einer Vergleiches Analyse mit anderen Medikamanten in der Therapie von pluriresistanten Kronikern. Prag Tbc. Kongresi (5 - 10 Ekim 1970) tebliği.
- 18 — Grassi C., Marinaldi L., Ginesu F. : Traitement des cas de tuberculose recente ou chroniques avec Rifampicine ou Ethambutol associées a deux autres médicaments. Prag Tbc. Kongresi, (5 - 10 Ekim 1970) tebliği.
- 19 — Grumbach F. : Comparaison entre la Rifampicine et l'Isoniazide. Activité expérimentale chez la souris. Rev. Tub. Pneumol., 1968, 33 bis, 53.
- 20 — Grumbach F. et Rist N. : Activité antituberculeuse expérimentale de la Rifampicine dérivé de la Rifamycin SV. Rev. Tub. Pneumol, 1967, 31, 749.
- 21 — Grosset J. et Benhassen M. : La resistance Primaire du bacille tuberculeux aux antibiotique dans les hôpitaux d'Alger. Rev. Tub. Pneumol, 1967, 31, 475.
- 22 — Gürsel A. : Tüberküloz bakteriyolojisinde antibiyotik ve antibakteriyellere karşı rezistans tayini testlerinin standardizasyonu kuzumu. Türk Hij. Tecr. Biyol. 1969, 23, 254.
- 23 — Gürsel A., Gürdağ G., Ülgenalp İ., Özgen N., Özer T., Saygun N., Vidinel İ., İkiz H. : Mikobakterium tuberculosis suşlarında hassasiyet tayini metodlarının muhtelif laboratuvarlarda uygulanması sonucu meydana gelen laboratuvarlar arası farkların incelenmesi. Tüberküloz ve Toraks, 1967, 15, 413.
- 24 — Gürsel A., Gürdağ G., Kılıçoğlu G., Atay N. : Türkiye'de majör antibiyotik ve antibakteriyellere karşı mikobakterilerin hali hazır rezistans durumu. Tüberküloz ve Toraks, 1968, 17, 25.
- 25 — Gürsel A., Gürdağ G., Ülgenalp İ. : Tüberküloz suşlarımızın Thiacetazone hassasiyetinin bölgesel dağılışı ve laboratuvarlar arası titraj farklarına dair müşahedelerimiz. Tüberküloz ve Toraks, 1970, 18, 490.
- 26 — Gürsel A. : Tüberküloz mücadele ve tedavisinde Rifampicin'inin yeri. Tüberküloz ve Toraks, 1970, 18, 501.
- 27 — Lamy P., Anthoine D., Vallant G., Monneau J.P., Bertheau J.P. : Interêt de l'ethambutol dans la tuberculose inveterée ou d'évolution torpide. Rev. Tub. Pneumol, 1968, 32, 860.
- 28 — Livio Zeller - Celso : Rifampicine. Une introduction. Rev. Tub. Pneumol 1969, 33, bis. 9.

- 29 — Lucchesi M., Rossi P. : Imlego clinico de la Rifampicina nella tubercolosi pulmonare dell'adulto. Riv. Tuberc. 1968, 18, 260.
- 30 — Milutinović-Kovačević M., Antić N., Fostikov B., Simić V. : Resultats immediats et definitifs du traitement de la tuberculose pulmonaire par la Rifampicine et Ethambutol. Romen Tbc. kongresi, 15 - 17 Ekim 1970 tebliği.
- 31 — Muzikravić T., Siljčev - Ludović B. : Les concentrations seriques de Rifampicine. Romen Tbc. kongresi, 15 - 17 Ekim 1970 tebliği.
- 32 — Necrilescu N., Dragila V., Dobra L. : Manifestari pseudoreumatismale la bacilaril evolutivi in cursul tratamentului cu antibiotice. Ftiziologia, 1969, 18, 221.
- 33 — Nitti V. : La Rifampicina nella tubercolosi. Arch. Tisiol, 1968, 23, 241.
- 34 — Nitti V., Ninni A., Lodice F. : La mesure de la sensibilité du bacille Tuberculeux à la Rifampicine. Problemes techniques et critères de resistance. Rev. Tub. Pneumol, 1969, 33 bis, 25.
- 35 — Kradolfer F., Schnell R. : Zur Wirkungsweise von Rifampicin allein und in Kombination der Kronischer Muriner Tuberculose. Prag Tbc. kongress (5 - 10 Ekim 1970) tebliği.
- 36 — Orłowski E.H. : Klinische Erfahrungen bei der Behandlung der Lungentuberkulose mit einem Kombination von INH - Ethambutol und Rifampicin. Prag Tbc. kongress (5 - 10 Ekim 1970) tebliği.
- 27 — Ouri M., Tuchais E., Norval C., Carbonelle B., Leroux M.F., Corre C., Parvery F. : Traitement de la tuberculose pulmonaire inveterées. Place de la Capreomycine dans les regimes thérapeutiques avec Rifampicine et Ethambutol. Rev. Tub. Pneumo, 1970, 34, 519.
- 38 — Palanza R., Arioli V., Furesz S., Bolzoni G. : A new Rifamyoine. 2 - Laboratory studies on the antituberculous activity and preliminary clinical observations. Arzneimittel - Forschung, 1967, 17, 529.
- 29 — 39 — Pines A., Raafat H., Bundl R. : The Rifampicin with other drugs in the treatment of pulmonary tuberculosis A. report of nine cases.
- 40 — Petrović B., Petrović O., Stojanović D. - L'expérience clinique avec la Rifampicine Prag Tbc. kongress (Ekim 1970) tebliği.
- 41 — Porven G., Canetti G. : Les taux de Rifampicine dans le serum de l'homme. Rev. Tub. Pneumol, 1968, 32, 707.
- 42 — Rauthlin Y., Roy G., Beauchamp J., Brisson et, Mile Charpentier : Resistance primaire et secondaire dans 257 tuberculose pulmonaires de 1964 à 1966 dans les services de pneumologie de Poitiers Rev. Tub. Pneumol, 1967, 31, 1054.
- 43 — Rey J. C., Cetrangolo A., Gonzalez Montaner L. J. Rodriguez D. : Valoracion de la Rifampicine como tuberculostatico en monoterapia. Ensayo clinico Rev. Asoc. Argent, 1968, 82.

- 44 — Rist N. : La resistance du bacille tuberculeux à la Rifampicine. Rev. Tub et pneumol., 1969, 33 bis. 33.
- 45 — Rossi P., Matzeu M., Bracci C. : L'attività antimicobacterica in vivo o in vitro delle Capreomycina, Ann. Ist. C. Forlanini, 1968, 28, 116.
- 46 — Russo R., Carrozo M., De Vanna F. and Pipitane V. : Studio sulla resistenza crociata fra spiramycina a Rifamycina SV ed altri 15 antibiotici. Bull. Ist. Sieroterap, 1966, 45, 452.
- 47 — Schröder, Hensel und Schleuch : Die Sensibilitäts Prüfung von M. tuberculosis und Atypischen Mykobakterien gegen Ethambutol Capreomycin und Rifampicin. Prax. Pneumol, 1969, 10, 683.
- 48 — Schutz I. : Klinischer Vergleich der Wirkung von Rifamicin, Ethambutol und PAS in Kurzfristiger Monotherapie bei Kavernöser Lungentuberkulose. Prag. Tbc. kongress 1970, tebliğ.
- 49 — Tacquet A., Devulder B. : L'Ethambutol dans le traitement de la tuberculose pulmonaire, Rev. Tub. et pneumol, 1968, 32, 729.
- 50 — Tacquet A., Devulder B., Martin J.C., Mme Daniel H et Le Boufant L. : Activité antibacterienne de la Rifampicine. Etudes in vitro et in vivo. Rev. Tub. pneumol, 1969, 33 bis. 61.
- 51 — Ülgenalp I. : Çekoslovakya Tbc. kongresinden izlenimler. Tüberküloz ve Toraks 1970, 18, 508.
- 52 — Veblist L. : Tuberculostatic activity of Rifampicine in vitro and in vivo Viyana Intern. Simitoterap kongresi, 1967, 11, 521.
- 53 — Verbist L., Gyselen A., Cosemans J., Prignot J. : Preliminary Results with Rifampicin in the retreatment of multi - resistant pulmonary tuberculosis in ten salvage cases. Congr. Intern. Chimiotherap, 11, 591.
- 54 — Verbist L. : Etude expérimentale de la Rifampicine in vitro et in vivo. Taux sanguins. Rev. Tub. Pneumol, 1969, 33 bis 59.
- 55 — Viallier J. : Activité bactériostatique et bactéricide exercée par la Rifampicine sur les Mycobactéries. Les souches résistantes et leurs caractéristiques. Les concentrations sanguines chez les tuberculeux pulmonaires traités. Rev. Tub. Pneumol 1969, 33 bis 39.
- 56 — Wivchow Chr. : Vorläufige Ergebnisse bei Rifampicin Behandlung. 1967 Viyana Intern. Simitoterapi kongre kitabı.
- 57 — Rist N. : Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux à l'éthionamide (1314 Th) et au Prothionamide (1321 Th. Therapix. Service de documentation medicale, Février 1966.
- 58 — Noufflard - Guy - Loe (H) Bertaux (S). : Etudes expérimentale de l'activité antituberculeuses d'un Thioamide isonicotinique voisin de l'éthionamide : Le 1321 Th (9.778 R.P.) Rev. Tuberc, 1962, 26, 1215.
- 59 — Karasu N., Ulusoy K., Gürsel A. : Mikobakterium tüberkülozis'in tüberküloz ilaçlarına çapraz rezistansı. Tub. Toraks, 1967, 15, 238.

BRASSICA OLERACEA VARIETE CAPITATA (MORLAHANA) NIN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Doç. Dr. Orhan ALTINKURT
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Lahana (*Brassica oleracea variete capitata*) botanik sınıflamada : dicotyledonea (ikiçenekli), dialtypetal (ayrı taç yapraklılar), rhoedales (takım), crucifera (turpgiller familya) brassica (cins) olarak yer alır (1).

Lahananın dünyada rengine göre mor (kırmızı) veya beyaz (sarı) olarak iki türü vardır. (2) Her dilde rengiyle beraber isimlenir. Kırmızı (Rotkohl, Chou rouge), beyaz (Weisskohl).

Lahana hakkında mor veya beyaz tefrik edilmeden genellikle bilinenler şunlardır : Antibiyotik özelliğe sahiptir (3). Terkibinde phenol, phloroglucin, resorcin bulunur (4). Kimyasal analizle lahana çiğinden % 200 mg. a yakın (c) vitamini elde edilebilir (5). Lahana guatrojen maddelerdendir (6, 4). Bünyesinde arginin, lysin v.b. aminoasitler vardır (7).

Yemekler yanında, iştah açıcı olarak yaprakları salata gibi yenen morlahananın bilinenler ışığında farmakolojik etkilerini incelemek üzere deneyler yapıldı.

MATERYEL VE METOD

Pazardan satın alınan lahana yemek esnasındaki yendiği şekilde pişirilmeden mideye doğrudan doğruya alındığı şekilde, morlahana yaprakları ince parçalara ayrılarak sudaki ekstraksiyonu elde edildi. Bu ekstraksiyon izole organ banyosunda; kobay ileumu, kobay uterusü, sıçan ileumu, horoz çekumu, izole kurbağa kalbi üzerinde incelendi. Deneyler izole organlar için gerekli temperatür ve şartlarda izole organ banyosunda, izole kurbağa kalbi de normal oda ısısında uygulandı.

KULLANILAN MADDELER :

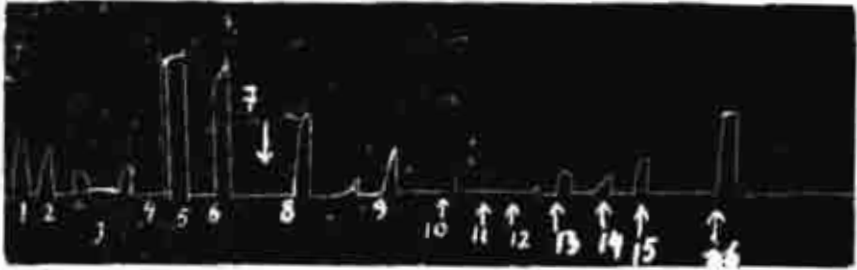
Acetylcholin 10^{-7}

Atropin 10^{-7}

Histamin 10^{-7}

Morlahana ekstraksiyonu (100 gr morlahana 250 cc distille su)

BULGULAR



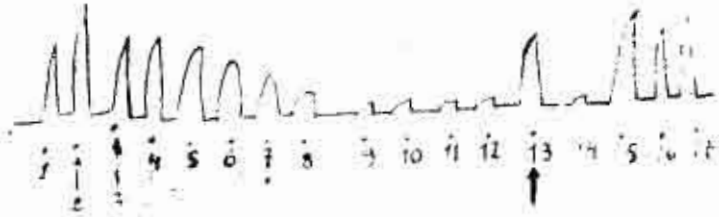
Şekil - 1

(KOBAY İLEUMU)

- 1, 2 — 1 mikrogram Acetylcholin
- 3, 4 — 1 mikrogram Histamin
- 5, 6 — 1 cc mor lahana
- 7 — 10^{-7} Atropinlezyasyon
- 8,15,16 — 1 cc Mor lahana
- 9 — 1 mikrogram Histamin
- 10,11,12 — 1 mikrogram Acetylcholin
- 13,14 — 1 mikrogram Histamin

İZOLE KOBAY İLEUMU : (Şekil - 1) de acetylcholin ve histamin'in kobay ileumundaki kontraksiyonu gibi morlahana da kontraksiyon yaptırmaktadır. (Şeklin sol tarafı 1 - 6 no ya kadar) Kontraksiyon atropinlezyasyondan sonrada devam ettiğinden morlahananın kontraktüran etkisinin acetylcholino like bir etki olmadığı görülmektedir. (Şekil - 1 de) 7 - 16 no ya kadar

Morlahanadaki kontraktüran bu etki aynı dozun tekrarlanması halinde zamanla azalmaktadır. (Tachyplaxie) (Şekil - 2).

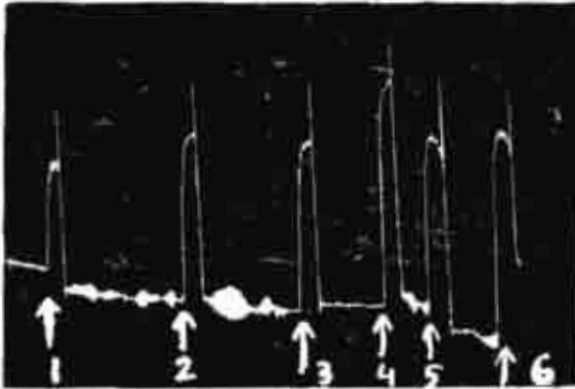


Şekil - 2

(KOBAY İLEUMU)

- 1, 2 — 1 mikrogram Acetylcholin
 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14 — 0,2 cc Morlahana
 13 — 0,5 cc Morlahana
 15, 16, 17 — 1 mikrogram Acetylcholin

SIÇAN İLEUMU : Acetylcholin'in yaptığı kontraksiyon, gibi morlahananın da siçan ileumunu kastırdığı görülmektedir (Şekil-3).

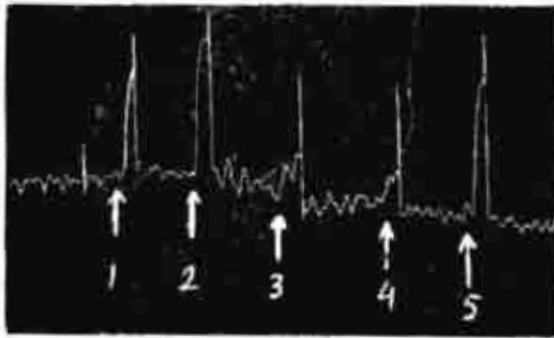


Şekil - 3

(SIÇAN İLEUMU)

- 1 — 1 mikrogram Acetylcholin
 2 — 2 » »
 3 — 2 » »
 4 — 5 » »
 5 — 0,5 cc Mor lahana
 6 — 1 cc Mor lahana

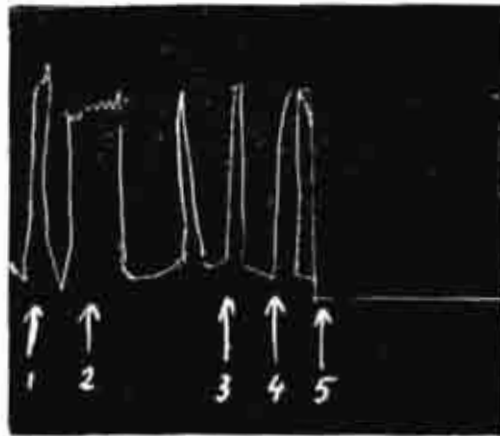
HORCZ ÇEKUMU : Histamin ve acetylcholin'in kontraktüran etkisi gibi morlahananın da kontraksiyon yaptırıcı etkisi görülmektedir (Şekil-4).



Şekil - 4
(HOROZ ÇEKUMU)

- 1 — (1) mikrogram Acetylcholin
- 2 — (2) » »
- 3 — (1) » Histamin
- 4 — (1) » »
- 5 — (0.5) cc Mor lahana

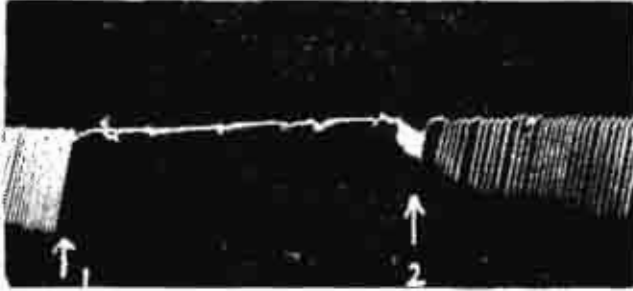
KOBAY UTERÜSÜ : Morlahana ekstraksiyonu kobay uterusü üzerinde de acetylcholin ve histamin gibi kastırıcı fakat bunlardan daha uzun etkilidir. (Şekil-5).



Şekil - 5
(KOBAY UTERUSU)

- 1 — 1 mikrogram Acetylcholin
- 2 — 0.5 cc Mor lahana
- 3 — 1 mikrogram Acetylcholin
- 4 — 1 mikrogram Histamin
- 5 — 1 mikrogram Acetylcholin

İZOLE KURBAĞA KALBI : Normal ritimde çalışmakta olan kurbağa kalbinde morlahana negatif inotrop etkiyle kalbi diastolde durdurmaktadır (Şekil-6).



Şekil - 6
(İZOLE KURBAĞA KALBI)
1 — 0.5 cc Mor lahana
2 — Yıkama

SONUÇ VE MÜNAKAŞA

Yemeklerde yendiği gibi pişmemiş ve su ile karışarak vücuda girmekte olduğu prensibine uyularak hazırlanan sudaki morlahana ekstraksiyonu; kobay üterüsü, horoz çekumu, ve kobay, siçan ileumu üzerinde acetylcholin ve histamin gibi kastırıcı etkimektedir. Atropinizasyondan sonra acetylcholin'in etkisi kaybolduğu halde morlahana etkisinin devam etmesinden kontraksiyon yapıcı etkinin acetylcholinden ayrı olduğu görülmektedir (Şekil-1), yine bu görüş, atropinlendikten sonra morlahana etkisinin kalpte devam etmesinin görülmesiyle de teyid edilmektedir (Şekil-7). Keza horoz çekumunda gösterilen morlahana kastırıcı etkisinin histaminin kastırıcı etkisine benzemeyen ayrı karakterli kastırma yapmasından da (Şekil-4) histaminden ayrı tabiatlı bir madde olduğu anlaşılmaktadır.

Morlahananın kontraktüran etkisi, aynı dozun tekrarlanması halinde zamanla şiddet ve etkisini kaybetmesinden (Şekil-2) ve ilk etkinin ancak dozun artırılmasıyla elde edilebilmesinden TACHYPH-LACTIC etkisi de görülmektedir.

Morlahana ekstraksiyonu; izole kurbağa kalbinde ise negatif inotrop etkiyle kalbi diastolde durdurmaktadır. Düz adaleyi kastırıcı ve kalbi diastolde durdurucu madde muhtemelen morlahana renk maddesi olan antocyanindir.

Ö Z E T

Morlahana düz adeleli organlar üzerinde (Kobay, sıçan ileumu, kobay uterusü ve horoz çekumu) kontraktüran etkimekte, izole kurbağa kalbinde de negatif inotrop etkiyle kalbi diastolde durdurmaktadır.

S u m m a r y

The extraction of the red cabbage (*Brassica oleracea* variete capitata) exerts on the smooth - muscle, such as of the ileum of the guinea - pig and rat and also on the uterus of the guinea - pig and caecum of the cock a contracting effect on the isolated frog heart it has a negative inotrop effect which causes the heart stop in diastol, propably the effective agent hier is the antocyan.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — Bağda, H., 1954, Botanik, Türk Ansiklopedisi cilt VII, (cited by M. M., Oraman, A., Günay, 1970, Ank. Ü. Ziraat Fak. Yılığ, 598).
- 2 — Rundfeld, H., 1962, Handbuch der Pflanzenzüchtung, Band VI, 150.
- 3 — Golse, J., 1955, Précis de matière medicale, 159.
- 4 — Steinegger, E., Hansel, R., 1968, Lehrbuch der Pharmakognosie (auf der phytochemischer Grundlage), 503.
- 5 — Morlitz, O., Frohne, D., 1967, Einführung in die Pharmazeutische Biologie 4. Auflage, 102.
- 6 — Tavat, S., ve arkadaşları, 1965, Farmakoloji ve tedavi, 751.
- 7 — Hegi, G., 1963, Illustrierte Flora von mittel Europa, Band 4, 1 Teil, 7. Auflage, 444.

ICLA (Lâboratuvar Hayvanlarıyla İlgili İnternasyonal Komite) nin
1972 yılı Genel Toplantısı ve Simpozium'u hakkında ön bildiri

The International Committee on Laboratory Animals

Scientific Programme - The General Assembly 1972

First Announcement 13 July 1972

The International Committee on Laboratory Animals (ICLA) will have its next General Assembly in Hannover, Federal Republic of Germany, on 22 September 1972.

The meeting will be preceded by a symposium on the theme

«The Laboratory Animal in Drug Testing»

covering 3 days from 19 - 21 September. Each day will start with a leading paper given by an invited speaker. These papers will cover:

- 1) Comparative metabolism and the selection of experimental animal.
- 2) Organization for the acute, subacute and long - term testing of drugs.
- 3) The choice of animals for pharmacological research.

The Programme Committee invites interested scientists to submit papers on subjects related to these three main topics.

Points of special interest would be :

genetical aspects,

mutagenesis,

teratology,

carcinogenesis,

pharmacokinetics,

environmental factors (microflora, climate, husbandry, transportation),

The possibilities and limitations of tissue and organ culture techniques,

primates and the larger domestic animals.

The time allowed for each speaker will be 15 minutes plus 10 minutes for discussion.

Abstracts (max. 200 words) should be sent to the chairman of the Programme Committee

Professor Dr. A. Spiegel

3 Hannover - Linden

Lettow - Vorbeck - Allee 57 - Federal Republic of Germany.
before 1 st April, 1972.

Abstracts received after that date cannot be accepted. All papers will be given in English.

The 3 days symposium will not leave time for more than 30 papers. The abstracts submitted will therefore be considered by the Programme Committee and a selection will be made. The authors of the accepted papers will be notified before the end of May 1972 and will be asked to submit full manuscripts of their papers at the time of the symposium.

Further details are available from the chairman of the Programme Committee or

the chairman of the local Organizing Committee

Priv. Doz. Dr. W. Heine

Zentralinstitut für Versuchstierzucht

3 Hannover - Linden

Lettow - Vorbeck - Allee 57 - Federal Republic of Germany

Further announcements regarding the details of the symposium will follow at a later date.