

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

TÜRK
HİJİYEN ve TECRÜBÎ
BİYOLOJİ DERGİSİ

Cilt : XXX — Sayı : 2
(1970)

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

REVUE TURQUE D'HYGIENE ET DE BIOLOGIE EXPERIMENTALE

TÜRKISCHE ZEITSCHRIFT FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE BIOLOGIE

TÜRK HİJ. TEC. BIYOL. DERG.

Vol : XXX — No. 2

GÜRSOY Basımevi - 1966 Ankara

**ISSUED BY
PUBLIÉ PAR
HERAUSGEGEBEN VOM**

REFİK SAYDAM MERKEZ HIFZISSIHHA ENSTİTÜSÜ (ANKARA)

Senede Üç defa çıkar.

The Bulletin is issued three times a year.

Revue paraissent trois fois par an.

Die Zeitschrift ersheint dreimal Jaerlich.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
1 — Mehmet AKŞEHİRLİ - Dr. Sabahattin ÖZKARAOĞLU	
Hepatosellüler Hastalıklarda Tıkanma Sarılıklarının Ayrıcı Teşhislerinde Serum δ' Nükleotidaz Fermenti- nin Aktivitesinin Önemi Üzerinde Bir Çalışma	65
2 — Dr. Mesude AKTAN - Sevgi SOY	
DeneySEL Olarak Enfekte Edilen Farelerde Penicilline İle Tedaviden Sonra İn vivo L-Formlarının İzolasyonu	101
3 — Dr. Elhan ÖZLÜARDA	
1969-70 Influenza Epidemisi ve Laboratuvar Bulgula- rımız	110
1969-70 Hong Kong Influenza Epidemic in Turkey and Results of the Laboratory Studies	119
4 — Dr. Hayati EKMEK - Dr. Ömer YAPAR - Enis DAL- KILIÇ	
Saçlı Deri Mantar Enfeksiyonlarında Griseofulvin'e Karşı Dirençlilik Teşekkülü	122
5 — Dr. Şevket YAŞAROL - Dr. Vedat ORHAN - Dr. İnci EREFE	
Ege Bölgesi Çocuklarında Hymenolepiasis Olayları ...	132

6 — Mehmet AKŞEHİRLİ - Mehmet BOZKURT

Türkiye'de Bazı Gıda Maddeleri Üzerinde Mono Sodyum Glutamat Tayini 138

7 — Dr. Şerafet ERTUĞRUL - Muallâ ÖZSANDIK

Kolera Aşısı Kontrolü 147

8 — Dr. Necmettin ALKIŞ

Preventive Measures Against Cholera in Turkey 152

9 — Dr. Şir Ahmet FAZLI

Türkiye'de İnsan, Evcil Hayvan ve Yabani Kemirici Serumlarında Leptospira Yönünden Serolojik İncelemeler 155

A Serological Survey on Leptospirosis in Human Domestic And Wild Life Animals in Turkey 177

10 — Dr. Azmi ARI

Dünya Sağlık Teşkilâtı Yayınlarından «Millî Sağlık Laboratuvar Hizmetlerinin Planlanması, Organizasyonu ve İdaresi» Adlı Çevirinin Eleştirilmesi 185

**HEPATOSELLÜLER HASTALIKLARDA TIKANMA
SARILIKLARININ AYIRICI TEŞHİSLERİNDE SERUM
5'NUKLEOTİDAZ FERMENTİNİN AKTİVİTESİNİN ÖNEMİ
UZERİNDE BİR ÇALIŞMA**

Mehmet AKŞEHİRLİ (*)

Dr. Sabahattin ÖZKARAOĞLU (**)

Refik Saydam Merkez Hıfzassıhha Enstitüsü Kliniği Şb.

Klinik biyokimyada teşhis metodu olarak kullanılan enzimatik testlerin önemi, bilinen klasik metotlara kıyasla, bilhassa organo-spesifik enzimler için, bugün çok ileri derecededir. Bu arada özellikle imâl edildikleri yerlerden karaciğere taşınarak veya karaciğerde imâl edilerek safra yolları ile elimine edilen enzimlere «Safra Enzimleri» adı verilmiştir (1). Bunlar başlıca şunlardır :

- 1 — Alkalen Phosphatase
- 2 — L.A.P (Lösin amino peptidaze)
- 3 — Ceruloplasmin (Bakır Oksidaze)
- 4 — 5'Nukleotidaze

Çeşitli mekanizmalarla husule gelen sarılıkların (2) ve bilhassa tıkanma sarılıklarının ayırıcı teşhislerinde, özellikle bunların hepatosellüler hastalıklardan ayrılmasında 5'Nukleotidaz testi çok kıymetli neticeler verdiği bilinmektedir. Çalışmamızda bu hususu teyit eder neticeler alınmıştır. Ayrıca 5'Nukleotidaz ile beraber alkalen phosphatase tayinleri de yapılarak bu iki fermentin aktiviteleri arasında bir münasebet ve kıyaslama ile istatistik metotları ışığı altında bir değerlendirme yapılmıştır.

Bugüne kadar tıkanma sarılıklarının ayırıcı teşhislerinde alkalen phosphatase tayinleri en önde hatırlanan bir teattir. Alkalen phos-

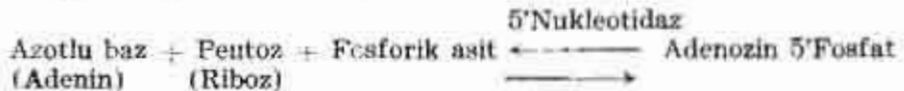
(*) Kliniği Şubesi Müdürü

(**) Biyokimya Lab. Şefi

phatase tayini ile de Koledok Kanalının taşla veya herhangi bir sebeple tıkanmasında safra akışının durması veya azalması hallerinde ve karaciğerin neoplazik hastalıklarında yükselmiş aktivite değerleri bulunabilmektedir. Ancak intrahepatik kolestaz ve kısmi tıkanmalarda alkalin fosphatas aktivitesi pek az yükselmekte ve klinik bir değer taşımamaktadır. Bu sebeple bu tip tıkanmaları hepatosellüler hastalıklardan ayırma yeteneği, alkalin fosphatas ile çok kere mümkün olamamaktadır. (Gutman 39). İntrahepatik kolestaz vak'alarını hepatosellüler hastalıklardan ayırmak 5'Nükleotidaz ile çok mümkündür. Çünkü intrahepatik kolestazda 5'Nükleotidaz aktivitesi normalin on misli arttığı halde hepatosellüler hastalıklarda artış pek cüz'idir. (Ortalama 17 - 20 Ü.I. arası) Alkalelen fosfataz aynı zamanda osteoplastik menşeli bir ferment olduğu için tıkanma sarılıklarının teşhisinde herhangi bir sebeple artan osteoplastik aktivitenin nazarı itibare alınması, artmış osteoplastik aktivite mevcudiyetinde tıkanma sarılıklarının alkalin fosfataz ile teşhisinin mümkün olamayacağı aşikârdır. Bu sebeple kemik menşeli habis urların karaciğer metastazlarında ve karaciğerin habis urlarının kemik metastazlarında alkalin fosfataz tayini bir kıymet ifade etmez. İşte bilhassa bu tip karaciğer vak'alarında 5'nükleotidaz testi, çok önemli neticeler verir. Osteoplastlar 5'nükleotidazı yapamazlar. Dolayısıyla kemik hastalıklarında bu enzim aktivitesi yükselmez. Bu sebeple karaciğer metastazları ile kemik metastazlarının birbirinden ayırmada ve aynı zamanda safra yollarında bir tıkanmanın mevcudiyetinde çok hassas bir test olduğu belirtilmiştir. (3-6)

MATERYAL VE METOD

5'Nükleotidaz fermenti hidrolazlar gurubundan bir fosfatazdır. Riboz'un beşinci karbon atomuna bağlı olan fosfat gurubunu nükleotidlerden ayrılmasını veya birleşmesini katalize eder. Nükleotidlerin yapısı bilindiği gibi bir pürin veya pirimidin bazı bir riboz veya dezoksiriboz (pentoz) ve fosforik asitten ibarettir. Pürin bazları adenin, guanin; pirimidin bazları da sitozin, timin ürasil olabilir.



5'nükleotidaz fermenti Ph 7.5 da optimum tesir eder. Bu Ph. da serumda bulunan ferment, alkalin fosfataz gibi, substrat olarak kullanılan Adenozin 5'fosfatı önemli derecede hidrolize eder. Neticede

inorganik fosforu açığa çıkarır. Adı geçen substrada aynı zamanda gene serumda bulunan alkalin fosfataz da tesir ederek hidrolize eder. Bunun için teknikde bir düzeltme yapılmalıdır. Önce total olarak serumdaki bütün fosfataz aktivitesi tayin edilir. Bu total fosfataz aktivitesi 5'Nükleotidaz ile alkalin fosfataz aktivitesi toplamıdır. Bundan sonra 5'Nükleotidaz inaktive edilir. Tekrar fosfataz aktivitesi tayin edilir. Son yapılan bu tayin yalnız alkalin fosfataz aktivitesine aittir. Total fosfataz aktivitesinden son bulunan alkalin fosfataz kıymetli çıkarılırsa geriye 5'nükleotidaz aktivitesi kalır. (3)

5'Nükleotidaz'ın inaktivasyonu üzerinde Z. Ahmet ve J. L. Reis (4) in çalışmalarından çok istifade edilmiştir. Şu çalışmaları şöyle özetleyebiliriz :

1 — 5'Nükleotidaz Mangan iyonları tarafından çok kuvvetli olarak aktive edilir.

2 — Nikel ve Çinko iyonları 5'Nükleotidaz aktivitesini ileri derecede inhibe ederler. Nikelin milimolar konsantrasyonu aşağı yukarı 5'nükleotidaz tesirini tamamen ortadan kaldırır. Bunun yanında alkalin fosfataz nikel iyonlarından hiç müteessir olmaz. Bu sebeple 5'Nükleotidaz inhibitörü olarak Nikel iyonları kullanılır.

3 — Fosfat iyonları 5'nükleotidazı alkalin fosfatazdan çok daha az inhibe ederler.

4 — Çinko proteinleri çöktürür. Bu etki nikel iyonlarında yoktur. Bunun için Çinko reaksiyonda kullanılmaz. Nikel ehemmiyetle kullanılabilir.

Çalışmamızda 5'nükleotidaz aktiviteörü olarak Mangan Sulfat inhibitörü olarak da Nikel Klorür kullanılmıştır.

Metodun esas ve prensibi yukarıda özetlenmiştir. Çalışmamızda Diana M. Campbell metodu (5-6) kullanılmıştır.

REAKTİFLER :

1 — Veronal Tampon çözeltisi (Ph 7.5) 8,25 gr. Natrium Diethyl barbitürat 140 ml. 0.2 N. HCl ile eritilir.. Distile su ile litreye tamamlanır.

2 — Adenozin 5. Phosphat çözeltisi (10 mM) 347 mgr. Adenozin 5 phosphat 18 ml. 0.1 N. NaOH ile eritilir. Distile su ile 100 ml. ye tamamlanır.

3 — Nikel Klorit çözeltisi (0.1 M) 2,4 gr. Nikel Klörür ($NiCl_2$) D. suda eritilerek 100 ml. ye su ile tamamlanır.

4 — Mangan Sulfat ($MnSO_4$) Çözeltisi. 320 mgr. mangan sulfat distile su ile eritilir. 100 ml. ye tamamlanır.

5 — % 10 triklor asetik asit sol.

6 — Stok Phosphat Standardı : (% 100 mgr. P. ihtiva eder) 2,19 gr. KH_2PO_4 distile suda eritilir. 500 ml. ye d. su ile tamamlanır. İçine 4-5 damla Cloroform konarak buz dolabında + 4° de saklanır.

7 — Çalışma Phosphor standardı. 1 ml. stok P. standardı alınır ve 99 ml. % 5 lik triklor asetik asit ilâve edilerek 100 ml. ye tamamlanır.

8 — Asetat Tampon (Ph. 4) 2.5 gr. Bakır Sulfat ($CuSO_4 + 5 H_2O$) ve 46 gr. Natrium asetat ($CH_3COONa + 3 H_2O$) 1 litre 2 N. Asetik asit içinde eritilir. Ph 4 e ayarlanır.

9 — Rhodol sol. 2 gr. Rhodol (Para methyl amino phenol sulfat) 80 ml. Distile suda eritilir. Buna 10 gr. Sodyum Sulfit ($Na_2SO_3 + 7 H_2O$) katılır. Distile su ile 100 ml. ye tamamlanır. Süzülür. Kahverenkli şisede + 4°C. de buz dolabında saklanır.

10 — % 5 gr. lik Amonyum Molibdat sol. 5 gr. Amonyum Molibdat distile su ile eritilir. 100 ml. ye tamamlanır.

ÇALIŞMA ŞEMASI

	Numune Tüpü	Kontrol Tüpü
Veronal Tampon Çözelti	1.5 ml.	1.3 ml.
Mangan Sulfat Çözeltisi	0.1 ml.	0.1 ml.
Nikel Klorür Çözeltisi	—	0.2 ml.
	37°C. de 3 dakika ısıtılır	
Serum	0.2 ml.	0.2 ml.
Adenozin 5 Fosfat Çözeltisi	0.2 ml.	0.2 ml.
	37°C. de 30 dakika su banyosunda ısıtılır. Sonunda	
% 5 Trikor asetik asit	2 ml.	2 ml.

Böylece ferment aktivitesi durdurulur. Benmariden çıkarılır. İyice karıştırılır. 5 dakika santrifüje edilir, veya Watmann 1 süzgeç kağıdından süzülür. Berrak süzüntü elde edilmelidir. Elde edilen berrak süzüntü ile aşağıdaki çemaya göre çalışmaya devam edilir.

Tüpler	Numune N	Kontrol K	Standart S	Blank B
Süzüntülerden	Numunedan 2 ml	Kontrolde 2 ml	—	—
P. Çalışma Standardı 1 ml. = 10 mikro gr. P	—	—	1 ml	—
10 Trüklar asetik Asit	—	—	1 ml	1 ml
Distile Su	—	—	—	1 ml
Asetat Tampon	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml
% 5 Amonyum Molibdat	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml
Rhodol	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml	3 ml

Karıştırılır. 5 dakika sonra Spektromik 20 Kırmızı filtre 840 milimikron dalga boyundaki ışıkla Blank tüpe karşı Optik dansiteleri okunur.

Optik dansite okunamazsa % 100 transmisyon değerleri cetvele bakılarak optik dansiteye çevrilir.

(Not : Renk koyu olup spektromikde okumak mümkün olmadığı takdirde tüplerin hepsi aynı nisbette distile su ile sulandırılarak okumak kabildir.)

HESAP :

Standart tüp 10 migro gr. Fosfor ihtiva ettiğinden enzimatik reaksiyon sonucu açığa çıkan fosfor 0.1 ml. serum için mikrogram olarak :

N — K

———— X 10 dur. Bunu mikromola çevirmek için (P. un atom
S — B vezi 31 dir)

N — K 1

———— X 10 X ——— Mikromol

S — B 31

Bir litre serum için bir dakikada açığa çıkan P. (Internasyonal üniteye uygun olarak)

$$\frac{N-K}{S-B} \times \frac{10}{31} \times \frac{1000}{0.1} \times \frac{1}{30} = \frac{N-K}{S-B} \times 108$$

Blank sıfır Optik dansiteye ayarlandığından :

$$\frac{N-K}{S} \times 108 = 1 \text{ lt. serumda 1 dakikada mikromol olarak } 5' \text{Nükleotidaz aktivitesi hesaplanır.}$$

ÜNİTE tarifi : (International)

37 derecede 1 dakikada 1 litre serumda 1 mikromol fosfor açığa çıkaran enzim aktivitesine 1 ünite International denir.

150 üniteden yüksek değerler için inkubasyon zamanını yarıya (15 dakika) indirerek neticeyi 2 ile çarpmak ve bu şekilde hesaplamak doğrudur.

Normal değerlerin 10 - 15 katına kadar enzim konsantrasyonu ile hidroliz arasında miktarı bir orantı vardır. 120 dakikaya kadar zaman bakımından bu orantı kinetikte işler. (6)

Normal değerler 2 - 15 ünite arasındadır. (6)

ÇALIŞMA NETİCELERİ :

Tatbik ettiğimiz metodun bizim çalışma şartlarımıza ve halkımızdaki durumuna göre normal değerlerini bulabilmek için evvelâ laboratuvar elemanlarından ve Yenışehir Sağlık Koleji talebelerinden alınan 15 kan serumu ile çalışıldı. Bulunan neticeler şöyledir :

$$\begin{aligned} \text{Ortalama} & \dots\dots\dots 6.58 \text{ Ü.İ.} \\ \text{Standart Deviation} & \dots\dots = 5.12 \\ \text{Normal Range (2 standart deviation ile)} \\ & 6.58 + 2 \times 5.12 = 16.82 \text{ Ü.İ.} \\ & 6.58 - 2 \times 5.12 = 0.000 \end{aligned}$$

Bu değerlerin Diana - M. Campbell (6) tarafından neşredilen 2 - 15 Ü.İ. normal değerlere çok yakın olduğu görülmektedir. 17 Ü.İ. üstündeki değerleri patolojik olarak kabul etmek lazımdır.

Metodu alkalen fosfataz ile mukayese etmek için aynı şahısların serumlarında Alkalen Fosfataz aktivitesi tayinleri de yapıldı. (8)

Bunlara ait neticeler Tablo : 1 de gösterilmiştir.

Tablo : 1

Sıra No	5'Nükleotidaz	Alkalen Fosfataz
1	15.2 Ü.I	1.9 Bessek Lauwry Ü.
2	3.2 »	1.3 » »
3	11.3 »	1.1 » »
4	4.1 »	0.8 » »
5	11.3 »	1.6 » »
6	12.0 »	0.6 » »
7	4.1 »	1.1 » »
8	2.7 »	1.2 » »
9	1.3 »	1.2 » »
10	4.0 »	1.7 » »
11	3.0 »	1.1 » »
12	1.4 »	1.7 » »
13	9.2 »	1.5 » »
14	11 »	2.1 » »
15	11.2 »	1.5 » »

Tablo : 1 - A

Normal Değerler

	5'Nükleotidaz	Alkalen Fosfataz
Ortalama	6.58 Ü.I	1.4 Bessey L.Ü
Standart Sapma -	5.12	0.41
Normal Range = 2 S.D.	0—16.82	0.58—2.22

Y O R U M L A M A

A — Normal İnsanlarda .

Tablo 1 deki sonuçların teker teker gözden geçirilmesile anlaşılacağı gibi seçmiş olduğumuz 15 şahsın tam sıhhatli ve test neticelerinin de normal değerler içinde olduğu görülür. Buna dair istatistik çalışma değerlendirilmesi Tablo 1 - A da gösterilmiştir. Bizim bulduğumuz normal ortalama değerler 6 - 15.8 Ü.I. dir ve Diana - M. Campbell'in 2 - 15 Ü.I. olan ortalama değerlerine çok yakındır. Seçilen 15 şahıs 18 - 32 yaş arasında genç ve sıhhatli kimseler olduğundan po-

pulationu temsil ederken en sıhhatli ve doğru rakamlar elde ettiğimize kaniyiz.

B — Hastalıklarda :

Çalışma ve mukayese kolaylığı bakımından iki guruba ayırdığımız karaciğer hastalıklarında aldığımız sonuçlar 2, 3, 4, 5, 5 A numaralı tablolarla 1, 2, 3, numaralı şekillerde gösterilmiştir :

Tablo : 2

Tıkanma Sarılıklarında Yapılan Deneylerde Bulunan Neticeler (21 Vak'a)

Vak'a No.	Klinik Teşhis	Hastahane ve Protokol No.	5'Nükleo tldaz Ü.1	A. Fosfataz Bessey L.U.
1	Pankreas Bağı	Y.I.H. 4973—67	274	4,5
2	Ca.	N.H. 6372	148	11,3
3	» »	A.H. 5629	64	0,8
4	» »	R.S.E. 2	178	21,8
5	» »	Y.I.H. 4975	69	12,4
6	Karaciğer Ca.	N.H. 7916	164	10,7
7	» »	Y.I.H. 4490	154	9,6
8	Taşla Tıkanma	R.S.E. 25	86	7,1
9	» »	Y.I.H. 5476	254	14,2
10	Kolangiolit	Y.I.H. 5000—39	17	1,9
11	»	Y.I.H. 5340	96	6,9
12	»	Y.I.H. 5340	43	5,1
13	Kolesistit	Y.I.H. 5122—69	14	1,8
14	Taşlı Kolesistit	Y.I.H. 5695	7	1,4
15	» »	Y.I.H. 5003	1	2,1
16	» »	Y.I.H. 11095	8	1,4
17	Akut Kolangit	Y.I.H. 5209	190	10,2
18	Intrahepatik Kolestaz	Y.I.H. 5809	140	4,9
19	» »	A.H. 6154	24	3,8
20	» »	Y.I.H. 5370	328	24
21	» »	Y.I.H. 9085	188	8,1

Y.I.H. = T. Yüksek İhtisas Hast. A.H. = Ankara Hastanesi N.H. = Ankara Numune Hast. R.S.E. = Refik Saydam M. Hıfz. Enst.

Tablo : 3**Tıkanma Sarılıklarında Elde Edilen Bulguların İstatistik Yönden İncelenmesi**

	5'Nükleotidaz	A.Fosfataz
Normal Ortalama Değerler	0—16,82 Ü.I	0,58—2,22 B.U
Patolojik Ortalama Değerler	114	7,8 B.L.U
Standart Deviation	96	6,4
Range	210—18	14,2—1,4
Önem Kontrolü. % 5 t kıymeti dağılıma göre	4,58 2,08	4,59 2,08

Tablonun incelenmesinden önem kontrollerine göre yapılan testlerin neticelerinin önemli (geçerli) olduğu anlaşılır.

Tablo : 4**Tıkanma Sarılıklarında Elde Edilen Bulguların Klinik Teşislere Göre Ortalamaları**

(20 Vak'a)

Klinik Teşhis	5'Nükleotidaz	A.Fosfataz
Pankreas Başı Ca. 5 Vak'a	146,6 Ü.I	10,16 B.L.U
Karaciğer Ca (2 Vak'a)	134	10,15
Taşa Tıkanma ve		
Kolangiolit (5 Vak'a)	99,2	7,04
Taşlı ve taşsız kolesistit	7,5	1,67
Akut Kolangit. 1 Vak'a	190	10,2
Intrahepatik Kolestaz	170	10,2

Tablo : 5
Hepatosellüler Hastalıklarda Elde Edilen Bulgular
(50 Vak'a)

Vak'a No.	Klinik Teşhis	Hastahane ve Protokol No.	J'Nükleotidürz	Albolen Fosfatürz
1	Kronik Hepatit	R.S.E. 4	190	6,2
2		R.S.E. 21	22,4	1,7
3		Y.I.H. 4585	15,8	2,4
4		R.S.E. 58	19	3,4
5		Y.I.H. 16500	23	3,1
6		A.H. 5491	11,2	3,3
7		Y.I.H. 5656	13,1	1,8
8		Y.I.H. 5689	11,7	3,1
9		N.H. 9064	1,4	5,4
10		A.H. 5675	6,4	9,2
11		Y.I.H. 5695	26	1,8
12	Siroz	Y.I.H. 4700	18	1,8
13		Y.I.H. 5141	238	3,4
14		Y.I.H. 1466	16,5	2,1
15		N.H. 8070	35	5,2
16		Y.I.H. 5698	15	4,2
17		Y.I.H. 1434	35	5,2
18		Y.I.H. 5840	11	4,1
19		İnter Hepatit	A.H. 5838	8
20	A.H. 5780		5,2	2,8
21	A.H. 5874		16	5,3
22	A.H. 5889		6,4	2,8
23	A.H. 6076		3	3,8
24	Y.I.H. 2044		18,6	2,4
25	Y.I.H. 2819		20,3	4,2
26	N.H. 5863		1,4	2
27	N.H. 5806		2,6	4
28	N.H. 9111		3,7	7
29	N.H. 8544		24	1,1
30	N.H. 9216		15,8	7,7
31	N.H. 8049		1,4	1,8
32	N.H. 8992		2,7	2,7
33	N.H. 8756		14,3	4,1
34	N.H. 8761		12,6	6,1
35	R.S.E. 3001		4,3	1,4
36	N.H. 8625		1,2	3,1
37	N.H. 8824		1,9	1,4
38	N.H. 8649		1,2	3,1
39	N.H. 8514		0,9	1,4
40	N.H. 8520		1,2	1,2
41	A.H. 5403		0,9	4,4
42	A.H. 5180		0,9	2,4
43	A.H. 5623		3,5	3,1
44	Y.I.H. 4250		15	2,1
45	N.H. 8336		16	2,1
46	N.H. 8273		14	2,8
47	N.H. 7150		16	2,1
48	Y.I.H. 4692		1,2	2,8
49	Y.I.H. 4585	1,3	0,7	
50	Y.I.H. 4883	20,7	1,1	

R.S.E. = Refik Saydam M. Hifz. Enst. Y.I.H. = T. Yüksek İhtisas Hastahanesi A.H. = Ankara Hastahanesi N.H. = A. Numune Hast.

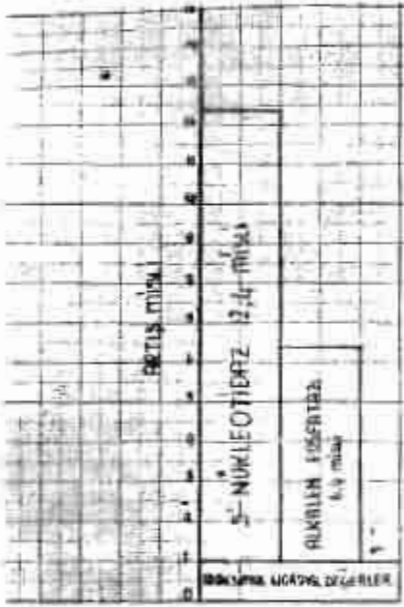
Tablo : 5 - A**Hepatosellüler Hastalıklarda Elde Edilen Neticelerin İstatistik Yönden İncelenmesi**

	5'Nükleotidaz	A.Fosfataz
Normal Değerler	0—16,82	0,58—2,22
Patolojik Değerler Ortalaması	15	3,35
Standart Deviation \pm	26,8	1,89
Range \pm 1. S.D. ile	0—41,8	1,56—5,24
Önem Kontrolü % 5 lik «t» kıymeti dağılışıma göre	7,14 2,008	7,12 2,008

Tablonun tetkikinden yapılan testlerin istatistiki yönden önemli (geçerli) olduğu anlaşılmaktadır.

Tablo : 6**Hepatosellüler Hastalıklarda Elde Edilen Neticelerin Klinik Teşhislere Göre Ortalama Değerleri**

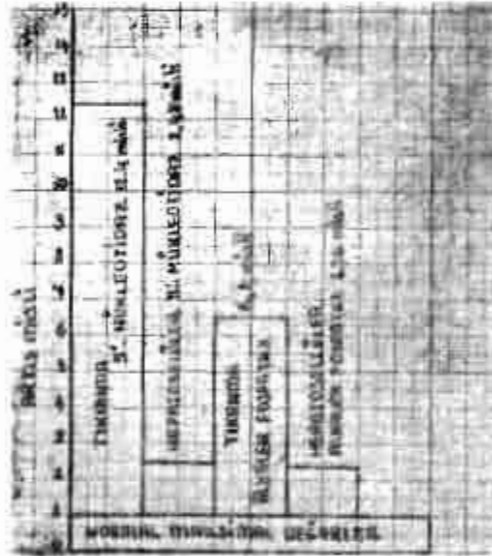
Klinik Teşhis	5'Nükleotidaz	A.Fosfataz
Kronik Hepatit (11 vak'a)	30,9 Ü.I	3,76 B.L.Ü
Siroz (7 vak'a)	22	6,29
İnfee Hepatit	8	3,12



ŞEKİL 1 : Tıkanma sarılıklarında bulunan maksimal değerlerin, maksimal normal değerlere göre artış grafiği.



ŞEKİL 2 : Hepatosellüler hastalıklarda bulunan maksimal değerlerin maksimal normal değerlere göre artış grafiği.



ŞEKİL 3 : Tıkanma ve Hepatosellüler sarılıklarla bulunan neticelere göre artış misillerinin mukayeseli grafiği.

1 — TIKANMA SARIKLIKLARINDA YORUM :

Bu guruba dahil ettiğimiz hastalıklarda bulunan neticeler Tablo 2 de gösterilmiştir. Bu tablonun incelenmesinde anlaşılacağı gibi tıkanma sarılıklarında gerek 5'Nükleotidaz ve gerekse alkalen fosfataz değerleri yüksek bulunmuştur. Ancak özellikle 5'Nükleotidazdaki artış alkalen fosfataza göre daha barizdir. İstatistik olarak bu değerler üzerinde yapılan çalışmalar Tablo 3 ve 4 de sunulmuştur. Bu tabloların da incelenmesinden anlaşılacağı gibi tıkanma sarılıklarında 5'Nükleotidazda artış alkalen fosfataza göre daha barizdir. Grafik üzerinde çalışmalar Şekil : 1 de gösterilmiştir. Buna göre normal değerlere göre 5'Nükleotidaz 12,4 misli arttığı halde alkalen fosfatazda bu artış ancak 6,4 mislidir. Bir diğer enteresan husus da bilhassa intrahepatik kolestaz ve akut kolangit vak'alarında ve habis vetirelere bağlı tıkanmalarda alkalen fosfataz'a nazaran 5'Nükleotidaz çok daha belirli ve dikkate şayan neticeler vermektedir.

2 — HEPATOSELLÜLER HASTALIKLARDA YORUM :

Bu guruba dahil ettiğimiz hastalıkları da tablo 5 de topladık. Tablonun incelenmesinde anlaşılacağı gibi hepatosellüler hastalıklarda, üzerinde çalıştığımız her iki ferment de pek nadir vak'alarda artış göstermekte ve diğerlerinde artış pek az olmaktadır. Yüksek artış değeri veren iki vak'anın kronik hepatit ve siroz teşhisi ile klinikte tedavi gördüğü, ancak bunlarda ayrıca intrahepatik kolestaz tablosunun bulunduğu aşıkardır. Ayrıca bu iki vak'ada alkalen fosfataz değerlerinin normal hudutlar içinde bulunduğu nazara alınırsa böyle hallerde alkalen fosfataz ile teşhise gidilemeyeceği anlaşılmaktadır. İstatistik çalışmalar (9) Tablo 5 - A, 6 ve buna ait grafik gösteriler Şekil 2, 3 de gösterilmiştir. Bunların incelenmesinde safra enzimleri dediğimiz bu fermentler tıkanma sarılıklarında artmakta hepatosellüler hastalıklarda ise artış pek az seviyede olmaktadır.

N E T I C E

1) 5'Nükleotidaz aktivitesinde normal ortalama 0 - 16,82 Ü.I ve alkalen fosfatazda 0,58 - 2,22 Bessey Lauwry Ünitesidir ki bu değerler literatürdeki değerlere yakındır.

2) 5'Nükleotidaz fermenti bilhassa tıkanma sarılıklarında çok yüksek aktivite göstermektedir. Bu yüksek değerler Karaciğer Ca,

gibi habis vetirelere bağı olursa çok yüksek seviyede olmakta ve bu şekilde tıkanmanın habasete bağı olduğu hakkında şüpheli bir bilgi vermektedir. Diğer İntrahepatik kolestaz, taşla tıkanma, gibi vetirelerde de artış bariz olarak husule gelmektedir. Tıkanma sarılıklarında artış normalin 12,4 misli olduğu halde, hepatosefüller hastalıklarında bu nisbet 2,48 kadardır.

3) Alkalen Fosfataz bugüne kadar klinik biyokimyada tıkanma sarılıklarının teşhisinde önemle kullanılmaktadır. Ancak yaptığımız çalışmalar göstermiştir ki, 5'Nükleotidaz aktivitesindeki yükseliş alkalen fosfatazın yanında daha bârizdir. Tıkanma sarılıklarında 5'Nükleotidaza göre alkalen fosfataz ancak yarıya yakın bir artışla belirmekte ve çok kere de normal hudutlar içinde kalmaktadır. (Şekil : 3) Bilhassa neoplazik vak'alarda böyle bir vetireyi alkalen fosfataz ile belirtmeğe imkân olmadığı halde, 5'Nükleotidaz ile neoplazik vetireleri de laboratuvar çapında belirtmek veya teşhise yardımcı olarak kabul etmek mümkün görülmektedir.

Bu durum Tablo 2 ve 3 üü incelenmesinde anlaşılmaktadır.

4) Alkalen Fosfataz osteoblastik menşeli bir fermenttir. Bu bakımdan tıkanma sarılığı yanında osteoblastik aktivite de varsa alkalen fosfataz böyle bir durumda teşhise yardımcı olamaz. Çünkü aktivite yüksekliği osteoblastik olarak da husule gelmiştir ve birbirinden ayırmağa imkân yoktur. 5'Nükleotidaz ise kemik dokusunda hemen hemen hiç teşekkül etmez ve osteoblastik aktivitede 5'nükleotidazda bir değişiklik olmaz.

5) 5'Nükleotidaz ayrıca intrahepatik kolestaz dediğimiz vak'aları diğer tıkanmalardan ayırmağa yarayan tek fermenttir ve bu husus çok önemlidir. Çünkü tıkanma sarılıklarında tedavi çok kere yüz güldüren bir operation olduğu halde İntrahepatik kolestazda tedavi konservatiftir.

Ö Z E T

15 kişilik sağlam insanlar gurubunda 5'Nükleotidaz ve alkalen fosfataz aktivite tayinleri yapılmış ve bu iki testin halkımızda ve bizim şartlarımızda normal değerleri tesbit edilmiştir.

21 kişilik Tıkanma ve 50 kişilik hepatosellüler ikter gruplarının da 5'Nükleotidaz ve alkalen fosfataz tayinleri yapılarak, tıkanma sarılıklarını hepatosellüler hastalıklardan ayırma yeteneği araştırılmış. bunlara ait neticeler istatistik metotları ile değerlendirilmiştir.

Elde edilen bulguların ışığı altında, 5'Nükleotidaz aktivitesi tayini tıkanma sarılıklarında ve karaciğer metastazlarını ayırmada uygun ve önemli bir test olarak kullanılması tavsiye ve teyit edilmiştir.

S U M M A R Y

5'Nucleotidas and alkaline phosphatase activity tests were made in the groups of persons composed of 15 and normal value were determined according to our conditions and character of our country.

The normal average of 5'nucleotidas activity is 0 - 16,82 LU and alkaline phosphatase is 0,58 - 2,22 Bessey-Lauwry units.

5'nucleotidas and alkaline phosphatase tests were made on the 21 obstruction and 50 hepato-cellular icterus groups, in order to separate the obstruction icterus from hepato-cellular ones.

The average increasing degree of obstruction icterus is 12,4 times, in the hepato-cellular diseases 2,48 times more than the normal specially in the obstruction cases connected to the harmful manners (as in the pancreatic head and in the lever carcinoms) the increasing rates are more evident. This result opens us the possibility for the determination of maligne.

In the alkaline phosphatase obstruction diagnosis, it is necessary not to exist any osteo - blastic activity.

5'nucleotidas tests which were never made before in the bone - marrow even gives us a higher result always in the cases of obstruction icterus.

Our research work has shown and proved us that, 5'nucleotidas is the only ferment to discriminate the intra hepatic cholestas cases than the obstruction icterus ones.

LİTERATÜR

- 1 — Richterich, R. 1964. The Diagnostic Significance of the plasma enzyme. Ciba Symposium 12., 3.
- 2 — Scherlok, Sh. 1964, New Aspects in the patho-physiology of Jaundice. Triangle. VI., 4.
- 3 — Türkvan, M. 1969, Sarılıkların ayırımında 5' - Nükleotidase aktivitesinin belirlenmesi önemi üzerinde bir çalışma. Mavi Bülten, 1, 1.
- 4 — Ahmet, Z., Reis, J.L., 1959, The activation and inhibition 5' - Nükleotidase. Biochem. J. 69, 386.
- 5 — Varley, H. 1967, Practical Clinical Biochemistry. William Heinemann Medical Books Ltd.
- 6 — Campbell, M.D., 1962, Determination of 5' - Nükleotidase in blood serum. The Biochem. J. 82. 24. P.
- 7 — Aras, K. 1964 Klinik Biyokimya. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınlarından. Sayı 126. 95.
- 8 — Bessey, A.O. Lauwry, O.H., and Brock. M.J., 1946, Serum acid and alkaline phosphatase. J. Biol. Chem. 1964, 321.
- 9 — Hacettepe Tıp Fakültesi İstatistik Enst. İstatistik 131 Metotları Kurs Notları. 1968.

**DENEYSEL OLARAK ENFEKTE EDİLEN FARELERDE
PENİCİLLİNE İLE TEDAVİDEN SONRA
INVIVO L. FORMLARININ İZOLASYONU**

Dr. Mesude AKTAN (*)

Sevgi SOY (**)

Refik Saydam Merkez Hıfızınhanha Enstitüsü

Bu güne kadar birçok araştırmacı hayvan uzviyetinde penicillin etkisi altında çeşitli bakterilerin L formlarını incelemiştir.

Bunların bir kısmı deneysel olarak bakteriyi hayvana inoküle ettikten sonra penicilline ile tedavi sırasında periton sıvısını Phasen contraste mikroskopta tetkik ile L kolonilerinin meydana gelişini incelemiş (7 - 12) bir kısmı yine farelerde aynı deneyi yaptıktan sonra kültür izolasyonuna çalışmıştır (5, 13, 9, 12).

Gerek insanlarda kronik enfeksiyonlarda L kolonilerinin izolasyonu, gerek hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda L formlarının üretilmesi, bir çok araştırmacı L form kültürlerinin kronik enfeksiyonları provoke ettiği kanısına varmıştır (6, 10, 8).

Tipik bakterilerle enfeksiyon sırasında antibiyotik etki altında L fazına dönüştü, canlı organizmada L formlarının oldukça uzun süre hayatiyetlerini muhafaza etmeleri gittikçe önem kazanmaktadır (12). Bizimde bundan evvel yaptığımız çalışmalardan aldığımız sonuçlar bu görüşleri teyit eder mahiyettedir. Yaptığımız çalışmalardan birinde, Ankara Numune hastanesi çocuk servisinde ateşli hastalardan yaptığımız hemokültürlerde L formu üretmiş (1), diğer bir çalışmamızda da Pyogenastitisi bir ineğin antibiyotik ile tedavisin-

(*) Koleksiyon Laboratuvarı Şefi

(**) Koleksiyon Laboratuvarı Mütessesini

den sonra müteaddit defalar L kolonisi izole etmiştik (2). Başka bir çalışmamızda da bir çok fare ve tavuk ambriyonunda yaptığımız L formu kültürlerinin patogeneite deneylerinde tavuk ambriyonlarından Stabil L kültürü izole etmiş ve bu L kolonilerini kısmen patogen bulmuştuk (13).

Bu defaki çalışmamızda ise fareleri deneysel olarak *Salmonella typhi* murium suşu ile enfekte edip, bir kaç saat sonra tedavi dozunda enjekte edeceğimiz pënicilline etkisi ile hayvanın muhtelif organlarında L formlarının meydana gelip gelmediğı ve muhtelif araklarla in vivo L kolonilerinin izolasyonunun mümkün olup olmayacağı araştırılmıştır.

Materyal ve Metod

Yaptığımız çalışmada kullandığımız bakteri, kolleksiyonumuzda mevcut *Salmonella Typhi* murium 209 liyofilize suşu idi. Bu suşu âdi jeloz vasatına pasaj yaparak 18 saat 37° de inkubasyondan sonra kullandık. Ayrıca L formu kültürlerinin izolasyonu içinde aşağıdaki vasatları hazırladık.

1 — Sulu vasat : Bacto beef-Heart infusion Broth hazır vasatına ayrıca Yeast extract ve glyucose ilâve edip kullanılacağı zamanda % 10 oranında normal at serumu kattık.

2 — Katı vasat : Kolonilerin durumunu incelemek için PH 7,6 - 7,8 arasında glycoslu Tryptoslu agara % 10 oranında normal at serumu ilâve edilerek hazırladık.

HAYVAN INOKÜLASYONLARI VE DENEYLERİ : Deneylerimizi üç seri halinde yaptık. Her seri deneyde aldığımız sonuçları birbirine çok yakın bulduk. İlk iki deneyde 20 ser, üçüncü deneyde 30 fare kullandık. Deneylerde kullandığımız *S. typhi* murium 209 suşunu jeloz vasatında 37° de 18 saatlik inkubasyondan sonra her bir yatak jeloz kültürünü 4 mililitre fizyolojik tuzlu su ile emülsyon yaptık, sonra yine fizyolojik su ile mililitresinde 2×10^{-8} bakteri ihtiva etmek üzere tesbit ettik. Bu emülsyondan 20 gr. ağırlığındaki beyaz farelere periton içine 0,5 c.c. inoküle ettik. Dört saat sonra 50.000 ünite prokain pënicillin G den 0,5 c.c. intramüsküler enjekte ettik. Her üç deneyde de kontrol olarak 5 er fare kullandık. Bu hayvanlara sadece *S. typhi* murium kültürü verdik, pënicillin vermedik.

Penicillin enjekte edilen fareler 2, 6, 24, 48 saat ve 3 gün sonra öldürülerek kanlarından ve iç organlarından (dalak, karaciğer, akciğer, böbrek) normal vasatlara ve L. formu kültürlerinin ürediği serumlu Beef-heart infusion Broth'a ve serumlu tryptoslu agar plaklarına ekim yaptık.

Katı vasata ekilen kültürler 2 gün 37° de % 10 CO₂ konsantrasyonunda sulu vasata ekilen kültürlerde 37° de 10 gün bıraktık.

Sonuç ve Tartışma

Üç defa tekrarlanan deneylerde aşağıdaki açıklanan, birbirine yakın sonuçlar elde edildi.

a) Her üç deneyde de bütün kontrol fareleri 24 saat içinde öldü ve hemokültürlerde *S. typhi* purium üredi.

b) Penicilline tedavi edilen farelerde ilk iki ve altı saatte öldürülenlerde bol miktarda L. kolonisi tesbit edildiği halde, 24, 48 ve 72 saat sonra öldürülen veya kendiliğinden ölenlerde L. kolonileri daha az üredi.

c) Her üç deneyde de kendiliğinden ölen farelerde L. kolonileri izole edildi. İlk izolasyonlarında tipik görülmeyen L. kolonileri sonraki pasajlarında tipik koloni haline geldiler (resim 1, 2, 3).



Resim : 1



Resim : 2



Resim : 3

d) Her üç deneyde muhtelif organlardan üretilen L kültürlerinin idamesine birinci deneyde 3 - 4, ikinci deneyde 7 - 8 inci pasaja kadar devam edildi. Sonradan kültürlerde üreme durduğundan daha ileri pasajlar yapılamadı.

e) Yapılan bu çalışmada uzun süre pasajları devam ettirilebilen Stabil L kolonisi kültürü elde edilemedi. (Üçüncü deneyde izole edilen L formlarının pasajları halen devam etmektedir).

f) İzole edilen L form kültürlerinin bir kısmı pasajlar sırasında normal bakteri formuna döndü.

g) Farelerden özellikle ilk deneyde sadece kalp kanından kültür izolasyonu yapıldı. Üçüncü deneyde ise iç organlardan (dalak, karaciğer, akciğer, böbrek) da kültür yapılarak L form kolonileri üretildi.

Yukarıda açıklanan sonuçlar, *S. typhi* murium ile deneysel olarak infekte edilen farelerde Penicillinin, invitro deneylerde olduğu gibi, invivo olarakta L formu teşekkülüne sebep olduğunu ve dolayısıyla çeşitli organlardan L formu izolasyonunun mümkün olabileceğini göstermiştir (sonuçlar cetvel 1, 2).

Bu konuda araştırma yapan Bonifas ve Grasset (7) Penicillinin hayvan vücudunda L kolonileri meydana getirdiğini bildirmişlerdir. Schmitt ve Slomska (11) nin çalışmaları farelere Stabil L formu kültürü inoküle edildiği zaman hayvanların bütün organlarından L formu kolonilerinin izole edilebildiğini göstermiştir ki, bu da mikroorganizmin sirkülasyonla canlının bütün organlarına dağıldığını teyit etmektedir.

Young ve Dahlquist (14) deneysel olarak hayvanlarda meydana getirdikleri pyelonephritis olaylarında Penicillinin etkisi altında L formu kolonilerinin ürediğini tesbit etmiş bulunmaktadırlar. Carey, W., Muschel, L., ve Baron, N. (4) nin kanlarına göre, virulansı fazla olan bir bakteri süşunun aksiyonu nedeniyle, fazla virulansa karşı hümorale ve selülar savunma gücü karşısında atipik L formu şekline dönüşmektedir.

Kagan ve Prozorosky (8) deneysel olarak streptokok A grubunun Stabil L formu ile enfekte ettikleri maymunlarda anjinin provoke edilemediğini araştırmışlar ve L formlarının hassas dokularda uzun süre canlı kaldığını ve bu süre içinde toksik bir çıkarım ile allerjik etki yaparak patalojik bir reaksiyona sebep olduğunu tesbit etmişlerdir.

Gerek bütün bu araştırmalar ve gerekse yaptığımız çalışmalar, infekte organizmada Penicillin tedavisi ile bakterinin L formuna geçtiklerini göstermektedir. (Penicillin ileri derecede olmakla beraber diğer antibiyotikler karşısında da aynı durum meydana gelmektedir).

Cetvel : 1

Muhitlif saatlarda ölen farelerden izole edilen I. koloniler.

Kısa saat sonra ölmüşlüğü.	BİRİNCİ TECRÜBE		İKİNCİ TECRÜBE		ÜÇÜNCÜ TECRÜBE	
	İnfekte edilen fare adedi	Izole edilen I. kolonisi.	İnfekte edilen fare adedi	Izole edilen I. kolonisi.	İnfekte edilen fare adedi	Izole edilen I. kolonisi.
2 Saat	2	2 Farelerden L. ++	3	3 Farelerden L. ++	5	3 Farelerden L. ++
6 Saat	3	2 Farelerden L. ++	3	2 Farelerden L. -	3	3 Farelerden L. ++
24 Saat	3	3 Farelerden L. ++	3	1 Farelerden L. -	3	2 Farelerden L. ++
48 Saat	3	1 Farelerden L. ++	3	1 Farelerden L. -	3	1 Farelerden L. ++
3 Gün	3	---	3	1 Farelerden L. ++	5	---
Toplam	15	6 Farede L. ++	15	8 Farelerden L. ++	25	9 Farelerden L. ++
Kontrol Fare	5 +	21 saatte öldü.	5 +	24 saatte öldü.	5 +	24 saatte öldü.

Cədvəl : 2

3 Təcrübədəki alınmış sonuqlar.

Kür vəaf sənədi səhifələrinin sayı	Fərq		Ezələ edilən 1. fərqin kəmərin.		Ezələ edilən normal typhi oortusun		Sınıqlar çirək alın fərqində		Sınıqlar alın fərqindən Ezələ edilən 1. kəmərin.		Sınıqlar alın fərqindən Ezələ edilən 8. typhi oortusun	
	Fərq	Aded	1. fərqin kəmərin.	2. fərqin kəmərin.	1. fərqin oortusun	2. fərqin oortusun	1. fərqin çirək alın	2. fərqin çirək alın	1. fərqin çirək alın	2. fərqin çirək alın	1. fərqin çirək alın	2. fərqin çirək alın
2	11		8 Fərq 4 kəmərin.		3 Fərq 8 typhi oortusun		2 Fərq 4 kəmərin.		2 Fərq 4 kəmərin.			
4	11		7 Fərq 4 kəmərin.		4 Fərq 8 typhi oortusun		1 Fərq 4 kəmərin.		1 Fərq 4 kəmərin.			
24	11		3 Fərq 4 kəmərin.		7 Fərq 8 typhi oortusun		3 Fərq 4 kəmərin.		2 Fərq 4 kəmərin.		1 Fərq 8 typhi oortusun	
48	11		7 Fərq 4 kəmərin.		8 Fərq 8 typhi oortusun		1 Fərq 4 kəmərin.		1 Fərq 4 kəmərin.		1 Fərq 8 typhi oortusun	
5 gün	11		2 Fərq 4 kəmərin.		10 Fərq 8 typhi oortusun		1 Fərq 4 kəmərin.		1 Fərq 4 kəmərin.		1 Fərq 8 typhi oortusun	
Toplam	55		29 Fərq 4 kəmərin.		32 Fərq 8 typhi oortusun		8 Fərq 4 kəmərin.		4 Fərq 4 kəmərin.		2 Fərq 8 typhi oortusun	

Aldığımız sonuç, diğer araştırıcıların bulgularının ışığı altında bizi, Organizmada meydana gelen L formlarının özellikle, fazla duyarlı dokularda uzun müddet canlı kalmasının gerek kronik enfeksiyonları provoke etme bakımından, gerekse allerjik reaksiyonlar meydana getirme yönünden büyük rol oynadıkları kanısına iştirak ettirmektedir.

Ö Z E T

Farelerde periton içine *Salmonella typhi murium* kültürü inoküle edildikten sonra, intramüsküler pënicillin ile tedavi edilmiştir. Muayyen aralıklarla kandan ve diğer organlardan (dalak, karaciğer, akciğer, böbrek) yapılan kültürlerde L formu kolonileri izole edilmiştir.

S U M M A R Y

Mice were treated with pënicilline intramuscularly after they inoculated with the *S. typhi murium* culture intraperitoneally. L form colonies were isolated from the cultures of blood and other organs (spleen, liver, lung and kidney) at certain times.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — Aktan, M., 1962, Yüksek fevriil hastaların hemokültürlerinde üreyen L formu kolonileri, Türk Hij. Tec. Biyol. Derg., 22, 126.
- 2 — Aktan, M., Aktan, F., 1960, Die Entstehung der L Phase von *Corynebacterium pyogenes* nach der Antibiotika Behandlung einer an *Pyogenes Mastitis* Erkrankten Kuh. Dtsch. Tierärz. Wschr., 15, 405.
- 3 — Aktan, M., 1960, Bakterilerin L formlarının pathogenite Deneyleri, Türk. Hij. Tec. Biyol. Derg., 20, 348.
- 4 — Carey, W., F. Muschel, L., and Baron, L., 1960, The formation of Bacterial protoplasts *in vivo*, J. Immunol., 84, 183.
- 5 — Carrère, L., et Roux, J., 1954, Formes évoltives de bacteries dans les hémocultures faits expérimentaux, C.R. Soc. Biol., 148, 2052.
- 6 — Goldzeski, C.V., 1965, Association of Bacterial L Phase organismus in chronic Infections, Nature (London), 205, 1340.

- 7 — Grasset et Benfay, 1965, Modalités de Transformation en formes L. *in vivo* de *Proteus vulgaris* et d'autres *Enterobacteriaceae* sous l'action de la Pénicilline. *Ann. L'Inst. Past.*, 88, 651.
- 8 — Kagan, S. V., Prozorovsky, E., 1964, L'Angine Experimentale du Singe provoquée par les formes L. des Streptocoques du groupe A., *Ann. L'Inst. Past.*, 116, 734.
- 9 — Koptelova, E. and Mironova, T.K., 1968, Ein Methode zur Erhaltung von L Formen aus Meningokokken (*Zbl. Ref.*, 214, 3, 212).
- 10 — Scharp, C., 1968, Isolation der L. Formen von *Bartonella Bacilli* - Formis. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 128, 1072.
- 11 — Schmitt - Slomska, 1967, Group A. Streptococcal. L. Form. *J. Bact.*, 93, 451.
- 12 — Schmitt, J., Slomska et Lucel, Y., Varnier, 1969, Essai D'isolement de Bacteries en Phase L. chez des souris inoculés avec des Streptocoques du groupe A et Traités par pénicilline., *Ann. L'Inst. Past.*, 117, 346.
- 13 — Tulazne, R. et Lavillaureux, 1954, Pouvoir Pathogène Experimental pour la souris, d'une souche de formes L. des bacteries. *C.R. Soc. Biol.*, 148, 2080.
- 14 — Young, R. M., Dahlquist, E., 1967, Pathogenicity of L forms of *Staphylococcus aureus*. *Ann. Clin. Pathol.*, 48, 466.

BUC - H.
1969

1969 - 70 INFLUENZA EPİDEMİSİ VE LABORATUVAR BULGULARIMIZ

Dr. Eihau ÖZLÜARDA

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü,
Dünya Sağlık Teşkilatı Türkiye Ulusal Grip Merkezi

Orijini katıyetle bilinmemekle beraber, Hong Kong'daki 1968 influenza epidemisinin Kıt'a Çini'nden buraya yayılmış olabileceği tahmin edilmektedir. 13 Temmuz'da Hong Kong'da başlayan salgın, iki hafta içinde azami seviyesine yükselmiş ve altı hafta kadar devam etmişti. Halkın % 15 i hastalığa yakalanmakla beraber mortalite oranı düşüktü ve klinik semptomlar selimdi. Etkeni olan virus 17 Temmuz'da izole edildi ve, 1967 yılının A2 susundan antijenik farklılık gösterdiğinden, Londra'daki Dünya Grip Merkezi (WIC) ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (A.B.D.) Amerikalılar Uluslararası Grip Merkezi (ICA) ne gönderildi. Bu merkezlerde, Hong Kong susunun, A2 virusun tamamen ayrı antijenik özellikte bir varyantı olduğu teyid edildikten sonra, Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) 16 Ağustos'ta salgının bütün dünyaya yayılabileceğini ihtar etti.

Influenza virusu varyantlarının Hong Kong içinde ve dışında süratle yayılması, bu bölgede nüfus yoğunluğunun çok fazla oluşuna ve aynı zamanda, Kıt'a Çini ve dünyanın diğer bölgeleri ile sıkı ilişki bulunuşuna bağlanabilir. Halk yoğunluğu o kadar fazladır ki, sıcak subtropikal iklim yazlarında dahi burada epidemiler çıkabilir (1).

Nitekim, bu yeni varyant Hong Kong'da çok geniş bir epidemiyi sebep olmuş ve 1957 yılında olduğu gibi süratle Hindistan ve Kuzey Avustralya gibi uzak ülkelere yayılmıştı. Daha sonra salgının hızı azalmış, fakat 1968 - 69 kışında kuzey yarımküresindeki birçok ülkelerde epidemiler olmuştu. A.B.D. dışında, bütün bu ülkelerde hastalık selim seyretmiş ve ölümlerde büyük bir artma olmamıştı. A.B.D. de ise normalinden fazla ölüm adedi 1957 - 58 pandemisindekiine eşitti.

Güney yarımküresinde epizootik 1969 Mayıs - Haziranında başladı; hastalık klinik olarak belirdi ve ihbar edilen vak'a adedinde ancak orta derecede bir artma vardı.

Ülkelerin çoğunda hastalık, mutad anı şekli ile değil, yavaş yavaş ve içi için yayılmıştı. Bu şekilde içten içe yayılma ve hastalığın A.B.D. de dünyanın diğer ülkelerine nazaran değişik şekilde seyretmesi, Hong Kong virusun olağanüstü özelliği olarak kabul edilmişti. Bu hususlar aydınlatılabildiği takdirde, gripsten korunma için daha etkin çareler bulunabilecekti (2).

Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) na bağlı Türkiye Ulusal İnfluenza Merkezi olarak çalışan laboratuvarımızda, 1968 sonbaharında yaptığımız virolojik ve serolojik çalışmalar, 1969 yılı başına kadar Hong Kong Gribi'nin ülkemize girmemiş olduğunu göstermişti (3). Enstitü'müzün dergisinde yayımlanmış olan bu çalışmalarda vardığımız sonuçlar, WHO ve WIC tarafından da teyit edilmişti. Serolojik testler, halkımızda Hong Kong Gribi etkenine karşı yeteri kadar antikor bulunmadığını ve, daha evvelki A2 susları ile hazırlanmış aşılardan Hong Kong gribine karşı koruyucu olamayacağını göstermişti. Daha sonra orijinal Hong Kong virusu ile hazırladığımız aşılarla aşılanan laboratuvar personelimizden aldığımız çift kan serumlarında yaptığımız deneyler ise, bu aşının homolog antikorlar hasil ettiğini göstermiştir.

1969 yılı başında, geniş bir salgın şeklinde olmamakla beraber, ülkemizde grip vak'alarında artma görüldü. Bu vak'aların Hong Kong gribi etkeni ile meydana geldiği laboratuvarımızda yaptığımız virolojik ve serolojik çalışmalarla tesbit edildiği gibi, Şubat 1969 da izole ettiğimiz ilk İnfluenza A2 virusun WIC de yapılan tetkikinde Heng Kong '68 varyantı ile identik olduğu teyit edildi. Bu ilk izolmandan sonra, Ankara ve Gölçük'ten gönderilen boğaz çalkantı (BÇ) numunelerinden 19 İnfluenza A suşu izole edildi. Bunlarla yapılan hemagglütinasyon - inhibisyon testleri (HI) ile hepsinin Hong Kong 68 varyantına benzediği gösterildi (Tablo 1). Hasta ve normal şahıs serumlarında yapılan serolojik çalışmalarda, daha evvelki A2 suslarına ait olanlar kadar fazla olmamakla beraber, Hong Kong/68 susuna ait antikorlar da tesbit edildi (Tablo 2 ve Tablo 3).

Avrupadaki Hong Kong Gribi salgınları Nisan 1969 ayı sonuna kadar azalarak devam etti ve Mayısta söndü. WHO dan gelen bir geride (4). Kasım ayında İspanya'da A2 Heng Kong 68 varyantı

Tablo 1. 1969 Yılında İzole Edilen İnfluenza Virus Suşlarında Yapılan H.A.I. İdentifikasyon Testleri Sonuçları

Table 1. Results of the HAI Tests Made on the Influenza Virus Strains Isolated in 1969, Using Patients' Sera.

Suşlar Isolates	Serumlardaki HAI titreleri — HAI titres in sera						Flu B polyvalent (WHO)
	A2/57 (WHO)	Hasta serumları — Patients' sera					
		1		2		3	
		Acute	Convales.	Acute	Convales.	Convales.	
A2/Turkey/1/69	320	80	640	20	640	640	≤ 80
A2/Turkey/2/69	80	40	160	(—)	640	40	≤ 10
A2/Turkey/3/69	(—)	≤ 20	320	(—)	640	≤ 50	(—)
A2/Turkey/9/69	(—)	(—)	160	(—)	320	40	(—)
A2/Turkey/10/69	(—)	(—)	80	(—)	320	20	(—)
A2/Turkey/11/69	≤ 20	(—)	160	(—)	320	40	(—)
A2/Turkey/12/69	80	40	160	10	640	—	10
A2/Turkey/13/69	320	40	320	20	> 640	—	40
A2/Turkey/14/69	160	...	640	320	≤ 80
A2/Turkey/15/69	320	...	640	320	≤ 80
A2/Turkey/16/69	640	...	640	640	≤ 160
A2/Turkey/17/69	320	...	640	640	≤ 160
A2/Turkey/18/69	≤ 320	...	≤ 320	160	≤ 40
A2/Turkey/19/69	≤ 640	...	≤ 640	320	≤ 40
A2/Turkey/20/69	≤ 640	...	≤ 640	320	≤ 40
A2/England/12/64	2560	640	> 640	40	2560	320	(—)
A2/Hong Kong/1/69	≤ 20	(—)	160	(—)	640	80	(—)
B-Singapore/2/64	40	40	80	160	320	40	2560

- (1) İlk izolasyonun yapıldığı hastanın serumları. Nefahat serumu, ilk serumdan 17 gün sonra alınmıştır. — Sera of the patient from whom the first isolation was made. The convalescent phase serum was taken 17 days after the acute one.
- (2) Boğaz çalkantisından virus izole edilemeyen hastanın serumları. İlk ve ikinci serumlar 21 gün ara ile alınmıştır. — Sera of the patient from whose throat washing virus isolation could not be made. Acute and convalescent phase sera were taken with a 21-day interval.
- (3) Yazarın serumu olup hastalığın başlangıcından 15 gün sonra alınmıştır. Writer's serum, which was taken 15 days after the onset of the disease.

Table 2. 1969 - 70 Hong Kong Gribi Salgınında Hasta ve Normal Şahıs Serumlarında Yapılan Komplement Birleşmesi Testi Sonuçları
 Results of the Complement Fixation Tests Made on the Sera Taken From ARD Patients and Healthy Persons During 1969 - 70 Hong Kong Influenza Epidemic.

Serumlar Sera	Mevsim Season	Tetik edilen serum Examined serum	Influenza negative		Influenza A			Influenza B	
			No.	%	No. of positive adeti	%	Mean titre	No. of positive adeti	Mean titre
Hasta serumu patients' sera.	1969 İlk 6 ay First 6 months	Acute	27	82	7	21	9	0	0
		Çift - paired	7	21	25	76	27	3	15
		Tek - Single	31	72	10	23	14	2	6
	1970 Son 6 ay Last 6 months	Acute	2	67	1	33	8	1	33
		Çift - paired	1	33	2	67	32	1	33
		Tek - Single	5	70	2	67	32	1	33
Normal serumlar Sera from healthy persons	1970 İlk 6 ay First 6 months	Acute	6	53	4	36	18	1	9
		Çift - paired	1	9	9	82	24	3	27
		Tek - Single	10	57	12	28	18	7	16
		Toplam - Total	96	51	72	39		21	11
1969 ilk 6 ay - First 6 months			61	40	61	40	12	52	20
1969 Son 6 ay - Last 6 months			142	17	81	23	14	20	8
1970 İlk 6 ay - First 6 months			70	46	61	53	17	9	6
		Toplam - Total	273	49	233	40		61	11

Acute - L serum - Acute phase serum; Conv. - 2 serum - Convalescent phase serum

ile geniş salgınlar olduğu bildirilmekteydi. WHO'nun Epidemiyolojik Kayıtlar Bülteni'nden edindiğimiz bilgilere göre, bu salgın İspanya sınırından Fransa'ya, gemilerle İngiltere, Danimarka ve İsveç'e, İtalya'dan Avusturya, Yugoslavya ve İsviçre'ye ve buralardan diğer Avrupa ülkelerine yayılarak bir pandemi halini aldı. 1968 - 69 mevsiminde Hong Kong virusun şiddetli salgınlar yapmış olduğu ABD ve Hollanda gibi ülkelerde bu sefer salgınlar nadir ve hafif oldu. Buna karşı, geçen mevsim yaygın salgınlar olmayan ülkelerde, meselâ Türkiye ve İngiltere'de geniş bir epidemiy halinde seyretti.

Hong Kong influenza virusunun meydana getirdiği salgınlar, şimdiye kadar alışılan şeklin dışında bir seyir takip etmektedir. Meselâ İngiltere'deki son salgında solunum hastalıklarından ölüm adedi uzun yıllardanberi görülmemiş bir seviyede, beklenenin 4 - 5 misli üzerindeydi. ABD'de ise durum oldukça farklıdır. 1968 - 69 salgını 1957 - 58 denberi görülenlerin en şiddetlisi idi, buna karşı 1970 yılı başında influenza, sporadik vak'alar halindeydi ve solunum enfeksiyonları mortalitesinde yalnız orta derecede bir artma vardı. (Solunum hastalıklarından olan ölümlerin adedindeki artmalar, ötedenberi influenza salgınlarının şiddeti hakkında bir ölçü olarak kabul edilmektedir.) İngiltere'de 1968 - 69 kışında Hong Kong influenza A virusu yaygın şekilde mevcut olduğu halde, bu sürede mortalitede yalnız hafif bir artış oluşu ve aynı virusla hasil olan şiddetli bir epideminin ancak bir yıl geçtikten sonra ortaya çıkmasının nedenleri henüz anlaşılabilmiştir (5). Aynı husus ülkemiz için de söz konusudur. 1969 başında Hong Kong virusuyla meydana gelen salgınlar sınırlı kalmış, fakat 1970 başında aynı virus suşu ile geniş bir epidemiy husule gelmiştir.

Ülkemizde 1969 - 70 mevsiminde gripal vak'alar Aralık ayının ortalarından itibaren artmaya başladı, 1970 Ocak ayına kadar şiddetli ve geniş bir epidemiy halini aldı. Şubat sonunda epideminin şiddeti azalmaya başlayarak nihayet sporadik vak'alar şeklinde devam etti.

Aralık 1969 ayı sonunda laboratuvarımıza gönderilen boğaz çalkantısı numunelerinden 25 adet A2 influenza suşu izole edildi. Bunların 14 adedinde yapılan idantifikasyon testleri, hepsinin A2/Hong Kong 68 virusuna benzediğini gösterdi (Tablo 4). Grip şüpheli hastalardan alınarak gönderilen çift serumlarda yapılan kompleman birleşmesi (CF) testlerinde genellikle influenza A antikorlarında artma tesbit edildi (Tablo 3).

Tablo 4. 1970 Yılında İzole Edilen İnfluenza Virus Süslerinde Yapılan H.A.I. İdentifikasyon Testleri Sonuçları

Table 4. Results of the HI Tests Made on the İnfluenza Virus Strains Isolated in 1970.

S o y l a r Isolater	Serumlardaki HAI titreleri — HI titres in sera					
	A2/Hong Kong/8/66	A2/England /1/66	A2/England /13/64	A2/Taiwan /1/64	A2/Singapore /1/57	B polyvalent
A2/Turkey/1/70	> 320
A2/Turkey/3/70	> 1280	> 1280	(—)	(—)	(—)	(—)
A2/Turkey/6/70	> 1280	160	(—)	(—)	(—)	(—)
A2/Turkey/7/70	> 1280	160	(—)	(—)	(—)	(—)
A2/Turkey/9/70	> 1280	640	(—)	(—)	(—)	(—)
A2/Turkey/11/70	> 1280	640	(—)	(—)	(—)	(—)
A2/Turkey/13/70	> 1280	< 320	(—)	(—)	(—)	(—)
A2/Turkey/14/70	1280	< 640	(—)	(—)	(—)	(—)
A2/Turkey/15/70	> 1280	320	(—)	(—)	(—)	(—)
A2/Turkey/16/70	> 640	160	(—)	(—)	(—)	(—)
A2/Turkey/18/70	> 640	160	(—)	(—)	(—)	(—)
A2/Turkey/19/70	1280
A2/Turkey/20/70	320
A2/Turkey/25/70	> 640
A2/Hong Kong/8/66	> 1280	640	(—)	(—)	(—)	(—)
A2/England/12/64	80	640	80	(—)	(—)	(—)
B/Singapore/3/64	(—)	...	(—)	(—)	(—)	1280

Normal şahıs serumlarında CF testi ile aradığımız influenza A antikorları seviyesi, ülkemizde bu enfeksiyonun aktivitesi hakkında fikir vermektedir. Meselâ, 1969 un ilk yarısında tetkik ettiğimiz serumların % 40 ında, 1969 un ikinci yarısında % 33 ünde, ve 1970 in ilk yarısında % 53 ünde influenza A antikorları tesbit edildi ki bu bulgular virus izolasyon çalışmaları sonuçlarına paraleldir. Nitekim, 1968 yazında Hong Kong da ortaya çıkan grip salgını ülkemize 1969 başında girmiş, fazla yayılmıyorken beraber küçük salgınlar yapmıştır. 1969 sonuna kadar, sporadik vak'alarla devam eden virus aktivitesi 1969 Aralık ayı ortalarında birdenbire artmış ve salgın ülkemiz çapında genişlemiştir.

Hong Kong influenza virusunun biyolojik ve antijenik özellikleri, son yıllarda izole edilmiş A2 influenza virus suşlarından belirli farklar göstermektedir. Meselâ son yıllardaki A2 suşlarının aksine, Hong Kong varyantı, burun - boğazdan alınan numunelerden, ekim suretiyle, embriyonlu yumurtada ve rhesus maymun böbrek doku kültürlerinde aynı derecede kolaylıkla izole edilmektedir. Hatta bazı laboratuvarlarda, embriyonlu yumurtada izolasyon şansı, doku kültürlerindekiinden iki misli fazla olmuştur. Yine evvelki A2 ve A1 varyantlarının aksine, Hong Kong virusun, kobay eritrositlerini tavuk eritrositlerinden daha yüksek titrede hemaglutine etmesi özelliği yoktur (6).

1969 - 70 mevsiminde gerek hasta ve gerekse normal şahıs serumlarında CF testi ile tesbit ettiğimiz influenza A antikorlarını hemaglutinasyon - inhibisyon (HI) testi ile identifikasyona tabi tuttuk. Antikorların genellikle A2/Hong Kong/8/68 suşundan ziyade, daha evvelki A2 varyantlarına yakınlığı bizi şaşırttı (Tablo 3). Fakat WHO Virus Ünitesi'nden gönderilen, konu ile ilgili bir bildiri (7) bu bulgumuzu teyit eder mahiyetteydi. A2-Hong Kong 68 varyantının yeni bir antijenik değişikliğe uğradığı ve meselâ, son izole edilen bazı A2 influenza viruslarının A2 Hong Kong 8/68 den ziyade A2/57 suşuna benzediği WIC de tesbit edilmişti. Şimdilik bu antijenik değişikliğin, epidemiyolojik önem arz etmeyecek kadar az olduğu ifade edilmektedir (8). Maamafih, fikrimizce, geçen mevsim geniş salgın yapmayan virusun bu mevsim aynı ülkede yaygın epidemiy meydana getirmesi antijenik bünyesindeki değişikliğe atfedilebilir.

1969 - 70 mevsiminde A2/Hong Kong/68 varyantı yanında, bazı ülkelerde, influenza B virus ta izole edilmiştir. Bizde izole edilen

İs-susun hepsi A2 tipi olarak idantifiye edilmiştir (Table 1. 4). Bununla beraber, bazı şahısların üstöste grip geçirdiklerini ifade etmeleri ve serumlarda yapılan CF testlerinde yüksek oranda adenovirus antikorları bulmamız, ülkemizde de Hong Kong gribi yanında, griptenzer diğer enfeksiyonlarını da aktivite gösterdiği fikrini vermektedir. Gerek hasta ve gerekse normal şahıs serumlarında, influenza B antikorlarına, seyrek olmakla beraber tek tük rastlanmış ve bir hastada B antikorlarında yükselme tesbit edilmiştir.

Gripten korunmak için son salgın amili ile hazırlanan aşilar yanında, aminoadamantane bileşiminde bazı kemoprofilaktikler tavsiye edilmişse de, bir kısım araştırmalar, diğer A tipi virusların hücre kültürlerinde ve farede üremesini önleyen bu kimyasal maddenin, A2-Hong Kong/68 virusu ile hasil olan enfeksiyona karşı koruyucu etkisi olmadığını kontrollü çalışmalarda tesbit etmişlerdir (9). İlaçm koruyucu etkisiniin görüldüğü daha evvelki çalışmalarda, ilaçm verildiği şahıslarda evvelden kazanılmış HI antikorlarının bulunmasının rol oynadığı kabul edilmektedir. Gerek grip aşilarının, gerekse kemoprofilaktiklerin gripten koruma oranı düşüklüğü karşısında, iki metodun kombinasyonunun kullanılmasının faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Gripten korunmada interferon da denenmiştir (10). Solov'ev, influenza profilaksisinde, insan lökositlerinin invitro olarak Newcastle virusla muamelesi suretiyle elde edilen interferonla, 1969 Ocak-Şubat aylarında Sovyetler Birliği'ndeki Hong Kong gribi salgını esnasında saha çalışmaları yapmıştır. 11.000 kişi üzerinde yapılan bu kontrollü çalışmada, yaş gruplarına göre değişmek üzere, % 56,3 ve % 69,2 arasında bir effektivite elde edilmiştir.

Interferon tabii enfeksiyon sonucu da insan vücudunda hasil edilir. Yalnız bunun miktarı, şahsın ve virus süsunun, interferon meydana gelmesi için gerekli özelliğe sahip olup olmamasına bağlıdır. İzole edilen Hong Kong virusları, interferon - pozitif ve interferon - negatif olmak üzere, bu fenotipik karakteri haiz olup olmadıklarına göre alt gruplara ayrılabilir.

Hong Kong virusun elektron mikroskopta görülen yapısı evvelki influenza virus suşları ile aynıdır (11). İçinde bir Ribo Nükleo Protein (RNP) iplikçeği bulunan, pleomorfik ve hemaglütinin ve nöraminidaz çıkıntuları ile örtülmüş bir zarftan ibarettir. RNP helikal olarak kıvrılmış ve silindirik bir görünüm almıştır. 4 - 25 kıvrımı vardır. Nadiren bir zarf içinde birden fazla heliks bulunabilir.

Ö Z E T

1968 yılı yazında Hong Kong'da ani ve geniş bir salgına sebep olan influenza A2 virusun yeni bir varyantı, 1968 - 69 mevsiminde bütün dünyaya yayılarak bazı ülkelerde şiddetli, fakat çoğunlukla hafif epidemilere sebep olmuştur. 1969 Mayıs ayında kuzey yarımküresinde sönün bu epidemiyi, 1969 - 70 mevsiminde eskisinden daha şiddetli ve geniş bir şekilde yayılarak bir pandemi halini almıştır. Çoğunlukla hastalığın kliniği selim ve komplikasyonları az olmuştur.

1968 - 69 mevsiminde Hong Kong gribi salgınının şiddetle hüküm sürdüğü ABD, Hollanda gibi ülkelerde, 1969 - 70 mevsiminde salgınlar hafif geçmiş, geçen mevsim epideminin şiddetli olmadığı Türkiye, İngiltere gibi ülkelerde ise 1969 - 70 mevsiminde salgın süratle yaygın bir hal almıştır.

Ülkemize Hong Kong Gribi 1969 yılı başında girmiş, lokal salgınlar yapmış ve hastalardan alınarak gönderilen materyellerden izole edilen virusun A2/Hong Kong/68 tipinde olduğu, gerek laboratuvarımızda, gerekse WIC tarafından teyit edilmiştir. 1969 ilkbaharında laboratuvarımızda izole edilen 20 adet Hong Kong virusu suşu liyofilize edilerek saklanmıştır. Serolojik çalışmalarımız hasta serumlarında ve epidemiyolojik bakımdan tetkik ettiğimiz normal şahıs serumlarında influenza A antikoru mevcutluğunu göstermiştir.

Orijinal Hong Kong/68 virusu WIC den temin edilmiş ve bununla hazırladığımız aşılarda aşıladığımız laboratuvar personelimizin serumlarında Hong Kong virusa karşı antikoru meydana geldiği tesbit edilmiştir. 1968 sonbaharında normal, hasta ve aşı şahıs serumlarında yaptığımız serolojik çalışmalar, halkımızda Hong Kong virusa karşı koruyucu antikoru bulunmadığını göstermiştir.

1969 Aralık ayında yine aynı virusla ülkemizde başlayan grip salgını bu kez bütün yurdu etkileyen geniş bir epidemiyi halini almış ve şiddetini Şubat ortalarına kadar sürdürmüştür. Hastalardan alınarak gönderilen numunelerden 25 adet influenza A virusu izole edilmiş ve hepsinin Hong Kong virusa benzediği idantifikasyon testleri ile teyit edilmiştir. Serolojik bulgularımız, WIC'de de tesbit edildiği gibi, Hong Kong/68 varyantında hafif bir antijenik değişim olduğu fikrini vermektedir.

Grip aşısının koruyucu etkisinin düşük olması nedeni ile bir kısım kimyasal bileşikler ve interferon bu konuda denenmiş, bunlarla da optimal seviyede bir korunma elde edilememiştir.

1969 - 70 HONG KONG INFLUENZA EPIDEMIC IN TURKEY AND RESULTS OF THE LABORATORY STUDIES

Dr. Elhan ÖZLUARDA

Refik Saydam Central Institute of Hygiene, WHO National Influenza Centre

SUMMARY

The laboratory studies carried out by the end of 1968 have showed that the Hong Kong influenza had not entered this country by that time, and the population had not had antibodies to the «new» strain (3).

In January 1969 the cases of influenza-like illness began to increase. In February, 20 strains of virus A2 Hong Kong/68 were isolated and seriological evidence of infection with virus A2 Hong Kong 68 was obtained (Tables 1, 2, 3). The influenza incidence has declined towards the end of March.

The influenza epidemic became widespread in Turkey during December 1969. All age groups appeared to be affected. School classes were closed in about half of the provinces. It seemed that half of the population had been attacked. The disease has been clinically mild. 25 strains of influenza A virus were isolated. The haemagglutination-inhibition (HAI) tests made on the 14 of the isolates, identified them as A2 Hong Kong-68 type (Table 4). The complement fixation (CF) tests made on the paired sera of influenza patients showed antibody rise to influenza A (Table 3).

The CF tests made on the sera taken from healthy patients have given an idea on the activity of this infection in Turkey; e. g., influenza A antibodies were found in 40 % of the sera taken during the first half of 1969; these ratios were 33 % and 53 % during the se-

second half of 1969 and the first half of 1970, respectively. These findings were in parallel with the virus isolation studies (Table 3). As a matter of fact, the Hong Kong influenza had entered this country at the beginning of 1969 and caused small outbreaks. The activity of the virus has been maintained by the sporadic cases by the end of 1969. The incidence of the infection increased quickly in the first weeks of 1970 and the disease became widespread in the country.

The HAI tests made on the sera with influenza A antibodies during 1969 - 70 season showed that the A antibodies in the sera of influenza patients and healthy persons were mostly closer to the previous variants of A2 virus than the Hong Kong strain (Table 3). This may be a confirmatory finding for the last antigenic drift in the original Hong Kong strain (7). The occurrence of the widespread 1970 epidemic with same virus which had caused only small outbreaks during previous season, may be attributable to this antigenic change.

The high proportion of antibodies to adenoviruses in the sera of ARD patients and healthy persons during the same season and the influenza B antibody rise found in the paired sera of the influenza patients showed that the other ARD cases were also prevalent during the Hong Kong influenza activity in this country.

LİTERATÜR

- 1 - Chang, W.K., 1969, National Influenza Experience in Hong Kong, 1968. Bull. Wid Hith Org., 41, 349 - 351.
- 2 - Cockburn, W.C., Delon, P.J., Ferreira, W., 1969, Origin and Progress of the 1968 - 69 Hong Kong Influenza Epidemic. Bull. Wid Hith Org., 41, 345 - 348.
- 3 - Özlüardo, E., 1968, Hong Kong Gribi ve Etkeni ile Yaptığımız Laboratuvar Çalışmaları. Türk Hij. Tec. Blyol. Der. XXVIII, 3, 244 - 261.
- 4 - Cockburn, W.C., 1969 (12 Kasım), Ulusal Influenza Merkezlerine Genelge. WHO, Cenevre.
- 5 - Morbidity and Mortality, Weekly Report, 1970, 19, 4, U.S. Dept. of Health and Welfare.
- 6 - Coleman, M.T., Dowdle, W.R., 1969, Properties of the Hong Kong Influenza Virus. 1. General Characteristics of the Hong Kong Virus. Bull. Wid Hith Org., 41, 415 - 418.
- 7 - Cockburn, W.C., 1970 (17 Şubat), Ulusal Influenza Merkezlerine Genelge. WHO, Cenevre.
- 8 - Weekly Epidemiological Record, 1970, WHO, 45, 9.
- 9 - Galbraith, A.W., Oxford, J.S., Schild, G.C., Watson, G.I., 1969, Study of 1-Adamantanamine Hydrochloride Used Prophylactically During the Hong Kong Influenza Epidemic in the Family Environment. Bull. Wid Hith Org., 677 - 682.
- 10 - Solov'ev, V.D., 1969, The Results of the Controlled Observations on the Prophylaxis of Influenza With Interferon. Bull. Wid Hith Org., 41, 683-688.
- 11 - Murphy, F.A., Coleman, M.T., 1969, Internal and Surface Structure of Hong Kong Influenza Virus. Bull. Wid Hith Org., 41, 701 - 704.

SAÇLI DERİ MANTAR ENFEKSİYONLARINDA GRİSEOFULVİN'E KARŞI DİRENÇLİLİK TEŞEKKÜLÜ

Dr. Hayati ERMEN (*), Dr. Ömer YAPAR (**), Asist. Enis DALKILIÇ (***)

GİRİŞ

Dermatofit enfeksiyonlarının tedavisinde griseofulvin'in kullanılması Gentes (1) tarafından bildirildikten sonra, ilaç pek çok araştırmacı tarafından incelenmiş ve bugün bütün dermatologların tercih ettiği spesifik bir antimikotik haline gelmiştir.

Tedavi için ilaç uzun bir süre kullanılmaktadır. Bu sürede griseofulvin'e dirençliliğin meydana gelmesi veya dirençli hale gelen süştan yeni bir enfeksiyonun meydana gelmesi ihtimalleri düşünülmüş ve bu maksatlarla muhtelif dermatofit enfeksiyonlarının seyri esnasında sistemik olarak griseofulvin'e dirençlilik testlerinin yapılmasına ihtiyaç duyulmuştur. Aytoun ve ark. (2) Robinson ve ark. (3) ancak bu konuda yapılan araştırmalar henüz az sayıda ve neticeleri karar verdirici olmaktan uzaktır.

Takdim edilen çalışmada griseofulvin verilen tinea capitisli hastalardan, başlangıçta ve muayyen aralıklarla kültürler elde edilmiş ve bu kültürlerin griseofulvin'e karşı hassasiyet değişikliği araştırılmıştır.

Materyel ve Metod

Ankara Numüne Hastahanesi Dermatoloji Kliniğine müracaat eden ve saçlı deri dermatomikozu teşhisi konulan hastalar araştırmamıza konu olmuştur. Evvelâ hastalardaki lezyonlardan kültür ya-

(*) A.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Kürsüsü Profesörü

(**) Ankara Numüne Hastahanesi Dermatoloji Kliniği Şef Muavini

(***) A.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Kürsüsü Asistanı

pılmış ve griseofulvin tedavisine geçmiştir. Bunu takiben hastalar genellikle 15 er gün aralıklarla davet edilerek, menfi çıkıncaya kadar mantar kültürleri yapımı tekrar edilmiştir.

Bütün hastalardan primer ve tedavi esnasında elde edilen kültürler saklanmış ve hep bir arada griseofulvin dirençlilik testlerine tabi tutulmuştur.

Griseofulvin tedavisi; 0 - 4 yaşlar arasında günde 3 defada verilmek üzere Kg. başına 50 mg. 5 - 8 yaşlar arasında günde 375 mg. 9 yaştan büyük hastalarda günde 500 mg. olarak hesaplanmıştır.

Dirençlilik testleri sıvı vasatlarda, griseofulvini aseton içinde eriterek yapılmış, her suş için 1 cc de 0.3 - 0.75 - 1.5 - 3 - 5 - 8 - 10 - 15 - 30 - 75 mikró gram griseofulvin ihtiva eden Sabouraud buyyonu tüpleri kullanılmıştır. Tüplere sıvının içine dalacak şekilde filtre kâğıdı şeritleri konarak, üremenin, ıslanan bu şeritler üzerinde, meydana gelmesi sağlanmıştır.

Ekimden 15 gün sonra okunan üreme dereceleri + ilâ + + + + arasında değerlendirilmiştir.

S u n u ç l a r

Araştırma süresince primer kültür yapıldıktan sonra griseofulvin verilerek muayyen aralıklarla müteaddit kültür yapılabilen hastaların sayısı Trichophyton schoenleini üretilenlerde 17, Trichophyton mentagrophytes üretilenlerde 5, Microsporum canis üretilenlerde ise 2 dir. Bazı hastalarda 2 inci kültürden sonra mantar üretilenmiş diğerlerinde ise menfi kültür neticeleri, 3 üncü veya 4 üncü kültürden sonra meydana gelmiştir.

Griseofulvin verilmeden önce üretilen suşlarda bu antimikotiğe karşı hassasiyet sınırı T. schoenleini de 0.75 - 30 mikrogram, T. mentagrophytes de 0.75 - 5 mikrogram, M. canis de 8 mikrogram olarak bulunmuştur. Bu neticeler mantarların griseofulvine initial hassasiyetlerinin değişik olduğunu göstermiştir.

Griseofulvin vermekle T. schoenleini üretilen 9 hastanın suşlarında ilâca karşı bir dirençlilik teşekkül etmemiştir. Diğer 8 hastanın suşunda ise 15 inci günden itibaren 1 cc de 0.75 ilâ 15 mikrogramla ölçülebilen dirençlilik artışı belirmiştir (Tablo 1)

Tablo 1.

Hastalardan üretilen T. schoenleii'de griseofulvine
havi resistans deneyleri.

Hastalardan elde edilen sular +	Muhitelif griseofulvin konsantrasyonlari ve iletme dereceleri											
	+ +0.3	0.70	1.5	3	5	8	10	15	80	75	0	
4A	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4C	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5A	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5C	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7A	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
12A	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
12B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
12C	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
13A	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
13B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
13C	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
14A	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
14B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
17A	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
17B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
17C	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Üretilen 5 *T. mentagrophytes* suşunun birisinde griseofulvine dirençlilik görülmemiş diğer 4 suşta 15 günlük tedaviden sonra 1 cc de 0.75 ilâ 13.5 mikrogramlık dirençlilik artışı olmuştur (Tablo 2)

Hastalardan üretilen *M. canis* suşunun sayısı 2 dir bu iki suşta da 15 günden itibaren 1 cc de 7 ilâ 22 mikrogram civarında dirençlilik artışı teşekkül etmiştir (Tablo 3).

M ü n a k a ş a

Mikroorganizmalarda zamanla antibiotiklere az veya çok dirençlilik halinin meydana geldiği görüldüğünden griseofulvin'e karşı da hassas mantarlarda böyle bir durumun teşekkül edebileceği düşünülmüştür.

Bu hususta yapılan sistematik araştırmalarda, Rosenthal ve Wise (4), Wrong ve Rogers (5), Blank ve Smith (6), Hildick - Smith ve Blank (7), Blank ve Roth (8), Grin ve Nadazdin (9) griseofulvin'e karşı dermatophytlerde dirençliliğin meydana gelmediğini ifade etmişlerdir.

Diğer taraftan Robinson ve ark. (3) Rosenthal ve Wise (4), Erbakan ve Aksungur (10) besi yerlerinde mantarları gittikçe artan griseofulvin kesafetine alıştıranak invitro resistansın meydana geldiğini göstermişlerdir. Aynı şekilde griseofulvin alan hastalardan üretilen kültürlerinde tedavi sonuna doğru daha dirençli hale geldiğine dair yayınlar mevcuttur. Desai (11) *T. rubrum* ve *T. violaceum* enfeksiyonlarında, Fisher ve ark. (12) *E. floccosum*, Michaelides (13) *E. floccosum*, Michaelides (13) *T. tonsurans*, Berry ve ark. (14) *T. rubrum* üretilen birer vakada tedavinin başlangıcı ile sonu arasında üreyen mantarların griseofulvine karşı dirençliliğin arttığını bildirmişlerdir.

Araştırmamızda *T. schoenleini*, *T. mentagrophytes*, ve *M. canis* bahis konusu olmuştur. *T. mentagrophytes* de bariz olmak üzere tedavi edilen hastalardan üretilen dermatophytlerin yarısında dirençliliğin arttığı görülmüştür.

Diğer bazı araştırmalarla bulgularımız arasında fark olması, griseofulvinde henüz standart duruma gelmemiş resistans deneylerindeki teknik değişikliklerden veya böyle çalışmalardaki vak'a sa-

Tablo 2.
Hastalardan üretilen *T. mentagrophytes*'de griseofulvine
havi resistan dencyleri.

Hastalardan elde edilen sular	Muktefil griseofulvin konsantrasyonlari ve in vivo dereceleri										
	0,3	0,75	1,5	3	5	8	10	15	30	75	0
6.A	+	++	++	++							
6.B	+	+	+	+							
15.A	+	+	+	+							
15.B	+	+	+	+							
23.A	+	+	+	+							
23.B	+	+	+	+							
27.A	+	+	+	+							
27.B	+	+	+	+							
33.A	+	+	+	+							
33.B	+	+	+	+							

(*) Rakamlar hastadan elde edilen suyun miktarina, A harfi primer kültür, B harfi ise aynı hastadan elde edilen ikinci kültürleri belirtmektedir.

(**) Mikro gram olarak ölçülen griseofulvin konsantrasyonu.

Tablo 3.

Hastalardan üretilen *Microsporium canis*'de griseofulvino
havi rezistan deneyleri.

Hastalardan elde edilen sıvılar +	Muhtelif griseofulvin konsantrasyonları ve üreme dereceleri										
	++0,3	0,75	1,5	3	5	8	10	15	30	75	0
24.A	+++	+++	+++	+++	+++	++	—	—	—	—	+++
24.B	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	—	—	+++
24.C	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	—	—	+++
24.D	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	—	—	+++
36.A	+++	+++	+++	+++	++	++	—	—	—	—	+++
36.B	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++	—	+++
36.C	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	+	—	+++
36.D	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	+	+	—	+++

(*) Hekimler hastadan izole edilen süpürünüm, A. harfi primer kültürü, B. C. ve D. harfleri ise aynı hastadan elde edilen müteakib kültürleri belirtmektedir.

(**) Mikro gram olarak ml'de griseofulvin konsantrasyonu.

yılarının eksikliğinden ileri gelebilir. Deneylerimizde elde edilen bütün kültürlere aynı zamanda, aynı işlemler uygulandığından teşekkül eden dirençliliğin kati olarak ölçülebildiği kabul edilmelidir.

Bulgularımızda bir kısım vakalarda dirençliliğin, artması diğerlerinde ise aynı kalmasının sebeplerini yorumlamak güçtür. Griseofulvin tedavisinden istifade etmeyen bazı şahıslarda ağızdan normal doz verildiği halde ilâcın serum seviyesinin düşük kaldığı görülmüştür. Mantarları kapsıyan lezyonların vücuttaki mevkilerine göre griseofulvin'in mantara gayrimuntazam veya az miktarda erişmesi de mevzu bahisdir. Roth ve Blank (15) Hildick - Smith ve Blank (7). Kaldıkları tedaviye alınan bütün hastaların şahsi ihmalleri yüzünden ilâcı düzenli bir şekilde aldıkları da şüphelidir. Böylelikle bu gibi şahıslarda ilâcın mantarla kesif ve düzenli olarak temasa gelmediği dolayısıyla tedavi edici dozla karşılaşmayan mantarlarda dirençliliğin teşekkül ettiği düşünülebilir.

Elde ettiğimiz neticelere göre griseofulvin'e tedavi esnasında, az belirli de olsa bir dirençliliğin meydana geldiği, fakat bu dirençliliğin şimdilik, verilen tedavi dozlarını değiştirecek nitelikte olmadığı kanısına varmak mümkündür.

Ö Z E T

Saç deri enfeksiyonları tedavisinin seyri esnasında amil olan mantarın griseofulvin'e karşı dirençliliğin artması ihtimalini araştırmak için: 24 tinea capitisli hastadan tedavinin başında ve 15'er gün aralıklarla, seyri esnasında kültürler yapılmış ve bunlar griseofulvin'e karşı dirençlilik testine tabi tutulmuşlardır.

17 *Trichophyton schoenleini* suşunun 8 inde, 5 *Trichophyton mentagrophytes* suşunun 4 ünde, 2 *Microsporum canis* suşunun 2 sinde de dirençlilik arttığı görülmüştür. Testlerde arttığı tesbit edilen hassasiyet sınırı 1 cc de 0,75 ilâ 22 mikrogram griseofulvin miktarları arasındadır.

S U M M A R Y

Development of Resistance Against Griseofulvin in Tinea Capitis Cases.

From 24 tinea capitis cases were cultured *T. Mentagrophytes*, *T. schoenleini* and *M. canis*. In these cases A development of resistance against griseofulvin had been investigated during griseofulvin therapy.

After the first culture the patient was treated with griseofulvin and the culture was repeated every 15 days till cultures resulted negative. Resistance tests were performed with initial and succeeding cultures at each strain.

A slight resistance against griseofulvin developed in 50 percent of the strains.

L I T E R A T U R E

- 1 — Gentles, J.C. 1958. Experimental Ringworm in Guinea Pigs. Oral Treatment with griseofulvin. *Nature*. London, 182, 476 - 477.
- 2 -- Aytoun, R.S.C. Cambell, A.H., Napier E.J. and Seiler D.A.L., 1960, Mycological Aspects of Action of Griseofulvin Against Dermatophytes. *A.M.A. Arch. Dermatol.* 81 650 - 656.
- 3 -- Robinson, R.C.V., Ferchot, T.N. and Robinson, H.M., 1960, invitro resistance Studies with Griseofulvin. *A.M.A. Arch. Dermatol.* 81, 681 - 683.
- 4 — Rosenthal, S.A. and Wise, R.S., 1960, Studies Concerning the Development of Resistance to Griseofulvin by Dermatophytes. *A.M.A. Arch. Dermatol.* 81, 684 - 689
- 5 -- Wrong, N.M., Rogers, S., 1960. Clinical Experiences with Griseofulvin. *A.M.A. Arch. Dermatol.* 81, 776 - 778.
- 6 -- Blank, H. and Smith, G., 1960. Wide spread Trichophyton rubrum Granulomas Treated with Griseofulvin. *A.M.A. Arch. Dermatol.* 81, 779-789
- 7 — Hildick - Smith, G. and Blank, H., 1964, *Fungus Diseases and Their Treatment.* (Churchill LTD, London)
- 8 — Blank, H. and Roth, F.J., 1959, The Treatment of Dermatomycosis with Orally Administered Griseofulvin. *A.M.A. Arch. Dermatol.* 79, 259 - 266.
- 9 — Grin, E.I. and Nadazdin, M. and Ozegovic, L., 1966, Investigation on the adaptivity of Dermatophytes to Griseofulvin. 30 (1), 31 - 40.

- 10 - Erbakan, N., Aktungur, L. 1966. A studies of the Development of Resistance in vitro to Griseofulvin by Dermatophytes in Turkey. *Acta Med. Turcica* 3 (2), 99 - 108.
- 11 - Desai, S.C., 1960, Effect of Griseofulvin on *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton violaceum* Infection. *A.M.A. Arch. Dermatol.* 81, 849 - 858.
- 12 - Fisher, B.K., Smith, J.G., Crouse, R.G., Roth, F.J. and Blank, H., 1961. Verrucous Epidermophytosis. *Arch. Dermatol.* 84, 375 - 380.
- 13 - Michaelides, P., Rosenthal, S.A., Sulzberger, M.B. and Witten, V.H. 1961, *Trichophyton tonsurans* Infection Resistant to Griseofulvin. *Arch. Dermatol.* 83, 988 - 990.
- 14 - Berry, C.Z., Shapiro, S.J. and Dahlen, R.F., 1960, Recurrence of *Trichophyton Rubrum* Infection During Treatment with Griseofulvin. *A.M.A. Arch. Dermatol.* 81, 982.
- 15 - Roth, F.J. and Blank, H. 1960, The Efficacy of Griseofulvin in human Stratum Corneum. *A.M.A. Arch. Dermatol.* 81, 662 - 666.

PARA

EGE BÖLGESİ ÇOCUKLARINDA HYMENOLEPIASIS OLAYLARI

Dr. Şevket YAŞAROL (*)

Dr. Vedat ORHAN (**)

Dr. İnel EREFE (***)

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yurdumuzun çeşitli bölgelerinde bugüne değin birçok araştırmacı tarafından yapılmış olan kopro - parazitolojik araştırmalar, bize barsak parazitlerinin ve bu arada Hymenolepis türlerinin halkımızdaki yayılışlarına yeterli ışık tutmaktadır (1, 4, 10, 14, 17, 18, 20, 22, 25).

Cestod'lar arasında bulunan ve ince barsaklarda yaşayan başlıca iki tür, Hymenolepiasis adını verdiğimiz parazitlik olaylarına sebep olurlar. Hymenolepiasis daha çok bir çocuk parazitozudur. Olayların en büyük çoğunluğundan sorumlu olan H. nana, vantuz ve çengelleriyle yaptığı iritatif etki ile barsakların kanlanması ve infiltrasyonuna sebep olur. Açtığı küçük yaralar infeksiyonlara giriş kapısı olabilir. Metabolizma ürünlerinin emilimi organizmaya çeşitli şekillerde zarar verir.

Parazitli çocukların başlıca şikâyeti, karın ağrısıdır. Sessiz ilerleyen olayların yanında ishal, uykusuzluk, anemi, baş dönmesi, konvülsiyonlar, büyümede gecikme gibi şikâyetler ve bulgular hekimlere bu parazitozu düşündürür.

İkinci tür H. diminuta için insan optimum konak değildir. Daha çok fare ve diğer yabancı kemirgenlerin parazitidir. Düşük prevalens göstermektedir (6); iyiletiminde zorlukla karşılaşılmamaktadır (3).

(*) Parazitoloji Kürsü Profesörü

(**) Parazitoloji Kürsü Asistanı

(***) Koruyucu Hekimlik ve Halk Sağlığı Kürsüsü asistanı

H. nana'nın yüksek prevalens göstermesinde arakonağa ihtiyaç göstermeksizin direkt bulaşabilmesinin önemi büyüktür. Özellikle çocuklar kendi kendilerini infekte ederler (Otoinfeksiyon). Bulaşmış sebze ve sularla, embriyonlu yumurtaların alınmasıyla da parazit barsaklara yerleşir (Heteroinfeksiyon). Bulaşmada önemli olan üçüncü bir şekil de, *cysticeroid*'leri taşıyan pire larvaları, un kurtları ve diğer artropod larvalarının tesadüfen yiyeceklere karışmasıyla parazitin alınmasıdır. Bu çeşitli eklembacaklı larvaları *Hymenolepis* yumurtaları için arakonaktırlar ve bunlar tarafından alınan yumurtalardan çıkan embriyon, adına *cysticeroid* denen biraz daha ilerlemiş evrim şekillerini meydana getirir.

H. nana 1 - 3 cm olan boyu ile cüce bir şerittir ve ince barsakta villi intestinalisler arasında yaşar (16). Buralarda barınarak tedavisi için kullanılan antelmintik ilaçların tesirinden kendini korumuş olur. Fakat *Hymenolepiasis*'in iyiletilimindeki bir başka güçlük ve infeksiyonun yeniden başlaması durumlarında asıl bir neden de, antelmintiklerin barsak villi'leri arasında iyi gizlenmiş *cysticeroid*'lere etkisiz kalmış olmasındandır.

İyiletilimi, teniasis'de olduğu gibidir. Bugün eğrelti otu eterli ekstresi ve atebrin gibi nisbeten eski ilaçlar (23), yerini daha geliştirilmiş ve yan etkileri daha az ilaçlara bırakmıştır. Bunlar arasında kalay ve kalay protoksit, D D D M (= Dichloro - dihydroxydiphenyl methane), C N C S (= N - (2' - chlor - 4' - nitrophenyl) - 5 - chlor - salicylamid) sayılabilir. D D D M (= Teniasin) ile C N C S (= Yomesan) arasında yapılmış olan karşılaştırmalı tedavi araştırmaları (21), birincinin daha etkin olduğunu, ikincinin ise alınımın daha kolay ve yan etkilerinin daha az olduğunu ortaya koymuştur (15). Her ikisi de müshil ve perhizi gerektirmezler. İlaça direnen olaylarda Resochine'in başarılı olduğunu yazanlar da vardır (7, 13). Spesifik olmamakla beraber Dithiazanin'den iyi sonuç alındığı da bildirilmiştir (5, 24).

Hymenolepiasis yurdumuzun Akdeniz, Ege ve Marmara kıyı kesimlerinde siktir (19); % 22.1 e varan yüksek bir prevalens göstermektedir. Cetvel: 1 de görüldüğü gibi prevalens Ege'de 16.73 e varmaktadır.

Yıl	Yer	Araştırma	Kişi sayısı	%
1962	Aydın	İst. Univ. Par. Kür.	208	5.7
	Manisa	> > > >	170	15.8
	İzmir	Özcel	2000	9.56
	Torbalı köyleri	E. Ü. Par. Kür.	502	16.75
1968	> >	İafendiyaroğlu	920	11.52

Cetvel : 1 Ege Bölgesinde Hymenolepiasis prevalansları

Materyel ve Metod

Parazitoloji Enstitüsü Laboratuvarları ve Çocuk Hastahıkları ve Sağlığı Kliniği'ne 1 Aralık 1967 - 1969 arasında başvuran hastalarda kopro - parazitolojik incelemeler yapıldı. Parazit yumurtalarının çoklaştırılması için Hymenolepis yumurtalarında iyi sonuçlar verdiği bilinen Fülleborn'un doymuş tuzlu suda yüzdürme metodu (11) kullanıldı.

Kopro - parazitolojik araştırmasını yaptığımız çocukları, oyun çocukluğu (2 - 6 yaş) ve okul çocukluğu (7 - 13 yaş) diye iki yaş grubunda inceledik.

Sonuçlar ve Tartışma

Bulduğumuz sonuçlar cetvel : 2 de görülmektedir. 3182 olaydan (332) % 10.43 ü Hymenolepiasis'li bulunmuştur. 2 - 6 yaşları arasında bulunan oyun çocukluğu dönemindeki 1065 kişiden (88) % 8.26 sı, 7 - 13 yaşlarında okul çocukluğu dönemindeki 2117 kişiden (244) % 11.52 sini Hymenolepiasis'li bulduk.

Özcel (12) 1962 de yaptığı kopro - epidemiyolojik araştırmada 0 - 5 yaşlarında 169 kişide Hymenolepiasis prevalansını % 11.83, 6 - 10 yaşlarında 588 kişide % 18.53 olarak bulmuştur.

Yaşlar	Muayene sayısı	Hymenolepiasis'li sayıları	%
2 - 6	1065	88	8.26
7 - 13	2117	244	11.52
2 - 13	3182	332	10.43

Çetvel : 2 Ege Bölgesi çocuklarında Hymenolepiasis prevalansı

İsfendiyaroğlu (8) 1968 de İzmir köylerinden üçünde yaptığı araştırmada 2-5 yaşlarında 88 kişide % 13.6, 5-12 yaşlarında 333 kişide ise % 18.5 olarak bulmuştur.

Sonuçlarımızın Türkiye'de ve Ege'de Hymenolepiasis'in yayılışıyla ilgili olarak bulunan sayılar arasında olduğu görülmektedir. Esasen diğer parazitozlar gibi Hymenolepiasis'in yayılışı da sosyo-ekonomik ve çevresel faktörler ile su kullanımı ve halk gelenekleri gibi çeşitli faktörlerin etkisinde bölgeden bölgeye, hattâ bir şehrin ayrı semtlerinde bile değişiklik prevalanslar gösterdiği bilindiğinden (2, 9) bulunan sonuçlar arasındaki hiç de büyük olmayan farklar doğaldır.

Önceki iki çalışma (8, 12) ile bizimki arasında, aynı olan bir taraf da okul çocukluğu döneminde Hymenolepiasis prevalanslarının, oyun çocukluğu dönemindekinden büyük olması yönünden sonuçlar arasında bir paralellik vardır ki, bu da temizlik eğitiminin yeterli olmadığı bu yaş çocuklarında el ve parmakların kirlenmesi olasılığının daha artması yüzünden infekte olma şansının da arttığı katısını uyandırmasıdır.

ÖZET : 3182 kişiyi içine alan kopro - parazitolojik araştırmada Ege Bölgesi çocuklarında Hymenolepiasis prevalansı % 10.43 olarak bulunmuştur. Hymenolepiasis'ilerin yaşlara göre dağılışı şöyledir :

2- 6 yaş (88 olay) % 8.26

7-13 yaş (244 olay) % 11.52.

RESUME : Dans les études copro - parasitologique qui comprennent 3182 sujets, on a trouvé que chez les enfants de la région d'Egée la prevalence d'Hymenolepiasis est 10.43 %. Ceux - qui sont Hymenolepiasis est suivant d'après les âges :

2 - 6 âges (88 cas) % 8.26

7 - 13 âges (244 cas) % 11.52.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — Acarer, O., 1962, Sağmalcılar İlkokulu öğrencileri arasında yapılan bir kopro - epidemiyolojik tetkik, Mikrobiol. Derg., XV., 39 - 42
- 2 — Acarer, Ö., 1963, İstanbul Gecekondualarında oturan İlkokul öğrencilerinde barsak parazitlerinin dağılışı üzerine, İst. Üniv. Tıp Fak. Mec., XXVI, 147 - 155
- 3 — Bayadıl, K., Gökberk, C., 1963, Cestoda tedavisinde yeni bir ilaç : Yomesan, Dürim, XXXVIII, 7 - 8, 241 - 245
- 4 — Baykan, N., 1969, Ankara'nın Abidinpaşa ve Saimekadın semtlerinde barsak parazitleri infestasyonu araştırması, Ank. Üniv. Tıp Fak. Mec., XXIII, No : 2'ye ek
- 5 — Gökay, F., Özel, M. Ali, Tokgöz, M., Akdülger, M., 1963, Dithiazanine ve Piperazine'le kitle tedavilerindeki müessiriyet ve tatbik kabiliyetleri üzerinde bir araştırma, Ege Üniv. Tıp Fak. Mec., 2, 46 - 47
- 6 — Gökberk, C., Bayadıl, K., 1964, Adana'da kancalı kurt ve barsak helmintleri, X. Türk Mikrobiyoloji Kong., 268 - 276
- 7 — Inou, H., 1962, Hymenolepis nana'da Resochin, Dürim, XXXVII, 11 - 12, 373
- 8 — İsfendiyaroğlu, I., 1968, Torbalı'nın üç köyünde barsak helmintlerinin yayılışında sosyo - ekonomik ve çevresel etkenler, Ege Üniv. Tıp Fak. Mec., 7, 167 - 180
- 9 — Merdivenci, A., 1966, İstanbul'un dört ayrı semtinde ilkokul öğrencilerinde kopro - parazitolojik araştırmalar, İst. Üniv. Tıp Fak. Mec., XXIX, 403 - 412
- 10 — Merdivenci, A., Vural, S., 1960, Antalya sahil bölgesinde kopro - parazitolojik araştırmalar, İst. Üniv. Tıp Fak. Mec. XXIII, 502-529
- 11 — Oytun, H. Ş., 1961, Tıbbi Parazitoloji, Ank. Üniv. Basımevi, 3. Baskı, 41.
- 12 — Özel, M. Ali., 1962 İzmir ve civarında muhtelif yaşlardaki insanlarda barsak helmint'lerinin yayılışı üzerinde kopro - epidemiyolojik araştırmalar, Ege Üniv. Tıp Fak. yayını, 23, Önder Math.
- 13 — Öztürk, M., 1963, Resochin'in Hymenolepis nana'ya tesiri üzerinde bir observasyon, Dürim, XXXVIII, 405 - 408

- 14 — Saygı, G., 1965, Üçünar bucağında barsak parazitleri üzerinde kopri epidemiyolojik bir araştırma, *Ist. Üniv. Tıp Fak. Mec.*, XXVIII, 60 - 65
- 15 — Tümay, S. B., Bilgeç, M., Fehmi, S., 1962, Tenya tedavisinde değişik ilaçlarla aldığımız sonuçlar, *Dırım*, XXXVII, 3 - 5
- 16 — Unat, E. K., 1966, Tropikal hastalıklar ve parazitoloji, *Ist. Filiz Kitan evi*
- 17 — Unat, E. K., Bayındal, K., Acarer, G., Volkan, S., 1957, Türkiye'de Hyme nöseplasi muna'nın dağılışı ve sıklığı, *Ist. Üniv. Tıp Fak. Mec.*, XX, 256 - 264
- 18 — Unat, E. K., Merdivenci, A., Altay, H., 1959, Tarsus'ta Ancylostomiasis, *Ist. Üniv. Tıp Fak. Mec.*, XXII, 865 - 868
- 19 — Unat, E. K., Yaşarol, Ş., Merdivenci, A., 1965, Türkiye'nin parazitolojik coğrafyası, *Ege Üniv. Tıp Fak. yayını*, No : 42, *Ege Üniv. Math.*
- 20 — Unsal, U., 1968, Erzincan'da barsak helmint'leri üzerinde araştırma, *Ege Üniv. Tıp Fak. Mec.* 7, 433 - 435
- 21 — Vural, S., Başar, M., Uluçöl, M., Üstündağ, N., Saygı, G., 1967, Cestodiasis tedavisinde değişik ilaçlarla alınan sonuçlar, *XI. Türk Mikrobiyol. Kong.*, Fas - III, Serbest bildiğiler, 226 - 231
- 22 — Vural, S., Merdivenci, A., 1960, İçel sahili bölgelerinde kova - epidemiyolojik araştırmalar, *Ist. Üniv. Tıp Fak. Mec.*, XXIII, 271 - 283
- 23 — Yalçınkaya, F., 1953, Ankara'nın değişik halk sınıflarında barsak helmint'lerinin yayılış durumu ve tedavilerine dair sistematik araştırmalar, *Örnek Matb. Ort. Ankara*
- 24 — Yalçınkaya, F., 1964, Poliyalan tü antelmintik (Dithiazanine) ile yaptığımız araştırmalar, *Ank. Üniv. Tıp Fak. Mec.*, XVII, 217 - 223
- 25 — Yücel, A., 1965, Nusaybin ve Cizre'de yapılan parazitolojik bir araştırma, *Ist. Üniv. Tıp Fak. Mec.*, XXVIII, 135 - 149

GIDA VE BE

TÜRKİYE'DE BAZI GIDA MADDELERİ ÜZERİNDE MONO SODYUM GLUTAMAT TAYİNİ

Mehmet AKŞEHİRLİ (*)

Mehmet BOZKURT (**)

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü Kimya Şubesi

GİRİŞ :

Glutamik asid endogen bir amino asidi olup amino asidlerin barsak mukozası tarafından emilimlerinde bu aside karşı passif bir davranış şekli izlenir. Barsağın geçirmede izlediği ilgi ve sıra bazı hayvan denemelerinde prolin, treonin, alanin, glisin, serin, valin, histidin, hidroksiprolin, fenilalanin, izoleucin ve leucin tarzında bir tertiptir (1). Glutamik asid bu emilim sırasına dahil değildir; böyle oluşu vücutta sentezinin yapılabilmesinden ileri gelmektedir.

Amino asidlerin ve bu meyanda glutamik asidin tayinleri, resin kolonları kullanılarak geniş bir şekilde etüd edilmiştir (2, 3, 4, 5). Bu etüdlere kaide olarak protein hidrolizatları üzerinde yapılmıştır. Mono sodyum glutamatın additiv olarak gıdalarda kullanılması bunun kullanıldığı karışımlardan amino asidlerin separasyonuna istinat eden bir tayin ameliyesine ihtiyaç doğurmuş ve Fernandez ve arkadaşlarının (6, 7) çalışmalarına yol açmıştır. Bu araştırmacılar Sorrensca'nın formal titrasyonuna dayanan bir metodu geliştirmişlerdir.

Biz de araştırmalarımızda aynı metodu tatbik ettik; fakat araştırmalar piyasada mevcut müstahzarlar üzerinde olduğundan bazı firmaların müstahzarlarını muhteviyatlarını etiketlerinde tam olarak beyan etmemeleri ve ilâve edilmiş glutamatın mevcudiyetini belirt-

(*) Kimya Şubesi Müdürü

(**) Kimya Şubesi Laboratuvar Şefi

memeleri bizi, glutamatin ilk evvelâ kalitatif olarak araştırılmasına sevketti. Bunun için tarafımızdan modifiye edilmiş bir metod kullandık; bu metoddla müsbet bulduğumuz numuneler üzerinde miktar tayinlerine geçtik.

Materyel ve Metod

Piyasada satılan hazır çorbalık numuneleri ile bulgur, makarna ve soslar çalışmalarımızdaki materyeli teşkil etti.

METOD :

Numunelerin hazırlanması : Muhtevairında yağ, nişasta, baharat ve şekerin bulunması, numunelerde glutamatin seperasyonu için bazı özel maddelerin kullanılmasına ihtiyaç göstermektedir. Nişasta ve diğer kolloidal maddeler ihtiva eden numunelerde aseton - su (1+1) karışımı eritici olarak kullanılmıştır. Aktive edilmiş karbon kullanarak yağların reaksiyona müdahaleleri bertaraf edilmekte; kantitatif tayinlerde müdahalesi görülen şeker ise iyon değıştirici kolonunda absorbe olmadığı için zararı giderilmektedir.

Kuru haldeki maddeler için 40 g. numune alınır bir havanda iyice toz edilir bundan 10 g. lik bir miktar 250 ml. lik bir kaba konur. 70 ml. distile su ile sulandırılır; üzerine 6 g. aktive edilmiş karbon ilâve edilir glutamatin tamamen erimesi tenin edilinceye kadar kap karıştırılır. Numunenin bileşiminde nişasta mevcutsa 60 ml. aseton ilâve edilerek nişastanın çökmesi sağlanır. Numune 30 dakika bekletilir. Vakum kullanarak aspes pamuğu konmuş oluklu bir cam huniden süzülür. Bakiye ve balon altı defa 25 ml. su ile yıkanır. Eğer daha önce aseton ilâve edilmişse, (1+1) aseton - su karışımı ile altı defa yıkamak icab eder. Bütün filtratlar 400 ml. lik bir balon içinde toplanır. İki damla $\frac{1}{4}$ 10 luk HCl damlatılır ve 40 ml. kalıncaya kadar uçurulur. (HCl, glutamik asidin pyrrolidone carboxylic acide dönmesine mani olur) Numune 50 ml. lik bir balona aktarılır ve su ile yıkayarak 50 ml. ye iblâğ edilir. Yunuşak vasıfta numuneler için aynı operasyonlar 20 g. üzerinde çalışılır. Gerek kantitatif ve gerekse kalitatif tayinler için bu elde edilen nihai mahhülden kullanılır.

Kalitatif tayin : Kalitatif tayin için, aşağıda anlatıldığı şekilde tek dimensiyonlu ince satıh kromatografi metodu kullanılmıştır :

a — Plâkların hazırlanması : Adsorbent olarak Silica Gel G «Merck» seçilmiştir. Silica Gel G usulüne uygun olarak cam plâklara 0.5 mm kalınlığında tatbik edilir, mat rengi oluncaya kadar havada kurutulur bilâhare bir kurutma dolabında 110°C de 15 dakika bekletilir. Sonra desikatöre alınarak soğuması temin edilir.

b — Solvent: Kloroform - Metanol - % 17 lik NH OH (2:2:1 v/V)

c — Numunelerin tatbiki : Cam plâkların 1.5 cm yüksekliğinde ve 1 cm aralıklarıla, keskin bir alet kullanarak noktali işaretleri yapılır. Bu noktalar üzerine numuneler ile standart glutamat ihtiva eden solusyonlar mikro pipet vasıtası ile damlatılır. Damlatılan yerler havada kurutulur.

d — Development : Plâk, kromatografi tankında 10 cm yükseklikte bir front temin edilinceye kadar developpe edilir.

e — Renkli glutamat lekelerinin elde edilmesi : Plâk tanktan alınır. 10 dakika 110°C de kurutulur ve aşağıda terkibi bildiren reagent plâklara özel cihazı ile püskürtülerek glutamat lekeleri renklendirilir.

Reagent : Solusyon I — 50 ml. % 0.2 lik susuz etil alkolde Ninhidrin solusyonuna 10 ml. glacial asetik asid ilâvesile hazırlanır.

Solusyon II — % 1 lik Cu (NO₃). 3H₂O susuz etil alkolde 50 kısım solusyon I; 3 kısım solusyon II ile kullanılmadan hemen evvel hazırlanarak karıştırılır. Plâk, sprey edildikten sonra rengin teşekkülü için altında bek yanan bir amyant üzerinde geriden ısıtılmak üzere tutulur. Rf değeri 0.9 civarında olan standart ve numunelere ait kırmızı lekeler kalitatif tayini neticelendirir.

Kantitatif tayin :

Reagent ve

cihazlar : a — Kromatografik kolon : 50x2 cm ebadında

b — Adsorbent : Dowex 50W - X8CH form 100 - 200 mesh

c — Sodyum hidroksit : % 50 ve 0.1 N. NaOH

d — Hydrochloride asid : % 10; 0.8 N HCl; 1 N. HCl

e — Formaldehid : % 37

f — Aktive edilmiş karbon Darco G - 60

Kromatografik kolon'un hazırlanması : Kromatografik kolon'un ince tarafı bir cam pamuğu ile hafifce tıkanarak hiç bir boşluk bırakmaksızın adsorbent (b) 20 cm yükseklikte yerleştirilir.

Amaliye : Nihai mahfûlün 25 ml. lik net bir miktarı, kromatografik kolonundan dakikada 0.5 ml. akacak şekilde geçirilir. Bütün numune resinden geçtikten sonra kolon 10 ml. distile su ile yıkanır. Yine dakikada 0.5 ml. akacak üzere 120 ml. 0.5 N. HCl kolondan geçirilir. Bu asid numunede mevcut serin, threonin ve aspartik asidi elue eder. Bilâhare 400 ml. lik bir kaptan toplanmak üzere dakikada 25 - 30 damla akıtılmak suretille 170 ml. 1 N. HCl kolondan geçirilir. Bu glutamik asidi elue eder. 1 N HCl di fazla miktarda kullanmaktan çekilmelidir. Zira bunun 200 ml. si glicini'de elue eder.

Bu eluat % 50 lik NaOH ile nötralize edilir ve bir pH metre kullanılarak 0.1 N NaOH ile pH sı tam 7 ye getirilir.

Sorensen formol titrasyonu : % 3 Tlik formol bir pH metrede 0.1 N NaOH ile pH sı net olarak 7 ye ayarlanır. Bunun 25 ml. si pH sı 7 ye ayarlanmış numuneye ilâve edilir ve bir manetik karıştırıcıda 10 dakika karıştırılır. Bilâhare 0.1 N NaOH ile pH sı 8.9 ya ayarlanır.

Ayrıca bir kör titrasyon yapılır : Bunun için 25 ml. nötralize formol ve pH sı 7 ye getirilmiş 170 ml. 1 N HCl aynı şekilde karıştırılarak pH sı 8.9 ya gelinceye kadar 0.1 NaOH ile titrasyona tabi tutulur.

$$(S - B) \times N \times 0.147 \times 100$$

$$\text{Hesap : } \% \text{ glutamik acid} = \frac{\text{---}}{\text{W}}$$

S 0.1 N NaOH'din numune için sarfedilen ml. adedi

B 0.1 N NaOH'din kör için sarfedilen ml. adedi

N NaOH'din normalitesi (0.1 N)

W Numunenin alınan g. adedi.

% MNG = Glutamik asid x 1.15

Araştırmalarımızdaki neticeler tabloda gösterilmiştir.

Not : Resini kullanmadan evvel her hangi bir amino asidi bakiyesini kaldırmak için 150 ml. 4 N HCl'di kolondan geçirmeli ve AgNO₃ ile klor iyonu reaksiyonu vermeyinceye kadar kolon'u distile su ile yıkamalıdır.

Tablo 1

Numunenin ismi	simgesi	kalitatif teyhis	% Mono sodyum glutamat
Sebze çorbası	Ç	müsbet	2.330 g.
Ezo gelin çorbası	Ç	"	2.205
Domates çorbası	S	"	2.200
Yayla çorbası	P	"	1.393
Yayla çorbası	P	"	0.700
Yayla çorbası	P	"	0.982
Yayla çorbası	Ç	"	2.056
Yayla çorbası	Ç	"	1.750
Yayla çorbası	A	"	0.890
Ezo gelin çorbası	A	"	1.235
Tarhana çorbası	A	"	0.982
Mercimek çorbası	A	"	1.245
Işkembe çorbası	S	"	1.042
Sebze çorbası	S	"	2.047
Bezelye çorbası	S	"	1.908
Mercimek çorbası	S	"	1.806
Yayla çorbası	S	"	1.098
Bezelye çorbası	P	"	0.800
Sebze çorbası	P	"	0.780
Mercimek çorbası	Ç	"	0.793
Mercimek çorbası	Ç	"	2.207
Mercimek çorbası	Ç	"	2.405
Bezelye çorbası	Ç	"	2.082
Tarhana çorbası	Ç	"	2.098
Tarhana çorbası	Öz	"	6.354
Tarhana çorbası	P	menfi	—
Tarhana çorbası	Pe	"	—
Işkembe çorbası	S	"	—
Tarhana çorbası	Pe	"	—
Tarhana çorbası	P	"	—

Tablo II

Numunenin ismi	şingesi	kalitatif teşhis	% Mono sodyumu glutamat
Makarna	P	menfi	—
Yumurtalı Makarna	B	»	—
Makarna	B	»	—
Makarna	A	»	—
Yumurtalı Makarna	P	»	—

Tablo III

Numunenin ismi	şingesi	kalitatif teşhis	% Mono sodyumu glutamat
Bulgur	Ç	müsbet	0.423
Bulgur (domatışlı)	Ç	»	0.429
Bulgur	A	menfi	—
Bulgur	A	»	—
Bulgur	Öz	»	—

Tablo IV

Numunenin ismi	şingesi	kalitatif teşhis	% Mono sodyumu glutamat
Sos	P	müsbet	0.325
Sos	P	»	0.300
Salça	T	menfi	—
Salça	Ta	»	—
Salça	A	»	—

Netice ve Münakaşa :

Otuz adet hazır çorbalık, beşer adet makarna ve bulgur iki adet sos ve üç adet salça numuneleri üzerinde kalitatif ve kantitatif mono sodyum glutamat tayinleri yapılmıştır. Yirmibeş adet hazır çorbalık iki adet bulgur ve iki adet sos numunelerinin kalitatif teşhislerinde glutamat müsbet bulunmuş ve kantitatif tayinlerine geçilmiştir. Ha-

zır çorbahklarda en az % 0.780, en çok ise % 6.354 nisbetinde mono sodyum glutamat tesbit edilmiş olup bunlardan yedi tanesinde % 1 g. mın altında, sekiz tanesinde % 1 - 2 arasında, dokuz tanesinde ise % 2 - 2.405 arasındadır. Bu miktar bulgularda % 0.423 - 0.429; soslarda % 0.300 - 0.325 olarak bulunmuştur. Tahlile alınabilen beş adet hazır çorbalık, üç adet bulgur ve üç adet salça numunesinin kalitatif araştırmalarında mono sodyum glutamat bulunamamıştır.

Döviz ile ithal edilen bu madde endogen amino asidlerinden asid glutamikin mono sodyum tuzu olup giriş bölümünde bahsedildiği gibi vücutta sentezi yapılabilmekte; barsak mukozası tarafından emiliminde passif bir davranış şekli izlenmektedir.

Halen eldeki mevzuata göre, hazır gıda preparatlarında kullanılmaları yasak olduğu halde bazı ticari firmalar tarafından sırf tad vermek maksadı ile kullanılmaktadır.

Mevzuatta, hazır çorbahklara et suyu ve gıda bir değeri olan et tozu gibi maddelerin ilâvesi tervec edildiği halde bu maddelere ait sanayi bulunmaması memleketimizde bir boşluk yaratmaktadır. Mono sodyum glutamatın lezzet vermek amacıyla hazır çorbahklara ilâvesi bu boşluğu daha da genişletmektedir.

O Z E T

Mono sodyum glutamatın additiv olarak kullanılması amino asidlerin separasyonuna istinat eden bir analiz metoduna ihtiyaç doğurmuştur. Fernandez ve arkadaşları (6, 7) kollaboratif çalışmalarını ile bir metod geliştirdiler ve münakaşasını yaptılar. Biz de kantitatif çalışmalarımızda bu metodu tatbik ettik. Ayrıca ince satış kromatografisi metodunu kullanarak kalitatif araştırmalara girdik.

Otuz adet hazır çorbalık, beşer adet makarna ve bulgur, iki adet sos ve üç adet salça numunesi üzerinde çalıştık. Bunlardan yirmibeş adet hazır çorbalık, iki adet bulgur ve iki adet sos numunelerinde glutamat tesbit edip miktar tayinlerini yaptık. Hazır çorbahklarda en az % 0.780, en çok % 6.354 g. miktarda mono sodyum glutamat bulduk; bunlardan yedi numunede % 1 g. m altında, sekiz tanesinde % 1 - 2 g. arasında, dokuz tanesinde ise % 2 - 2.405 g. arasında; bulgularda % 0.423 - 0.429; soslarda % 0.300 - 0.325 arasında tesbit ettik.

Mevzuat, hazır gıda preparatlarına mono sodyum glutamatın ilâvesini yasak ettiği halde bazı ticarî firmalar tad vermek amacı ile maddelerinde bunu kullanmaktadırlar. Hazır çorbahklarda et suyu ve gıdai bir değeri olan et tozu gibi maddelerin kullanılmaları terviç edildiği halde bu maddelere ait sanayiın gelişmemesi memleketimizde bir boşluk yaratmakta ve mono sodyum glutamatın lezzet vermek amacıyla hazır çorbahklara ilâvesi bu boşluğu daha da genişletmektedir.

S U M M A R Y

Because of using monosodium glutamate as an additive in the foodstuff, needs an amino acid separation method for checking it. Fernandez and his co. workers (6 - 7) with their collaborative studies, they developed a new method and discussed among them. We also applied this method in our quantitative studies. In addition to this, we used thin - layer chromatographic method in our qualitative analyses.

We studies on 30 ready - make - soup, 5 macaroniy and bulgur, 2 tomato - souce and 3 tomato paste samples. As a result of this analyses, we had found glutamate, in 25 ready - make - soup, 2 bulgur and 2 tomato souce samples and check the amount of it. In ready - make - soup, we had found out, minimum 0.780 % and maximum 6.354 % mono sodyum glutamate. In 7 samples the amount of it is under the 1 %, in 8 samples is between 1 - 2 g., and the rest 9 samples was 2 - 2.405 % in bulgur samples is between 0.423 - 0.429 % in tomato souce 0.300 - 0.325 %.

It is prohibited to add mono sodium glutamate in to our food stuff according to the legislation. But some firms are adding glutamate in to their products for improving the taste. It is advisable to add bouillon and meat - powder in all kind of ready - make - soup products in order to improve their nutritive value. But because of the firms are adding mono sodium glutamate for the item mentioned above.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — Mutahhar Yensoy, Genel İnsan Biokimyası Dersleri, 1965, İsmail Akgün Matbaası İstanbul
- 2 — Moore, S., Stein, W. H., 1951 Chromatography of Amino Acids on Sulfonated Polystyrene Resins, *J. Biol. Chem.*, 192, 663 - 681
- 3 — Busch, H., Huribert, R. B., and Potter, V. R., 1952 Anion Exchange Chromatography of Acids of the Citric Acid Cycle, *Ibid.*, 196, 717 - 727
- 4 — Alexander, P., and Block, R. J., *A Laboratory Manual of Analytical Methods of Protein Chemistry*, «Perganson Press 1960»
- 5 — Vandercook, C.E., Rolle, L. A., and Ikeda, R. M., 1963, Lemon Juice Composition. I. Characterization of California Arizona Lemon Juice by its Total Amino Acid and L- Malic Acid Content, «*J. Assoc. Offic. Agr. Chemists* 46, 353»
- 6 — Fernandez - Flores, Arthur R. Johnson, and Victor H. Blomquist, 1969, Estimation of Monosodium Glutamate in Food Products, *Ibid.*, 52, 744
- 7 — Fernandez - Flores, Johnson, A. R., and Blomquisty, V. H., 1969 Collaborative Study of a Method for Determination of Monosodium Glutamate in Food Products, *Ibid.*, 52, 1131

KOLERA AŞISI KONTROLÜ

Dr. Şerafet ERTUĞRU, (*)

Mualla ÖZSANDIK (**)

Refik Saydani Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü Biyolojik Maddeler
Kontrol Laboratuvarı

Son senelerde, kolera, Doğu ve Ortadoğu memleketlerinde, dola-
yıcı ile, yakın komşularımızda zaman zaman kendini göstermiştir.
Bunların, memleketimize yakın komşu olmaları sebebiyle, kolera-
ya karşı gerekli tedbirlerin alınması lüzumu hissedilmiş ve bu meyanda,
geniş çapta aşılama kampanyasına girilmiştir.

Refik Saydani Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü Aşı Şubesi tarafın-
dan, bilyik miqyasta aşı istihsaline geçilmiş ve bunların son kontrol-
ları da, laboratuvarımız tarafından yapılmıştır (1).

Biz bu yazımızda, son literatürlerde yer alan kolera aşısı kontro-
lundan bahsedeceğiz.

AŞININ KONTROLÜ :

Kolera aşısı laboratuvarımıza, ana süspansiyon halinde gönderil-
mekte ve kontroller bu süspansiyonlardan yapılmaktadır.

1 -- JERM SAYIMI : Aşı Şubesi Kolera Laboratuvarı tarafın-
dan, ana süspansiyonlardan alınan numune, jerm sayımı için labora-
tuvarımıza gönderilir. Ana süspansiyondaki total jerm sayımı, 6 saat-
tan daha geç olmayan bir zaman zarfında, (tercihan 2 saat içinde)
tayin edilmelidir. Bu sayım, vibriyonları öldürücü bir madde ile mua-
meleden evvel yapılmalıdır. Gecikme ve öldürücü ajan ilâvesi, süspan-

(*) Laboratuvarı Şefi

(**) Laboratuvarı mütehasası.

siyonun opasitesini değiştirmesi veya vibriyonları eritmesi bakımından hatalıdır (2).

Laboratuvarımızda, «International Opacity Reference» preparatlarıyla mukayeseli olarak, «Coleman Spectrophotometresi» ile opasite ünitesi tayin edilir, (10 opasite ünitesi 4 milyar jerm olarak hesaplanır) sonuç ilgili laboratuvara bildirilir (3).

Bundan sonra, ana süspansiyonda, kolera laboratuvarı tarafından gerekli öldürme ve kontrol işlemi yapılır ve nihai kontrol için laboratuvarımıza tekrar gönderilir.

2 — STERİLİTE TESTİ : Herbir monovalent ana süspansiyondan, bakteriyel ve mycotic sterilite testi yapılır (4).

3 — MİKROSKOP KONTROLU : Ana süspansiyondan preparat hazırlanarak, gram metodu ile boyanır ve yabancı jermelerin mevcut olup olmadığı kontrol edilir.

4 — TEŞHİS : Enstitümüz Diagnostik laboratuvarı tarafından, titizlikle hazırlanan ve ihtiyaç karşısında, ilgili laboratuvarlara verilen spesifik antiserumlarla agglutinasyon yapılır.

Ayrıca, gene aynı laboratuvar tarafından, büyük bir emek karşılığı hazırlanan spesifik adsorban serumlarla, tip tayini yapılır. Hayvanlarda spesifik antikor teşkili veya vibriocidal inhibition, yahut hemagglutinasyon inhibitionu da teşhiste kullanılabilir.

5 — TOKSİSİTE TESTİ: W.H.O. tarafından 1959 yılında neşredilen 179 no.lu Technique raporda, toksisite testleri için «parenteral» tabiri kullanılmıştır. Bu genel tabir, ithal edilen bazı kolera aşılarında münakaşa konusu olmuştur. W.H.O. merkezine şahsen, bu konudaki müşküllerimizi bildiren mektubumuza (4.Aralık.1967 tarihli). Dr. J. Uri imzası ile aldığımız cevapta, «Şu anda hiçbir tamamlayıcı ve yol gösterici bir malûmat vermemize imkân yoktur. Kolera aşılara ait normlar reviziondadır, bu revizyonu yapmakla meşgul experlere, sizin önemli müşahadenizi, gözönüne almaları için verdiğimizizi bildiriyoruz.» denilmektedir.

Nitekim, 1969 da neşredilen 413 no. lu Technique raporda bu husus açıklanmıştır. Ve bu test için, deri altı, adale ve periton içi olmak üzere, testin her üç yolla da yapılabileceğini ve bu üç yolla da toksik bir tesir göstermemesi gerektiği belirtilmiştir.

Laboratuvarımız bu testte, 350 gr. lık kobaylara periton içi 5 cc. nihai sulanmış aşidan zerketmeyi tercih etmiştir. Ayrıca, zerkten sonra 15 dakika beklemek suretiyle, fazla fenolden ileri gelebilecek titreme ve spazmlarda kontrol edilmiş olmaktadır.

6 — ANTIJENİSİTE TESTİ : Çeşitli literatürlerde, kolera aşısının antijenisitesi hakkında, değişik metodlardan bahsedilmişse de, (3, 6) biz, gerek son neşriyat ve gerekse Dünya sağık teşkilâtı experler komitesinin raporu olması bakımından aşağıdaki iki metoddan bahsetmeyi uygun bulduk (2).

- a) Aktif fare koruma testi,
- b) Antikor istihşali testi.

Aktif fare koruma testi, monovalent International standard bir preparatla mukayeseli olarak yapılır. 3 - 4 haftalık, aynı soya ait, tercihan aynı cinsiyetteki fareler, aşının ve referans preparatın 5 katlı 3 er dilasyonu ile, deri altı veya periton içi yolla immunize edilir. Ayrıca challenge süşunun virulansının tayini içinde, 4 gurup fare ayırılır. Immunizasyondan 7 - 14 günlük bir aradan sonra fareler, elverişli virulansa sahip bir süşun takriben 1000 LD₅₀ siyle challenge yapılır. Kullanılan bu challenge dozu, ayrıca immunize olmamış kontrol farelerine aynı zamanda verilmek suretiyle challenge süşansiyonunun titresini teyit edilmiş olur.

Fareler 72 saat kontrol edilir. Ölenlerin ve hayatta kalanların sayısı kaydedilerek, herbir aşının ve standardın ED₅₀ si hesaplanır. Referans preparatın (Ogawa veya İnaba) ED₅₀ sinin, test edilen aşının (Ogawa veya İnaba) ED₅₀ sine oranı, Ogawa serotipi için 4 den, İnaba için 9 dan aşağı olmazsa aşı kullanılır.

$$\frac{\text{Referans aşı ED}_{50}}{\text{Numune aşı ED}_{50}} = 4 \text{ (Ogawa için) kabul, relative potency}$$
$$\frac{\text{Referans aşı ED}_{50}}{\text{Numune aşı ED}_{50}} = 9 \text{ (Inaba için) kabul, relative potency}$$

b) Antikor istihşali testi : Bu testte aşının, kobaylar, tavşanlar veya farelerde, vibriyonları agglatine veya hemagglutine edici antikorları meydana getirme kudreti, monovalent veya divalent referans

preparatınki ile mukayese edilir. Tecrübe hayvanları, aşının ve referans preparatın uygun derecedeki dozları ile, parenteral olarak immunize edilir. Muayyen bir aralıktan sonra serumlar toplanır. Uygun bir metodla antikorlar titre edilir. Ortalama antikor cevabının doz oranı, referans preparatınki gibiyse, aşı kullanılır.

Biz, antijenisite testinde, bugünkü hayvan muhafaza yerinin imkânsızlığı ve müstahdemi herhangi bir bulaşmadan korumak bakımından, ikinci metodu kullanmaktayız.

7 — FİZİK KONTROLLARI : Ana süspansiyon homojen ve son tevzi edilmiş durumdaki aşının pH sı 6,8 - 7,4 arasında olmalıdır.

Ana süspansiyondaki bu kontroller yapıldıktan sonra, aşı, cc. sinde 8 milyar (4 milyar İnaba, 4 milyar Ogawa) olmak üzere, ilgili laboratuvarca tevzi edilir. Tevziden sonraki sterilite ve zararsızlık kontrolleri tevzi laboratuvarı tarafından yapılır.

Aşının jerminin değerlendirilmesinde, cc. sindeki total azot miktarının tayini de kıymetlidir. 8 milyar jerm ihtiva eden bir kolera aşısının (katı vasatta istihsal edilmiş) 1 cc. sindeki azot miktarı 0,3 mgr./ml. olmalıdır. Bu miktar, mâyi vasatlarda istihsal edilmiş asılarda daha yüksektir, 2,0 mgr./ml. dir (2).

Kolera aşısının koruma kudreti, son neşriyata göre, 3 - 6 aylık süre içerisinde % 30 - % 80 arasında bir nisbet göstermektedir (7).

Yağlı adjuvan ilâvesi ile hazırlanan kolera aşılarında, koruma müddeti daha uzun fakat, mevzii reaksiyonları daha fazladır. Memleketimizde bu tip aşılar hazırlanmamaktadır.

Keza, Kolerada kuru aşı da hazırlanabilir. Bu tip aşılarda muhafazası kolay ve kullanma müddeti de daha uzundur.

Kolera aşılarının kullanma süresi, W.H.O. Technical Report 413 e göre, «Millî Kontrol Otoritelerince tespit edilir» denilmekle beraber, «istihsalden çıkış tarihinden itibaren, mâyi aşı için 18 ay, kuru aşı için 5 seneden fazla verilmemelidir ve çıkış, tatminkâr bir antijenisite testinden sonra 12 aydan geç olmamalıdır» da denilmektedir.

L I T E R A T Ü R

- 1 - TULGA T. 1969 Türk Hijyen ve Tecrübi Biyoloji Dergisi XXIX, 78 - 88
- 2 - W.H.O. Techn. Repp. Ser. 1969 No : 413
- 3 - Public Health Service National Institutes of Health Bethesda, Maryland 20014, Octobre 26, 1964
- 4 - W.H.O. Techn. Repp. Ser. 1960 No : 200
- 5 - W.H.O. Techn. Repp. Ser. 1959 No : 179
- 6 - Fransız Farmakopesi 1965
- 7 - W.H.O. Techn. Repp. Ser. 1969 No : 414

PREVENTIVE MEASURES AGAINST CHOLERA IN TURKEY (*)

Dr. Necmettin ALKIŞ

Director of Bacteriology Department
Refik Saydam Central Institute of Hygiene, Ankara-Turkey

Turkey has eradicated plague, cholera and smallpox. The number of other diseases is falling from year to year.

There have been no cholera cases in Turkey for about 50 years. During the cholera epidemic in neighbouring countries in 1965 and 1966 the Turkish Ministry of Health and Social Assistance took all necessary measures to prevent the importation of cholera from infected areas.

I would like to mention briefly our activities as they are pursued in the matter of diagnosis and prevention as well as in the field of sanitation.

A part from more than 67 hospitals and 10 regional laboratories, 36 small laboratory units were installed on our Eastern and south-Eastern frontiers.

All suspected cases are being checked in these laboratories using Salmonella - shigalla, TCBS, Mansur and Alkiş media. Alkiş medium, which is developed by us, is highly selective for the isolation of cholera vibrios.)

Cholera vaccine production and immunization :

During the past three years, 32 000 litres of cholera vaccine (32 million doses) were produced in Refik Saydam Central Institute of

(*) WHO. Meeting on cholera, Teheran, 8-10 March 1970.

Hygiene, Ankara, and a large scale mass vaccination campaign was undertaken along our borders.

Our cholera vaccine is phenol killed and phenol preserved, containing 8 million vibrios per millilitre. (The result of the assays, which were performed by Dr. Feeley, indicated that the potency of our vaccine not only meets, but even exceeds requirements currently applied for release of vaccines produced by manufacturers in the United States (**).

**The Number of People Vaccinated in Turkey between
1965 and 1969.**

Year	First vaccination	Second vaccination	Revacc.	Total
1965	282 517	17 497	1 267	301 277
1966	11 163 257	1 254 287	194 393	12 612 537
1967	5 366 100	1 100 344	669 121	7 135 565
1968	787 317	494 444	1 882 858	3 164 619
1969	336 941	337 450	126 238	800 629

In the meantime, 1250 special cholera beds, sufficient rehydration liquid about 50 000 litres, and sufficient antibiotic have been put at the disposal of provinces.

In addition to these measures, training and instruction about cholera, its control the importance of vaccination and the improvement of regional sanitary conditions, have been given at seminars held in provinces, districts and villages, and by means of radio, films and brochures.

Especially in places where water is scarce or where it is difficult to obtain water, a vast training campaign has been launched against flies, for the control and improvement of garbage, manure, sewage dry latrine and feces.

We have people chlorinize water in places where water is not supplied in pipes.

(**) Strains of cholera vibrios are the classical ones being used in the United States of America. Ogawa 41 ; Inaba 35 A3.

Regular bacteriological examination of drinking water and food stuffs is made. No NAG (NCV) vibrios have been isolated so far.

In Turkey permanent cooperation exists between organizations concerned with the above subjects.

When a cholera epidemic (or another epidemic) breaks in a region :

1. If necessary, the Public Health Authorities along the borders with neighbouring countries should meet frequently and discuss the state of the epidemic, what measures should be taken.

2. Technical groups should meet under the chairmanship of under - secretaries at least twice a year and discuss epidemiological surveillance and the measures taken.

3. The responsible authorities of the countries which have taken part in a meeting should meet in different countries every two years and discuss the results taken.

4. If necessary, neighbouring countries should send equipment and material in aid.

5. When issuing international vaccine certificates, authorities should be strict.

11/11/1954

**TÜRKİYE'DE İNSAN, EVCİL HAYVAN VE
YABANI KEMİRİCİ SERUMLARINDA LEPTOSPIRA
YÖNÜNDEN SEROLOJİK İNCELEMELER**

Doç. Dr. Şir. Ahmet FAZLI (*)

G İ R İ Ő

Leptospiroz bütün dünyada insan ve hayvanlar arasında yaygın bir hastalıktır. Enfeksiyon diğer zoonozlarda olduğu gibi hayvandan hayvana ve hayvandan insana bulaşır. Bulaşma zinciri pek az istisna ile insanda son bulur (84, 85). İrido - siklitisten başlayıp düşüklere kadar değişik hastalık tablolarını meydana getiren leptospirozun genel bakteriyolojik metotlarla inceleme imkânı olmadığından birçok zaman insan ve hayvanlarda meydana getirdikleri hastalıkların kati olarak teşhis edilmeleri mümkün olamamaktadır (4, 23, 37, 57, 71, 85).

Hastalık daha evvel birçok kimseler tarafından tarif edilmekle beraber önce GRIESINGER (61) 1864'de daha sonra WEIL (31) 1886'da, VASILYEV (10) 1888'de titreme, yüksek ateş, kas ağrıları, kanamalar, böbrek, karaciğer, merkezi sinir sistemi hastalığı belirtileri ile beraber seyreden bulaşıcı bir sarılık tarif etmişlerdir.

Adı geçen hastalık 19. unun asrın ikinci yarısında müstakil bir hastalık olarak kabul edilmiş ve bundan sonraki etyolojisi, epidemiyolojisi ve diğer yönleri üzerinde durulmağa başlanmıştır.

1745'de (61) Majorka adalarında çıkan salgına çok benzeyen Japonya'da maden işçileri arasında çıkan bir salgını inceleyen INADO ve İDA adlı Japon araştırmacıları hastalığın spirochaeta icterohaemori-

(*) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Parazitoloji Kürsüsü
Fahri Doçent ve Kahit Üniversitesi Öğretim Üyesi
Kabil AFGANİSTAN

hagiae adını verdikleri bir spiroketten ileri geldiğini 1914 de bildirmişlerdir (10, 31, 61, 71).

Daha sonra NOGUCHI bu spirokette saprofit bir spiroket olan spirochaeta biflexa ile olan biyolojik ve morfolojik benzerliklerini belirterek, 1918 de müstakil leptospira (*Leptos* = Inse, *Spira* = sarmal) cinsi olarak tarif etmiştir (10, 31, 37).

Bugün yeryüzünde insan ve hayvanlarda hastalık yapan leptospiralar biri saprofit *L. biflexa*, diğerleri patojen leptospira interorganik olmak üzere 15 grupta toplanmış 113 serotip olarak Dünya Sağlık Teşkilâtı (DST) zoonozlar üzerindeki eksperler komitesince kabul edilmiştir (61, 84, 85, 86, 87).

Leptospiroz primer olarak kemirici ve hayvan hastalığı olup, hastalığın etkeni enfekte hayvanların vücudunda ve en çok böbrek, tubullerinde çoğalarak idrarları ile dışarıya atılır. Bulaşma ya direkt bu hayvanlarla temasta ya da endirekt olarak bu hayvanların idrarları ile kirlenmiş su, toprak, gıda ve diğer maddelerle temasta vuku bulur (19, 23, 24, 25, 28, 30, 37, 48, 51, 63, 67, 68, 84, 86).

KEMİRİCİ HAYVANLARA GELİNCE : Dünyanın hemen her yerinde yaşlı kemiriciler % 20 ile 34 nisbetinde enfekte olup idrarları ile hastalık etkenini itrah ederler (27, 31, 53). Dünya Sağlık Teşkilâtı Zoonozlar üzerindeki eksperler komitesi (84) ne göre yıllarca keneler, fareler, tarla fareleri ve daha sonra köpekler primer taşıyan olarak kabul edilmiş, araştırmalar ilerledikçe geniş çapta yabancı memeli türleri taşıyan olarak bulunmuştur. Bugün kene, fare, su sıçanı diğer tarla kemiricileri rezervuar ödevi görmektedirler. Bunlara yarasa, mongose, kirpi (13, 64, 83), çakal, oposum, racoon, skunk (Amerikan dağ sıçanı), tavşan (39), yabancı kedi (39), hamster (60) ve diğer yabancı memelileri ilâve etmek lâzumdur.

Leptospirozun rezervuarlığını kemiricilerin yaptığını 1916 ve 1918 de İDO ve İTO 1938 de SARDJITO MOCHTAR ve WIRASME, 1944'de PETERSEN, 1950 de OLE JÜNİK ve SHNEYERSON bildirmişlerdir (71). BROWNLOW (17) 1964 te Mısır'da 416 yabancı hayvanın 41'inde antikor tesbit etmiştir. CAHILL (19) 1963 te New York'ta bir leptospiroz olayının bildirilmesi üzerine kemiricileri muayene ederek hastalığın bildirilenden daha çok olduğunu müşahade etmiştir. GORSHANOVA (23) 1963 te Rusya'da 47 *Rattus norvegicus*,

11 rat ve 2 farede *L. tarassowi*, 6 rat acromunda *L. tarassowi* ve *bataviae*ye karşı antikor tesbit etmiştir.

PARNAS, KOSLAK VE KRUKOVSKA (58, 59, 60) inceledikleri 4327 küçük memelinin 23'ünde 1/89 - 1/1280 titrelerinde *L. bataviae*'ye karşı antikor tespit etmişlerdir.

Türkiye'de leptospirozun tarihçesi 1877 Türk - Rus harbine kadar uzamasına rağmen çalışmalar son zamanlarda hızlanmış ve hastalığın insidansı etiyolojik ve serolojik olarak araştırmacılar tarafından değişik zamanlarda bildirilmiştir (3, 4, 5, 7, 31, 42, 61, 69, 71, 72, 73, 74, 76, 77).

Hastalığın epidemiyolojisinde fazla rolü olan ve en başta rezervuar ödevine göre yabancı kemiriciler üzerine çalışma yoktur.

BİZ BİR TARAFTAN TÜRKİYE'DE BULUNAN YABANI KEMİRİCİLER FAVONASININ BU OLAYDAKİ ROLLERİNİ TESPİT ETMEK. DİĞER YANDAN İNSAN VE EVCİL HAYVANLARDAKİ HASTALIĞIN İNSİDANSINI SEROLOJİK OLARAK ARAMAYI UYGUN BULDUK.

MATERİYEL VE METOD

Serolojik reaksiyona tabi tutulan kan serumları :

- a) Canlı yakalanan yabancı kemiricilerden.
- b) Kemirici organları zerk edilmiş ve tarafımızdan öldürülen kobaylardan,
- c) Değişik sağlık kuruluşlarından aglutinasyon için gönderilen insan serumlarından.
- d) Kürsümüz Seroloji laboratuvarına antistreptolysin grup, brucella, soğuk aglutinasyonları, rozvale ve diğer serolojik reaksiyonlar için gelen insan serumlarından,
- e) Kürsümüz Virus ve Riketziya laboratuvarı şefi Prof. Payzın tarafından çeşitli incelemeler için toplanan anne ve kordon serumlarından.

f) Kürsümüz Mikoloji laboratuvarı şefi Prof. Ekmen tarafından toksoplazma incelemeleri için toplanan sığır, koyun, kedi ve köpek serumlarından,

g) Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü Bakteriyoloji Laboratuvarına Wassermann için gelen serumlardan,

h) Aynı Enstitünün TPI laboratuvarına gönderilen serumlardan tedarik edilmiştir.

Serumlar alındıktan sonra hemen dipfrizde dondurularak saklanmıştır. Gerek olduğu gibi gerekse sulandırılmış olarak alınan serumlara konservatif herhangi bir madde ilâve edilmemiştir.

YABANI KEMİRİCİLERİN YAKALANMASI :

Yabani kemiriciler Prof. Dr. Kemal Özsan'ın yönettiği Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu TAG/ '71 projesiyle işbirliği yapılarak Türkiye'nin değişik yerlerinden :

Citellus'lar: Konya Karapınar'ı, Nevşehir ve Ankara'nın Gölbaşı ve Ayaş bölgelerinden;

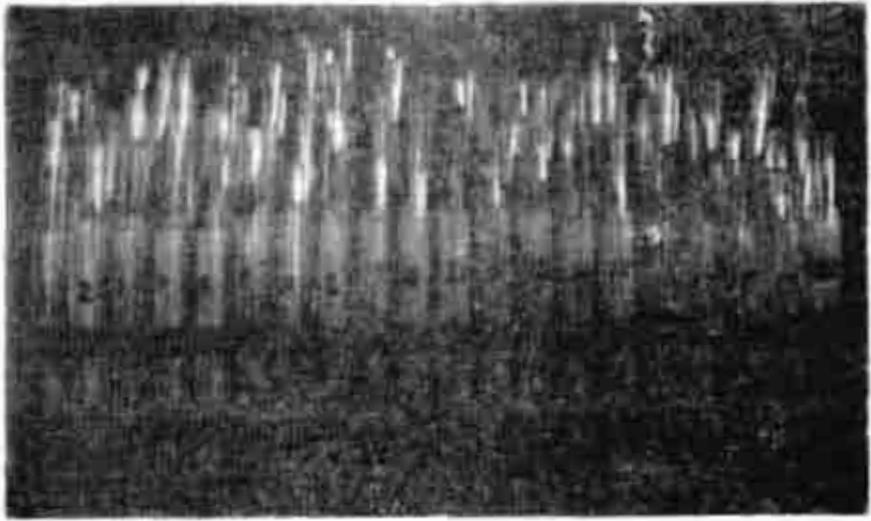
Rattuslar: Ankara Merkezden;

Tavşanlar: Konya Karapınar'ından yakalanmışlardır.

Serolojik reaksiyon olarak üstünlüğü leptospiroloji otoriteleri ve bu arada DST (WHO) Zoonozlar üzerindeki Ekspertler Komitesi tarafından kabul edilmiş «micro - agglutination» testi uygulanmıştır (31, 37, 61, 71, 84, 79, 85, 86, 87).

Bu maksat için 0,2 ml. serum dilüsyonu aynı miktar antijen ile karıştırılmış, kontrol için aynı miktar antijen tuzlu su ile karıştırılmıştır. Bu reaksiyonda antijen ve antikor karışımı için 10 x 100 mm. lik wassermann tüplerinden istifade edilmiş, tüpler 37°C de 2 - 3 saat inkube edilmişler, bundan sonra bir damla karışım pastör pipetiyle lama konmuş lamel ile kapatılarak karanlık alan mikroskopisinde orta büyütme kuru objektifle muayene edilmiş, immersiyon objektifine nadiren müraعات edilmiştir. (Şekil : 1)

Antijen antikor karışımı dilüsyonları 1/50, 1/10, 1/500, 1/1.000, 1/5.000, 1/10.000 olarak ayarlanmış, titrasyon gayet dikkatli yapılmıştır. Antijen olarak 5 - 10 günlük 28°C de üretilmiş canlı leptospi-



Şekil 1 : Inkubasyondan sonra muayeneye hazır antijen - antikor karışımı

ın kültürleri kullanılmıştır. Antijenler serumu ilâve edilmeden önce mikroskopik muayeneden geçirilmişler, dejeneratif form ve spontan aglütinasyon kümelerini taşıyan kültürler antijen olarak kullanılmamıştır. Antijen yoğunluğu orta büyütme kuru objektifle her alana aşağı yukarı 80-100 jerm isabet edecek şekilde ayarlanmıştır. DST (85) antijen - antikor karışımında elli milyon/ml olacak şekilde antijen konsantrasyonunun ayarlanmasını tavsiye etmektedir. Antijen konsantrasyonunu ayarlamak için sulandırma serisini olarak besiyerinden istifade edilmiştir.

Reaksiyonda antijen olarak DST Ekspertler Komitesinin (85) tavsiye ettiği

- L.L. 1 heterohaemorrhagiae M20
- L.L. 2 javanicus Veldrat Batavia B
- L.L. 3 canicola Hond Utrecht VI
- L.L. 4 ballum Castellon B
- L.L. 5 butemba Lintemba

*Aglutinasyonda antijen olarak kullanılmayan serotip leptospiralar kısmen Dr. M. Aktun'dan alınmıştır.

**L.L. - Leptospira interrogans

- L.i. autumnalis Akiyami A
- L.i. djasiman Djasiman
- L.i. pomona Pomona
- L.i. grippotyphosa Moskova V.
- L.i. wolffii 3705
- L.i. alexi HS 616 (pyrogenes sero grubundan)
- L.i. borincana HS 622
- L.i. bataviae Van Tienen
- L.i. hyos Mitonis Johns,
- patojen ve L.^{***} biflexa Botoc I.

saprofit olmak üzere 15 serotip leptospira denenmiştir.

Kültür vasatı olarak korthof besiyerinden istifade edilmiştir.

İnsan serumlarının 482'si, kemiricilerle sığır, koyun, kedi ve köpek serumlarının hepsi evvelâ 1/50 dilüsyonunda 15 serotip leptospira ile geriye kalan 1023 insan serumu aynı dilüsyonda yalnız L. biflexa patoc I ile eliminasyon testlerine tabi tutulmuşlardır. L. biflexa ile 1/50 dilüsyonda antikor tesbit edilen serumlar diğer 14 L.i. serotip ile eliminasyona tabi tutulmuşlardır.

1/50 dilüsyonda reaksiyon veren serumlar yukarda bildirilen 1/50, 1/100, 1/500, 1/1.000, 1/5.000, ve 1/10.000 dilüsyonlarında olmak üzere titrasyona tabi tutulmuşlardır.

Gerek eliminasyon ve gerekse titrasyon testlerinde bulgular Dünya Sağlık Teşkilâtı Zoonozlar üzerindeki Ekspertler Komitesinin (85) 1965 tavsiyelerinde uygun olarak kıymetlendirilmiştir. Buna göre 1/50 oranında jermier aglütine oldukları zaman reaksiyon olumlu kabul edilmiştir.

Serolojik olarak serumlarında antikor tesbit edilen insan, büyük küçük baş hayvan ve kemiricilerden ancak birer kere serum alındığından titre yükselmesi tesbit etme imkânı bulunamamıştır.

^{***}Leptospira

Tek serum nümunesi ile çalışıldığı zaman 1/100 dilüsyonda görülen reaksiyon DST Ekspertler Komitesi Raporlarına ve diğer bazı yazarların bildirdiklerine dayanarak olumlu kabul edilmiştir (61, 84, 86, 87). Evcil hayvanlardan kedi ve kemirici serumlarında 1/50 reaksiyon olumlu kabul edilmiştir.

B U L G U L A R

Mikroskopik - aglütinasyon ile muayene edilen 1405 insan serumunun 42'si (% 3), 53 sığır serumundan 4'ü, 33 koyun serumundan 1'i 1/100 ve daha yukarı titrelerden, 8 kedi serumundan 1'i 1/50;

160 *Citellus citellus gelingeus* serumundan 4'ü (% 2,5) 1/50 ve daha yukarı titrelerde değişik serotip leptospiralarla olumlu reaksiyon vermişlerdir.

7 köpek, 15 rattus, 35 kobay ve 5 tavşan serumlarının tamamı negatif kalmıştır.

Serolojik olarak olumlu reaksiyon veren 42 insan serumundan 16'sı (% 38,0) *L. icterohaemorrhagiae*, 1'i (% 2,4) *L. canicola*, 1'i (% 2,4) *L. autumnalis*, 18'i (% 42,9) *L. butembo* ve 8'i (% 19,0) *L. grippotyphosa*'ya karşı olumlu reaksiyon vermişlerdir.

Olumlu 4 *Citellus* serumu tablo 1'de, birden fazla serotip leptospira ile müşterek reaksiyon veren serumlar ise tablo 2'de gösterilmiştir.

İnsan serumlarının 1'i *L. icterohaemorrhagiae* ve *L. canicola* ile 1'i de *L. butembo* ve *L. autumnalis* ve müşterek reaksiyon vermiş olup tablo 2 de görülmektedir.

Cinsine göre bulguların analizi tablo 3 de gösterilmiş olup, bulgulara göre hastalığın erkeklerde kadınlara nazaran biraz fazla insidans gösterdiği anlaşılmaktadır (erkeklerde % 3,2, kadınlarda ise % 2,8).

Yaşa göre dağılım tablo 4 de gösterilmiştir. 26 - 50 yaş arasında % 4,1 - 5,5 oranında büyüklerde, 6 - 10 yaş arasında % 3,8 oranında oyun çağındaki çocuklarda olmak üzere diğer yaşlara nazaran daha fazla dağılım göstermektedir.

Tablo 5 mesleklere göre bulguların analizini göstermekte, hastalık % 1 oranında en az öğrencilerde, % 6,3 gibi yüksek oranda işçilerde ve onu takiben % 5,6 oranında çiftçilerde görülmektedir. Doktor, hemşire ve sağlık personeli arasında % 13,6 gibi çok yüksek insidans müşahade edilmekte ise de muayene edilen serum sayısının azlığı ve özgül diyagnoza bağlıdır.

Tablo 6 ya nazaran hastalık % 1,3 olarak aşağı seviyede Akdeniz bölgesi, % 5,3 yüksek seviyede Karadeniz bölgesinde yaygındır.

Sosyoekonomik durum hastalığın köy ve kasaba halkı arasında % 8,8, şehirli arasında % 1,5 oranında yaygınlık göstermiştir. Tablo : 8.

Mevsimlere göre bulguların analizi Tablo : 9 da gösterilmiştir. Buna göre hastalık en düşük seviyede İlkbahar ve en yüksek seviyede Güz aylarında görülmektedir.

KEMİRİCİLER VE DİĞER HAYVANLARIN DURUMUNA GELİNCE

Olumlu reaksiyon veren 4 sığır serumundan 2'si % 50 *L. butembo* 1'i (% 25) *L. canicola*, ve 1'i (% 25) *L. icterohaemorrhagiae* ve *butembo* grippotyphosa serotipleri ile reaksiyon vermiştir. (Tablo 2) Sığır serumları yalnız Ankara civarından ve yaz aylarında alındıklarından, yaş durumları da belli olmadığından, bulguların bölge yaş ve mevsimlere göre dağılışı hakkında fikir edinilememiştir. (Tablo 7 ve 9)

33 koyun serumundan 1'i *L. butembo* ile olumlu reaksiyon vermiş, tablo 9 ve 11 de görüldüğü gibi bu serumlar Ankara civarından ve yaz aylarından alınmışlardır.

8 kedi serumundan 1'i 1:50 dilüsyonda *L. canicolo* serotipi ile olumlu reaksiyon vermiş, kedi serumları da koyun ve sığır serumlarında olduğu gibi Ankara civarından yaz aylarında toplanmıştır. (Tablo 2, 3, 7, 9).

Kemirici serumlarından olumlu reaksiyon veren 4 *Citellus citellus gelingus* serumundan 1'i (% 25) *L. grippotyphosa* ve *autumnalis* ile müşterek, 1'i (% 25) *L. grippotyphosa*, 1'i (% 25) *L. alexi* ve 1'i (% 25) *L. djasiman* serotipleri ile olumlu reaksiyon vermiştir

(Tablo 1, 2). Bu cins kemirici Konya, Ankara civarı ve Nevşehir gibi Orta Anadolu bölgesinden yakalanmış, olumlu reaksiyon veren 4 citellus'ten 3'ü (% 75) Ankara civarından, 1'i (% 25) Konya Karapınar'ından yakalanmıştır.

Bulgulara göre yargıya varmak istersek citellus'ler arasında Konya Karapınar'ından hastalık % 1,8, Ankara ve civarında ise % 3,1 oranında bulunmaktadır. Bölgeler itibariyle hayvanlar toplu olarak (Tablo : 7) de gösterilmiştir. Mevsimlere göre bulguların analizi (Tablo : 9) da gösterilmiş, bu tablonun incelenmesinden anlaşılacağı üzere olumlu olayların 3'ü (% 75) yaz ve 1'i (% 25) İlkbaharda tespit edilmiştir. *Leptospira* serotipi olarak *L. grippotyphosa* 2/5 (% 40) olarak başta gelmekte diğer serotipleri ise eşit yüzdelerle (% 30) tespit edilmiş, bir hayvanda *L. grippotyphosa autumnalis* aynı 1/50 titrede müşterek reaksiyon bulunmuştur. Olumsuzluk titrelerine göre bir vak'a (109 protokol No.) *L. grippotyphosa* ile 1:500 diğerleri ile 1:50 titrelere reaksiyon vermişlerdir (Tablo 1).

Tablo : 1
Ohuſtu Aglutinasyon reaksiyonu veren kemiricil serumlari

Protok. No :	Hayvanın cinsi	Yakalandığı yer	Ohuſtu lep. reak. veren L. nevi	T I T R E L E R						Dışınceles
				1/50	1/100	1/500	1/1000	1/5000	1/10000	
182	Citellus	Karapınar (Konya)	L. grippot. L. autumn.	+	-	-	-	-	-	-
1152	Citellus	Ankara (Ayaş)	L. grippot.	+	-	+	-	-	-	-
1705	Citellus	» »	L. alexi	+	-	-	-	-	-	-
1706	Citellus	» »	L. djasiman.	+	-	-	-	-	-	-

Tablo: 2

Olumlu serumların müsterek reaksiyonları:

Seyahat tarihi	Serum sınıfı	Müsterek idem serin saym	Yalnız bir serotipe olumlu reaksiyon veren serumlar										Birden fazla serotipe olumlu reaksiyon veren serumlar																
			L. enterik L. canalic. L. bulum. L. grippus L. djanii L. salpa	L. enterik L. bulum. L. canalic. L. bulum. L. grippus L. djanii L. salpa	L. enterik L. bulum. L. canalic. L. bulum. L. grippus L. djanii L. salpa	L. enterik L. bulum. L. canalic. L. bulum. L. grippus L. djanii L. salpa	L. enterik L. bulum. L. canalic. L. bulum. L. grippus L. djanii L. salpa	L. enterik L. bulum. L. canalic. L. bulum. L. grippus L. djanii L. salpa	L. enterik L. bulum. L. canalic. L. bulum. L. grippus L. djanii L. salpa	L. enterik L. bulum. L. canalic. L. bulum. L. grippus L. djanii L. salpa	L. enterik L. bulum. L. canalic. L. bulum. L. grippus L. djanii L. salpa	L. enterik L. bulum. L. canalic. L. bulum. L. grippus L. djanii L. salpa	L. enterik L. bulum. L. canalic. L. bulum. L. grippus L. djanii L. salpa	L. enterik L. bulum. L. canalic. L. bulum. L. grippus L. djanii L. salpa															
	İN SAN	1405	1404	1405	1406	1407	1408	1409	1410	1411	1412	1413	1414	1415	1416	1417	1418	1419	1420	1421	1422	1423	1424	1425	1426	1427	1428	1429	1430
	Sığır	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120
	Keşun	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120
	Kedi	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
	Köpek	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
	TOPLAM	401	402	403	404	405	406	407	408	409	410	411	412	413	414	415	416	417	418	419	420	421	422	423	424	425	426	427	428
	Citell.	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187
	Rattus	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72
	Kobay	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62
	Tavşan	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
	Toplam	415	416	417	418	419	420	421	422	423	424	425	426	427	428	429	430	431	432	433	434	435	436	437	438	439	440	441	442
	GENEL TOPLAM	4721	4722	4723	4724	4725	4726	4727	4728	4729	4730	4731	4732	4733	4734	4735	4736	4737	4738	4739	4740	4741	4742	4743	4744	4745	4746	4747	4748

Araştırma:

- L. enterik = L. enterik moriflexus
L. canalic. = L. canalic.
L. bulum. = L. bulum.
L. grippus = L. grippus
L. djanii = L. djanii
L. salpa = L. salpa

Tablo : 3

Cinse göre bulguların analizi

Serum Kaynağı	Cinsi	Muayene edilen serum sayısı	O l u m l u		O l u m s u z	
			Sayı	%	Sayı	%
Z	Erkek	433	14	3.2	419	96.8
	Kadın	570	16	2.8	554	97.2
←	K. E. karışık (wässerman serumları)	219	8	3.7	211	96.3
Z	Cinsî belli olmayan	183	4	2.2	179	97.8
=	TOPLAM	1405	42	3.0	1363	97.0

K : Kadın

E : Erkek

Tablo : 4

Yaşa göre bulguların analizi

Serum Kaynağı	Yaş Grubu	Muayene edilen serum sayısı	O t u m l u		O t u m s u z	
			Sayı	%	Sayı	%
	0 - 1	—	—	—	—	—
	1 - 5	23			23	100.0
	6 - 10	53	2	3.8	51	96.2
	11 - 15	84	1	1.2	83	98.8
	16 - 20	177	4	2.3	173	97.7
	21 - 25	163	2	1.3	161	98.7
Z	26 - 30	172	7	4.4	165	95.9
←	31 - 35	134	3	2.2	131	97.7
Ø	36 - 40	81	4	5.0	77	95.0
Z	41 - 50	54	3	5.6	51	94.5
*	51 - 60	55	1	1.8	54	98.1
	61 - *	6	—	0	6	100.0
	Karışık (waa, ser.)	219	8	3.7	211	96.3
	Yaş grubu belli olmayan	184	7	3.8	177	96.2
	TOPLAM	1405	42	3.0	1363	97.0

Tablo : 5

Mesleklere göre bulguların analizi

Serum Kaynağı	Meslek	Muayene edilen serum sayısı	O l u m l u		O l u m s u z	
			Sayı	%	Sayı	%
I Z A N S	Çocuk	80	4	5.0	76	95.0
	El. K.	549	13	2.4	536	97.6
	Çiftçi	89	5	5.6	84	94.4
	Talebe	103	1	1.0	102	99.0
	Tüccar Etnaf	34	2	2.9	33	97.1
	İşçi	32	2	6.3	30	93.7
	Dok. Hemş. sağ. per.	22	3	13.6	19	86.4
	Memur	88	1	1.1	87	98.9
	Karışık (wass. ser.)	219	8	3.7	211	96.3
	Mesleği belli olmayan	189	4	2.1	185	97.9
	TOPLAM	1405	42	3.0	1363	97.0

Tablo : 6

Bölgelere göre bulguların analizi

Serum Kaynağı	Bölgesi	Muayene edilen serum sayısı	O l u m l u		O l u m s u z	
			Sayı	%	Sayı	%
	Orta Anadolu	471	16	3.4	455	96.6
	Akdeniz	75	1	1.3	74	98.7
	Ege	49	2	4.0	47	96.0
Z	Güneydoğu Anadolu	138	—	—	138	100.0
<	Marmara	83	2	2.4	81	97.6
z	Karadeniz	113	6	5.3	107	94.7
Z	Doğu Anadolu	59	1	1.7	58	98.3
—	Karışık (maa serumları)	219	8	3.7	211	96.3
	Belli olmayan	198	6	3.0	192	97.0
	TOPLAM	1405	42	3.0	1363	97.0

Tablo : 7

Orta Anadolu Bölgesinde (**) hayvan cinsine göre bulguların analizi

Serum Kaynağı	Hayvan cinsi	Muayene edilen serum sayısı	O l u m l u		O l u m s u z	
			Sayı	%	Sayı	%
EVCEL HAYVAN	Sığır	53	4	7.4	49	92.4
	Koyun	33	1	3.0	32	97.0
	Kedi	8	1	12.5	7	87.5
	Köpek	7	-	-	7	100.0
	TOPLAM	101	6	6.0	95	94.0
KEMİRİCİ	Citellus	160	4	2.5	156	97.5
	Rattus	15	-	-	15	-
	Kobay	30	-	-	30	-
	Tavşan	5	-	-	5	-
	TOPLAM	210	4	2.0	211	98.0

(**) % değer çıkarıldı ise de muayene edilen serum sayısının azlığı dolayısıyla durum tam aksettirmez.

Tablo : 8

Sosyo - Ekonomik duruma göre bulguların analizi

Serum Kaynağı	Sosyo - ekono- mik durumu	Muayene edilen serum sayısı	O l u m l u		O l u m s u z	
			Sayı	%	Sayı	%
Z A X Z A	Şehirli	783	12	1.5	771	98.5
	Köy-Kasaba	151	16	8.8	165	91.2
	Karışık (vna. ser.)	218	8	3.7	211	96.3
	Yeri belli olmayan	222	6	2.7	216	97.3
	TOPLAM	1405	42	3.0	1363	97.0

Tablo : 9

Mevsimlere göre bulguların analizi

Mevsim	Serum Kaynağı	Hayvan cinsi	Muayene edilen serum sayısı	Olumlu		Olumsuz	
				Sayı	%	Sayı	%
İkbahar	İnsan		33	4	1.2	329	98.8
	Kemirici	Citellus	55	1	1.8	54	98.2
Yaz	I N S A N		970	29	3.0	941	97.0
		Siğir	53	4	7.4	49	92.4
		Keçi	30	1	3.3	29	97.0
		Koş	6	1	12.5	5	83.3
		Köpek	7			7	100.0
		Citellus	103	21	3.0	102	97.0
		Rattus	0	-		0	100.0
		Kobay	21			21	100.0
Sonbahar	I N S A N		76	8	10.5	68	89.5
		Rattus	9	-		9	100.0
		Kobay	14			14	100.0
Kış	I N S A N		25	1	3.8	24	96.1
TOPLAM	I N S A N		1405	42	3.0	1363	97.0
	H A Y V A N		101	6	6.0	95	94.0
	K E M İ R İ C İ		215	4	2.0	211	98.0

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bütün dünyada yaygın olan leptospirozun tabiatta devam ettirme ödevini birinci derecede kemiriciler ve tali olarak evcil ve yabani hayvanlar üzerine almışlardır. Hastalık taşıyan ödevini gördükleri kemiricilerin enfekte ettikleri maddelerle geçer (31, 61, 71, 84, 85, 86, 87).

Yabani kemiricilerden hastahgın idamesinde rolü olan Muridae familyasına bağlı Türkiye'de *Rattus norvegicus*, *Rattus rattus* *rattus*, *Rattus alexanderinus* (71) *Mus musculus*, *Microtus gntheri*, *M. arvalis*, *M. sosyalis* bulunmaktadır (57, 71).

Değişik bölgelerde incelenen kene ve fareler arasında hastalık olguları % 0 - 60 arasında değişmektedir. Biz muayene ettiğimiz 15 *rattus* ve 5 tavşan serumunda hastalık olgusuna rastlamadık. Ratların tamamı Ankara merkezden ve kronolojisinde hastalık tesbit edilmeyen tek bir binadan yakalanmıştır.

GORMAN, KEEVER ve GRIMES (39) 1955 - 1958 seneleri arasında tavşan, ev faresi, pamuk sıçanı dahil olmak üzere değişik cins ve türde 3421 yabani kemirici incelemişler toplam 291 (% 9.7) olumlu sonuç elde etmişlerdir. Biz Konya Karapınar bölgesinden muayene ettiğimiz 5 tavşanın hiç birinde hastahgı tespit edemedik, ancak sayı azlığından sonuç hakkında yargıya varmak güçtür.

İncelenen diğer bir kemirici cinsi *Citellus citellus* gelingeuslerde tarayabildiğimiz kadarı ile ne doğal ne de deneysel leptospira enfeksiyonuna rasthyamadık. Ankara civarı Gölbaşı - Ayaş bölgeleri ile Nevşehir ili Konya Karapınar'ından ilkbahar ve yaz aylarında yakalanan 180 hayvan mikroaglutinasyon ile muayene edilmiş, bunlardan 4' (% 2,5) *L. grippotyphosa*, *autumnalis*, *alexii* ve *djasiman* serotiplerinin 1 veya 1'den fazla serotipine karşı 1:50 ve daha yukarı titrelerde antikor tespit edilmiştir (Tablo 1).

Leptospirozun serolojik incelenmesinden micro - agglutination en başta yer işgal etmekte olduğu birçok yazarlar ve bu arada DST Zoonozlar zerindeki Eksperler Komitesince kabul edilmektedir (4, 31, 37, 61, 70, 71, 79, 84, 85, 86, 87). Testin yegane glğ testte kullanılan antiijenlerin stabil olmayışı, elde büyük çapta sahada bulunabilecek bütün serotipleri kapsıyan antiijen ve test serum bulundurmak zorunluğudur (85, 86).

Son olarak bir su kütüğü olan *L. biflexa* (Patoc I ve Sao Paulo) suşları ile diğer birçok patojen *L. interorganslar* arasında antijenik benzerliği bulunduğu ve *L. interorganslara* karşı antikor taşıyan insan serumları ile aglütine olmaktadır. Bu olaydan diyagnozda istifa-
de ile mikro agglütinasyon güçlüğü bir derece kadar giderilebileceği
açısında birçok yazar ve DST Ekspertler Komitesi müttefiktir (2, 16,
29, 36, 52, 70, 75, 82, 84, 85, 87).

ADDAMIANO ve FUCHS (2, 36) *biflexa* ve *interorganslarla*
% 97 oranında paralel sonuç almışlardır.

ELIAN ve NICOARA (29, 61) 1964'te *L. biflexa* Patoc I den
hazırladıkları antijen ile saha taraması yapmışlar, % 90 uygunluk
tespit etmişlerdir. Bizim bulgularımız bu yazarlarla WOLF (82) bul-
gularıyla paralelizm göstermektedir.

WOLF (82) 1967 de *L. biflexa* ile spesifik antijenler arasında
mikroagglütinasyon reaksiyonu ile iyi bir korelasyon müşahade etti-
ğini bildirmiştir. Yazara göre ufak çapta inhiraplar hastalığın ilk ve
son safha serumlarında görülmektedir. İkinci ve üçüncü hafta se-
rumlarında sonuçlar tümü ile birbirine uygunluk göstermektedir.

BENJENARU ve BURDUJA (16) 1967 de 12 patojen ve 1 sap-
rofit (*L. biflexa* Patoc I) serotiplerini kobay, tavşan ve domuzlarda
immün - biyolojik yakınlıklarını araştırmışlar 1/100 - 1/800 serum
titrelerinde mikroagglütinasyon ile *biflexa* Patoc I ile birçok patojen
serotip leptospira arasında müşterek antijenik yakınlık müşahade et-
mişlerdir.

TORTEN ve AFRAİM (70) köpek, kobay, ve hamsterleri, *L.I.*
grippytyphosa ve canicola sero grubuna bağlı İsrail'de rastlanan La-
hav I serotipleri ile enfekte etmişler, enfekte hayvanların serumların-
L. biflexa Patoc I ile cinse özel antikor tespit etmişlerdir. Serotipe
özel antikorlar ise hastalığın başlangıcında müşahade edilmiştir. Bu
çay WOLF'un (82) bulgularını doğrulamaktadır.

Leptospiroz bir meslek hastalığı olup genel olarak tarım, maden,
kanalizasyon, mezbahe, temizlik işçileriyle, bahçıvan, hayvan bakıcı-
ları, kasaplıkla uğraşanlarda, hayvani gıda işleyenlerde, besin kon-
serve sanayiinde çalışanlar, şeker kamışı, pirinç tarlalarında çalışan-
lar, veterinerler ve hayvan sağlık memurları gibi meslek sahiplerin-
de daha çok görülür (4, 8, 12, 14, 18, 22, 23, 24, 25, 31, 35, 50, 51, 61,
63, 68, 71, 88).

Biz hastalığı işçilerde % 6,3 gibi en yüksek oranda onu takiben % 5,6 çiftçilerde ondan sonra % 5 olarak oyun çağındaki çocuklarda tespit etmiş bulunuyoruz. Bulgularımız genel alandaki bulgulara uygunluk göstermektedir (Tablo : 7).

Hastalık mevsim ile ilgili olup, her mevsimde görülürse de daha ziyade yaz ve güz aylarında en yüksek seviyeye ulaşır (5, 22, 31, 37, 46, 51, 56, 61, 71).

Biz insanlar arasında hastalığı güz aylarında % 10,5 yazın % 3 kışın, % 3,8 tespit etmiş bulunuyoruz (Tablo : 9).

Hastalık bir memleketin değişik yerlerinde görülürse de en fazla nehir, deniz kıyısına yakın yerlerde sulak ve rutubetli yerlerde daha çok görülür (4, 5, 9, 11, 14, 31, 61, 71, 77, 84, 86, 88). Biz % 5,3 olarak en yüksek oranda Karadeniz, % 4 Ege Bölgesinde tespit etmiş bulunuyoruz. Tablo : 6

Hastalık her yaşta görülür ise de daha ziyade kâhillerde görülür. İleri yaşlar bağışık olabilirler (22, 31, 71, 61) bununla beraber hastalığa erken maruz kalma bağışıklık durumunda memlekette memlekete, bölgeden bölgeye, farklar meydana getirebilir (18, 63). Bizim bulgularımıza göre hastalık % 5,5 oranında 41 - 50 yaşları arasında, % 3,8 oranında 6 - 10 yaşında oyun çağı çocuklarında görülmektedir. Tablo : 4

Memnuniyetle arzedebiliriz ki bizim bulgularımız bu alanda çalışan diğer yazarların bulgularıyla iyi bir uygunluk göstermektedir. Ancak serumlar endemik bölgelerden pirinç ekimi, şeker kamışı plantasyon alanlarından toplandığı takdirde olumluluk oranı artacağı bellidir. Örneğin WALTER ve HAKKIOĞLU (77) pirinç ekimi yapılan yerlerde hastalığı % 9,6 AKTAN (6) aynı alanda % 13 olarak tespit etmiş bulunuyorlar. Biz ise genel olarak hastalığı insanlar arasında % 3 oranında tesbit ettik FAZLI (31) çalışmalarına uygunluk göstermektedir.

Yabani kemiricilerden citelluslerde hastalığın tespit edildiğine dair kayıtlara rastlamadığımızdan, olumlu reaksiyonlarımızı bulgular bölümünde vermekte iktifa ederek asıl yargıyı geleceğe bırakıyoruz.

Ö Z E T

Türkiye'nin değişik bölgelerinden 160 civet, 15 tavşan, ve 5 tavşan olmak üzere 180 yabancı kemirici leptospiroz bakımından incelenmiş, 160 civetliden \pm (% 2,5) inden *L. grippotyphaesa*, *L. autumnalis*, *L. alexi* ve *L. djasiman* gibi değişik bir veya birden fazla serotip leptospira ile 1:50 veya daha yukarı titrelere antikor tespit edilmiştir. Olumlu reaksiyon veren hayvanlardan biri Konya Karapınar'ından, diğerleri Ankara civarından yakalanmışlardır. Bu cins kemirici de enfeksiyonun bulunduğu dair literatürde tarayabildiğimiz kadarı ile kayda rastlamadık. Antikor tespiti bu cins hayvanda ilk olduğu düşünülmektedir.

Rattus ve tavşanlar negatif kalmışlardır.

Değişik laboratuvarlardan alınan (değişik yaş, cins, meslek, mevsim, bölge ve sosyoekonomik) 1405 insan serumu micro - agglutination reaksiyonu ile incelenmiş, bu incelemelerle hâsen Türkiye'de *L. icterohaemorrhagiae*, *L. butembo*, *L. autumnalis*, *L. canicola*, *L. grippotyphosa*, *L. djasiman* ve *L. interrogans alexi* serotiplerinin hastalık etkeni olarak bulunduğunu göstermiştir. 1405 insan serumundan 42 (% 3,0) şinde 1:100 - 1/10.000 gibi değişik titrelere 1 veya birden fazla leptospiraya karşı antikor tespit edilmiştir. Serolojik bulgular hastalığın erkeklerde kadınlara göre biraz fazlalık gösterdiği, yaşa göre kahillerde oyun çağındaki çocuklarda yüksek oranda insidans gösterdiği; Meslek olarak çeşitli işçi, çiftçi, ve hayvanlarla direkt temas olanlarda fazla oranda bulunduğunu; Mevsim olarak güz aylarında hastalığın daha yüksek oranda bulunduğunu göstermiştir. Bölgeler bakımından deniz kıyılarında ve nisbeten sıcak ve nemli yerlerde daha yüksek oranda insidans gösterdiği; Sosyoekonomik durum bakımından köylülerde şehirlilere nazaran daha yüksek oranda olduğunu göstermiştir.

Yine (micro - agglutination) ile incelenen 53 sığır, 33 koyun, 8 kedi ve 7 köpek serumundan; sığırlar arasında hastalık (% 7,4, koyunlarda % 3, kedilerde % 12,5 oranında tespit edilmiş bulunuyor. Bütün hayvan serumları Ankara civarından yaz aylarında alınmış, mevsim, yaş bölgeler gibi analizler yapılamamıştır.

TEŞEKKÜR

Burs temin edip, kürsüde bana çalışma imkânı veren Sayın Prof. Dr. Sabahattin PAYZIN'a, gerek kemirici yakalanmasında ve gerekse diğer çalışmalarım sırasında her türlü müzaheretlerini esirgemenen Sayın Prof. Dr. Kemal ÖZSAN'a, çalışmalarımda teşviklerini belirten Sayın Prof. Dr. Namık AKSOYCAN'a, Sayın Prof. Dr. Hayati EKMEK'e yardımcı olan laborant Kamil GÜLBENK ve Hatice YAŞAR'a bir kısım agglutinasyon suşlarını veren Dr. Mesude AKTAN, Serum göndermek lütfunda bulunan Dr. Necmettin ALKIŞ tavşan temininde büyük yardım eden Hacettepe Üniversitesi Hayvan Yetiştirme laboratuvarı Şefi Dr. Vet. Nail ODABAŞIOĞLU'na teşekkür etmeği borç bilirim.

A SEROLOGICAL SURVEY ON LEPTOSPIROSIS IN HUMAN DOMESTIC AND WILD LIFE ANIMALS IN TURKEY

Assoc. Prof. Dr. Shir. Ahmad FAZLY (*)

Leptospirosis in human and animals being in Turkey were reported in different time (3, 4, 5, 7, 31, 42, 61, 69, 71, 72, 73, 74, 76, 77). But there is no any observation on wild life animals. Present report indicate a serological survey in human domestic and wild life animals.

MATERIAL AND METHODS

The sera was collected from different parts of Turkey.

- 1—Wild life animals were trapped from central part.
- 2—Domestic animals sera collected from Ankara, and
- 3—Human sera from different parts of the country.

The sera were examined by Micro agglutination test which is very valuable test for serological examination of the leptospirosis (4, 31, 37, 61, 70, 71, 79, 84, 85, 86, 87).

Living cultures of 16 pathogenic and one saprophytic *L. biflexa* patoc I were used as antigen.

(*) Institute of Microbiology and Parasitology Faculty of Medicine University of Ankara
ANKARA/TURKEY

RESULTS

4 (2.5 %) out of 160 citelluses, 42 (3 %) out of 1405 human, 4 (7.4 %) out of 53 cattle, 1 (3 %) out of 33 Sheep and 1 (12.5 %) out of 8 cate sera performed antibodies against different serotyp of leptospira in 1/50 or higher dilution.

15 rattus, 5 rabbits and 7 dogs sera remained negative.

The dominant serotyp in human sera was *L. butembo* (42.9 %) and followed by (38 %) *L. icterohaemorrhagiae*, (19 %) *L. grippotyphosa*, (2.4 %) the same percentage of *L. canicola* and *L. autumnalis*. In shep and cattle sera again *L. butembo* was the dominant serotyp.

3 out of those rodents that contained antibodies against *L. grippotyphosa*, *L. alexi*, *L. djasiman* and *L. autumnalis* were trapped around Ankara and the fourth from Konya which is located in south of Ankara (Table : 1)

According to our scrutinize the literature that were available in Ankara, we could not find any observation on leptospirosis in citelluses. There for our observation and performing antibodies my be interest in this field.

L I T E R A T Ü R

1. Abdullah P. K. et al., 1962, Investigation of Leptospirosis in Wild life Animals in Ontario. *Canad J. Pub. Hlth* 53/11, 445-451
2. Addamiano L. and Babudieri B., 1968, Water strain of Leptospira in the serodiagnosis of Human and Animal Leptospirosis. *Bul. Wld. Hlth. Org.* 39/6, 925-934.
3. Aksoycan, N. 1953. *Anadolu Klinigi*. 19 Aralık.
4. Aktan, M. : 1968, Leptospirosisler ve Yurdumuzda İnsan Leptospirosisleri üzerine yapılan çalışmalar. *Mikrob. Derg.* 21, 1-2.
5. Aktan, M. : 1958, Memleketimiz Leptospira Enfeksiyonları Üzerinde Araştırma *Türk. İj. Tec. Biyol. Derg.* 18/1-2, 253-260.
6. Aktan, M. : 1960, Türkiye'nin Uç Cenup vilâyetinde Leptospira Enfeksiyonları *Türk. İj. Tec. Biyol. Derg.* 20, 1-97.

7. Akçay, Ş., Pamukçu, M. 1950, Yurdumuz Sigirlerinde Leptospirosis etimleri. Türk Vet. Hek. Dern. Derg. 25/49 - 50, 318 - 332.
8. Alexander A. D. et al. 1963, Serological studies On Leptospirosis in Guatemala. Am. J. Trop. Med. Hyg. 12/4, 580 - 585.
9. Alexander A. D. 1961, The Distribution of Leptospirosis in Latin America. Exc. Med. Microb. 14/5, 330 (Biol. Ofic. Sanit. Pan. Amer. 1960, 49/2, 149 - 164).
10. Ananyin V. ve Karasyova, Leptospirosis human diseases with Natural Po. Ed. by Academician, Y. N. Pavlovsky, Foreign Language publishing House Moscow.
11. Ananyin V. et al. 1963, Leptospira Hebdomadis group (Russian) Exc. Med. Microb. 16, 119. (ZH. Mikrob. Epidem. Immunobiol. 1962, 4 14 - 17.)
12. Asmera J. 1961, Leptospirosis In Shaukles forks in Ostrava County. Exc. Med. Microb. 14, 7, 451. (Pol. Parasov. Lek. 1960, 12/8, 422 - 426).
13. Babudieri B. 1964, The leptospira of The Italian Hediye - Hog. Exc. Med. Microb. 17, 1963 (Path. Et. Microbiol. Bascie 1964, 27/1, 103 - 116).
14. Babudieri B. 1964, Rice Field and other Forms of Leptospirosis As An Occupational Diseases Exc. Med. Microb. 17/1, 46. (Arch. Hyg. (Berl) 1962, 146/7, 501 - 510).
15. Bakoos P., 1961, The Effect of Antibiotic Treatment of Antibody Formation in Leptospirosis. Exc. Med. Microb. 14/5, 330 (Bratisl. Lek. Listy 1960, 60/12 728, 739).
16. Benjenaru C., Burduja A. 1963, Immunobiological Relationship, between Parasitic and Saprophytic Leptospira. Exc. Med. Microb. 12/6, 450. (Rev. Med. Chir. Iasi 1967, 71/3, 657 - 663).
17. Brownlow, W. J. 1964, Leptospirosis in Animals of Upper Egypt. Am. J. Trop. Med. Hyg. 13/2, 311 - 318.
18. Cachion R. A., 1963, Human Leptospirosis in Argentina, Exc. Med. Microb. 18, 1313. (Rev. Assoc. Med. Argent. 1964, 78/4, 185 - 191).
19. Cahill K. M., 1963, Weil's Disease In New York City. Exc. Med. Microb. 16/8, 1207 - 1209.
20. Chermuhba Yu. G., 1965, Leptospirosis Lora. (L. australis group) In The Gorgian Republic (Russian). Exc. Med. Microb. 18, 1215. (ZH. Mikrob. Epid. Immunobiol. 1964, 5, 77 - 81).
21. Clark L. G., 1962, Leptospira Ballum Infection in a shrew (Blarina brevicauda brevicauda) Am. J. Trop. Med. Hyg. 11/5, 664 - 665.
22. Cochavyz., 1961, The Epidemiology of Human Leptospirosis in Israel 1949 - 1957, Exc. Med. Microb. 14 11, 766 (Israel Med. J. 1960, 19/7 - 8, 133).

23. Coghian J. D. 1968, Leptospirosis in Pragnancy followed By. Death of the Foteus. VIII. International Conf. on Tropical Med. and Malaria 7 - 15 September 1968, Theran - Iran.
24. Coghian J.D. 1966, Canicola fever in man from Contact with Infected pigs. Further Obsavation. Brit. Med. J. 5214, 1711 - 1713.
25. Diesch S. L. 1967, Human Leptospirosis Aquired From Squirlres. New Endland. J. Med. 276-15. 838 - 842.
26. Diesch S. L. 1967, Experimental Leptospirosis in Frogs. Nature (Lond) 214/5093, 1139 - 1140.
27. Duchassin M. 1966, L. icterohaemorrhagiae Incidence In Rats at Cynne. Same Experimental Aspects of Leptospirosis in French gunna. Exc. Med. Microb. 19/8, 1106 (Bull. Soc. Path. Exet. 1966, 58/2 170 - 177.
28. Drankin D. I. 1967, Leptospirosis Among The Workers of the Engels riv-at plant. Exc. Med. microb. 20, 742. (ZH. Mikrob. Epid. Immunobiol. 1967, 3, 114 - 117).
29. Eiam M., 1964, The Use of L. biflexa patoc Antigen in Field Insevtigation. of Leptospirosis. Bull. Wld. Hith. Organ. 31/3, 359 - 363.
30. Fain S., 1968, Natural Antibody in Mambdian Serum Reactinf with an antigen in some leptospirasis J. Bact 95/2, 280 - 286.
31. Fazlı Ş. A. 1965, Türkiye'de leptospiroz, Dikrobigol. Derg. 18/3 - 4, 23,
32. Fiaschi. 1963, Oecological Aspects of Leptospirosis. Exc. Med. Microb. 16, 9, 862. (G. Mal. Infett. 1962, 14/12, 725 - 735.
33. Ferris D. H., 1965, Leptospira pomona in the Feral Cat. Amer. J. Vet. Res. 26/111, 373 - 376.
34. Fuches G. S. P. and Wichmann., 1963, Immunoserological investigation on thethe incidence of Sheep Leptospirosis with speical Reference to the L. bovis infection. Exc. Med. Microb, 16/3, 213 (Immun - Forsch 1962, 123/3, 270 - 283).
35. Fuches G.H.P., 1960. Zur problematie arbeitsbedineter leptospirm Infektionen bei angehorigen sog. Schmutzh. - aufe Z. BL. Bakt. I. ABT. Orig. 190/4, 549 - 561).
36. Fuches G. P. H. : 1969, Erfahrungen mit Leptospira biflexa antigen beider Laboratorium diagnostik von leptospriose verdachtsfallen ZBL, Bakt. I. Abt. Orig. 209/2, 261 - 267.
37. Fiyek. H. N., 1956, Leptospira Intani Bulasıcı hastalıklarıla Savag ve Laboratuvar teşhis usulleri 1956, 286 - 317 Yeni Desen Matbaası Ankara.
38. Gorshanova E. N., 1963, Syntrophic Rodents As Carters of L. tarassovi (Russison) : Exc. Med. Mivrob. 16/2, 119 (ZH. Mikrob. Epid. Immunobiol. 1962, 4, 34 - 39).

39. Gormann G. W. mc. Keever S. and Gronow R. D., 1962, Leptospirosis in Wild Animals from South Western Georgian Amer. J. Trop. Med. Hyg. 11/4, 518 - 524.
40. Havliko., 1966, Method of Experimental Research in A focus of Leptospira, Exc. Med. Microb. 14, 609 (J. Hyg. Epid. Microbiol. Immunol. (Prague) 1966).
41. Hadoni A. et al., -1967 Studies on the transmission of *L. grippothyphosa* By Hard Ticks (ixodidae) transmission by *Hyalomma excavatum*. Exc. Med. Microb. 20, 4 (392). (Revue Vet. 1966, 23/2 (128 - 132)).
42. Hakkoğlu F., 1966, Uzun Köprü sığırlarında serolojik ve kültürel metodlarla tesbit edilen leptospira hastalığı, Türk Vet. Hek. Derng. 114/115, 2687 - 2706.
43. Imamura, 1963, Studies on leptospirosis. II. Experimental Leptospirosis in Magohari Gerbils. Exc. Med. Microb. 16/5, 708. (Jap. J. Hyg. 1962, 17/3, 147 - 159).
44. Joseph K. M. and S. L., 1967, Leptospirosis in India. Exp. Med. Microb. 20/2, 201 (Ind. J. Med. Res. 1966, 54/7, 611 - 614).
45. Kita E. and IWata A., 1964, A survey on the Distribution of Human and Bovine Antibody of leptospira in the Northern District of Hyoga prefecture (Japanese). Exc. Med. Microb. 17, 788 (Nat. In Anim. Hlth. Bull. (Tokyo) 1962, 45, 33 -46).
46. Kita E., 1963, Studies on Leptospirosis in Animal in Japan I. Distribution of Antibodies Among Cattle, Swine and Horses in Western Japan. II. Epizootic Investigation of Bovine Leptospirosis and isolation of the aetiologic agent. Exc. Med. Microb. 16/9, 864. (J. Jap. Ass. Infect. Disease (1961, 35/2 (105 - 111) (111 - 118)).
47. Kita E., 1962, Studies of Leptospirosis in Animals in Japan. Exc. Med. Microb. 15/1, 31. (J. Jap. Ass. Infect. Dis. 1961, 35/2 (105 - 110 ve 11 - 118)).
48. Kravus E. M. and Ivler D., 1961, A Serological survey of leptospira Antibodies in an Urban canine population J. Amer. Vet. Med. Ass. 135/1, 24 - 26).
49. Koslak A., 1963, A leptospiral Focus in The carpathian mountain. Exc. Med. Microb. 16/4, 433 (Arch Hyg. (Berl) 1962, 146/3, 211 - 220).
50. Kneidel H., 1964, The Importance of leptospirosis as an occupational Disease. Exc. Med. Microb. 17, 641. (Z. Ges. Hyg. 1963, 9/2 (111 - 115)).
51. Maghand G., 1968, A Brief Report on the Survey of Leptospirosis in Iran. VIII. Internat. Cong. On Trop. Med. and Malar. 7 - 15 Septem. 902, Teheran - Iran.
52. Mulloux M., 1967, Utilise D'antigen *L. biflexa patae* dans Les. Serodiagnostic d'leptospirosis Ann. Inst. Pasteur. 112/1, 121 - 125.

53. Malloux M., 1963, Microbiological study on the Rats of algiers. I. Presence of *L. icteroharemarrhagiae*. Exc. Med. Microb. 16/8, 707. (Arch. Inst. Pasteur Algere 1962, 40/2 - (1962-200).
54. Migdalaha K. B., 1967, Clinical analysts of 100 Cases of various Spirochaesis Exc. Med. Microb. 20/11, 989 (Pol. Hyg. Lek. 1967, 22/10, 705-710).
55. Mitov, A. and Ivanov I., 1964, The Mous *Apodemus agrarius* carrier of *L. pomona* Exc. Med. Microb. 17, 428. (Folia med. 1963, 5/3 (147-148).
56. Onul B., 1962, Weil Hastalığı : İnfeksiyon Hastalıkları 753 - 760 A. Ü. Tıp Fakültesi yayını 109 Ankara.
57. Özsan K., 1948, Epidemiology of plague in Turkey : VIII Inter. Cong. on Trop. Med. And Malar. 7 - 15 Sept. 562 Teheran - Iran.
58. Parnas J. Koslak A. and Krukowska M., 1963, Epidemiological Control of Epidemic leptospirosis. Exc Med. Microb. 10/2, 286 (Z. Hyg. Infectk. Kr. 1964, 150/2 (142 - 150.)
59. Parnas J., 1950, Koslak A. and Krukowska M. *Leptospira bataviae* in eigenen untersuchungen. ZBL. Bakt. Org. 180/3, 379 - 386.
60. Popp L., 1961, Epidemiology of field fever in the Brunswich. Exc. Med. Microb. 14/2, 123. (Arch. Hyg. (Berl) 1960, 144/5, 345 - 374.
61. Payzın S., 1968., *Leptospiralar* : Sağlık Hizmetinde Mikrobiyoloji II. 714 - 738. A. Ü. Tıp Fakültesi yayınları 180 Ankara.
62. Roth E. E., 1964, Isolation of *L. pomona* from white tail Deer Amer. J. Vet. Res. 25/104, 259 - 261.
63. Sebek Z. and Janicek B., 1934, Über Brufs bedingste Leptospirose: In in Böhmen und Mähren. ZBL. Bakt. I. ABT. Orig. 195/1, 101 - 116.
64. Sebek Z., 1961, Isolation of *Leptospira* of the australis grup in Bohemia. Exc. Med. Microb. 14/10 (684). (Epid. 1961, 10/1, 68 - 72).
65. Smith C.E.G., Turner I. H., Harrison J. L. and Broon J. C. 1961, Animal Leptospirosis in Malaya Bull. WLD. Hlth. Org. 24/1 (5 - 12 and 23 - 24).
66. Spradbrow P. B., 1965, Leptospiral antibodies in the sera of Domestic Animals, in Queensland. Exc. Med. Microb. 18, 696.
67. Tjalma R. A. and Galton M. M., 1965, Human Leptospirosis in java. Amer. J. Trop. Med. Hyg. 14/9, 387 - 396.
68. Tobie J. E. and Mc Cullough N. B., 1961, Serological Evidence of *L. pomona* infection on Meat Inspectors J. Amer. Vet. Med. Ass. 138/8, 434-439.
69. Torten M. at al., 1966, *Physaloptera clausa*, a possible New Reservoir Host for parasitic leptospirosis Bull. Wld. Hlt.Org. 35/2, 278 - 279.

70. Torton M., 1968, The Specificity of Hyper - sensitivity Reactions an circulating antibodies in Various species of Animals following Experiment. Leptospirosis. VIII. Internal Cong. on Trop. Med. and Malar. 7-15 Septem. 895 Teheran - Iran.
71. Unat E. K. ve Gürtürk S., 1953, I. Ü. Tıp Fak. Mec. Monografi serisi 17.
72. Unat E. K. ve Gürtürk S., 1954, İstanbul yağm sularından tecrit edilen *L. icterohaemorrhagiae* suşa Mikrob. Derg. 7/3 - 6, 183 - 185.
73. Unat E. K. ve Gürtürk S., 1954, Türkiye'de *L. canicola* enfeksiyonu Mikrob. Derg. 7/3 - 6, 179 - 186.
74. Ulaş H., 1962, Türkiye'de Sığır ve Koyunlarda Leptospirosis'in yaydığı vektörlerinin üzerinde serolojik araştırma İzmir Bornova Vet. Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Yayınları, 3.
75. Vosta, 1964, Leptospirosis Diagnosis by Latex - Agglutination test with Antigen from *L. biflexa* Exc. Med. Microb. 17 (298) (Z. Ges. Hyg. 1963, 9) 525 - 530.
76. Vardar, T., 1967 Şahsi yazışma.
77. Walter, E., Brewer A., Alexander D. and Hakkıoğlu F. : 1960, Rice - Field Leptospirosis in Turkey A serological Survey Amer. J. Trop. Med. Hyg. 1960 9/3 (229 - 239).
78. White F. H. 1963, Leptospiral Agglutinin in Snake Serum J. Amer. Vet. Res. 24/98, 179 - 182.
79. Wolf J.W., 1954, The Laboratory Diagnosis of Leptospiral Springfield Illinois U.S.A.
80. Wolf J.W. and Bohlander H.J., 1964, Two New Serotypes belonging to group of *L. hebdomadis* Exc. Med. Microb., 17, 1323 Trop. Geograf. Med. 1964, 16/1, 88 - 91).
81. Wolf J.W. 1966 The relation of Animal Hosts of paracitic Leptospirae in the Netherland With Human Leptospirosis Exc. Med. Microb. 19/2, 284, (Trop. Geograf. Med. 1965, 17/1 (2 - 8).
82. Wolf J.W. and Bohlander H.J. 1967, Screening Tests in human serum samples with *L. biflexa* Antigen Incorporated in Galton's microscopic slide Test. Exc. Med. Microb 20, 989 - 990. (Trop. Geograf. Med. 1967, 19/1, 63 - 69.)
83. Wolf J.W. and Bohlander H.J., 1966, Leptospiral infection of Hedge - Hogs In The Netherland Exc. Med. Microb. 19 2, 285, (Trop. Geogr. Med. 1966, 17/1 9 - 16.)
84. WHO Leptospirosis, 1967, Expert. Comitee on Zoonosis Wld. Hlth. Org. Tech. Ser. Rep. 378, 54 - 61.

85. WHO: 1965, Classification of Leptospirosis and recent Advances in Leptospirosis, Bull. Wld. Hlth. Org. 32/6, 881 - 891
86. WHO, 1959, Leptospirosis. Expert. Comm. On. Zoonosis, Wld. Hlth. Org. Techn. Rcp. Ser. 169 (19 - 26).
87. WHO: 1967, Problema Actuels des Recherches sur La Leptospirose: Rapport d'un Groupe d'experts de l'OMS. Org. Mond. Sante. Sér Rapp. Techn. 350.
88. Zdenek S. Vladimir and Saboor A., 1968, First Results of Leptospirosis Investigation in Man and Animal in Afganistan. VIII. Internat. Cong. On Trop. Med. and Malar. 7-15 September 903. Theran - Iran.

**DÜNYA SAĞLIK TEŞKİLATI YAYINLARINDAN «MILLİ SAĞLIK
LABORATUVAR HİZMETLERİNİN PLANLANMASI, ORGAN
ZASYONU VE İDARESİ» ADLI ÇEVİRİNİN ELEŞTİRİLMESİ**

MUTL. Dr. AZMİ ARI MPB

Rafik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü
Viroloji ve Virus Aşları Şk. Müdürü

Dünya Sağlık Teşkilâtı (DST - WHO) Ekspertiz komite raporlarından 236 no: lu «Milli Sağlık laboratuvar hizmetlerinin planlanması, organizasyonu ve idaresi» adlı rapor 1969 yılında dilimize çevrilmiş ve Enstitümüz yayınları arasında 29 no: ile yayınlanmıştır.

Bölge halk sağlığı laboratuvarlarının ve İl Hijyen laboratuvarlarının kurulma ve geliştirilmelerinin ele alındığı son yıllarda konuyu dilimize çevirirken, böyle bir çevirinin lüzumuna yürekten inanmış bulunuyorduk. Bunun arkasından, laboratuvarın yapı taşı sayılabilecek personel konusu ile ilgili diğer bir yayının çevirisi ele alınmış ve tamamlanmış bulunmaktadır.

DST, 1958 yılından bu yana, dünyanın gelişmiş ve gelişmekte olan her köşesinde klinik ve halk sağlığı laboratuvarlarına olan ihtiyacı dile getirmek üzere yoğun bir çalışmaya girmiş bulunmaktadır. Bu konuda DST'da tertiplenen çeşitli seminer ve toplantılara Bakanlığımızı temsilen katılmıştık.

Çevirinin Bakanlıkça olduğu kadar bütün hekimlerce, ve bu arada özellikle laboratuvarcılarca ilgiyle karşılanacağı ümit edilmekteydi. Nitekim bu maksadı sağlamak bakımından çeviri teşkilâta gönderilirken laboratuvarcı hekimin düşüncesini derlemek ve yansıtmak uygun ve faydalı bulunmuş ve böylece 150'nin üzerinde hastane ve kuruma çeviri ile beraber bir «anket formu» gönderilmiş ve fikirleri alınmaya çalışılmıştır. Aşağıda, 65'in üzerinde kurumdan gelen bu cevapların küçük bir eleştirilmesi yapılmıştır.

Cevapların 16 tanesi çeşitli Tıp fakülte laboratuvarlarından, 31'i Sosyal Sigorta hastane ve dispanser laboratuvarlarından, 9'u doldurulmamış olduğu halde 16'sı devlet hastane laboratuvarlarından, geri kalanlar hıfzıssıhha laboratuvarlarından, kızılây kan bankasından ve Gülhaneden gelmiştir. Bunların dökümü, ilgiyi göstermesi bakımından aşağıdaki cetvelde özetlenmiştir.

Soru formu gönderilen kurumlar ve alınan cevapların dağılımı

Gönderilen yerin ismi	Laboratuvar sayısı	
	gönderilen	Gelen
Fakülteler		
Ankara	5	—
Hacettepe	5	—
Atatürk	5	2
Ege	5	3
İstanbul	5	3
Cerrahpaşa	5	—
Gülhane Ast. Tıp Akademisi	5	5
Hıfzıssıhha Enst.		
Adana	1	—
Diyarbakır	1	—
İstanbul	1	—
İzmir	1	1
Devlet Hast. Laboratuvarları	100	16
Sosyal Sig. Hast. Laboratuvarları	40	31
Kızılây Kan Bank. Laboratuvarları	1	1
	180	65

Soru formlarına olumlu karşılık veren 55 kâğıdın inceleme sonuçları soru formundaki sıraya göre aşağıda özetlenmeğe çalışılacaktır.

«1 — Çeviride bildirilen tipde milli bir laboratuvar hizmetinin hazırlanması hakkındaki düşünceleriniz.»

Çevirideki fikirleri aynen kabul edenler çoğunluğu teşkil ediyor, 35 tane;

Küçük ölçüde denemelerle işe başlanmasını öngörenler 3 tane.

Yurdumuz'da uç laboratuvarlara hemen gitmenin güçlüğüne görenler mobil laboratuvar üniteleri ile teşkilatın takviyesi icap ettiğini belirtiyorlar, 2 tane;

Halk sağlığı ve klinik laboratuvarlarının dalma ayrı kalması fikrini savunanlar, 2.

Yukardaki dağılım, millî bir laboratuvar hizmetinin lüzumu konusunda müşterek bir istek ve inanç bulunduğunu göstermektedir. Ancak bir kısım laboratuvarcılar, bunun başarılmasında yeteri kadar kalite ve sayıda personel yetiştirilmesi, yer ve malzeme temini gibi sebeplerle uç laboratuvar hizmetlerinin ilerde düşünülmesi gerektiğini belirtiyorlar. Bu arada, acil yerel ihtiyaçların mobil laboratuvarlarla karşılanabileceğine değiniyorlar.

Beliren diğer önemli bir konu, merkezde ve bölgelerde danışma guruplarının teşkil edilmesidir.

«2 — Sizce konu, mahallî imkân ve şartlarımıza göre, başka ve daha verimli olacak şekilde nasıl düzenlenebilir.»

Bu soruya verilen karşılıklarda, çevirideki fikirleri aynen kabul edenler çoğunluğu kapsıyor, 44;

Hastane ve halk sağlığı laboratuvarlarının ayrı kalmasını isteyenler, 3;

Bu laboratuvarların tahakkukunda mahallî zenginlerin ve hamiyetli vatandaşların ayrıca, Belediyelerin arsa ve bina temininde yardımları sağlanmalı, nihayet döner sermaye gelirleri ile işin yürütülmesinde faydalanılmaktadır; tezini ileri sürenler, 2;

Millî sağlık laboratuvarlarının şimdilik, değişik bölgeler için farklı olarak ele alınmasını savunanlar, 1;

Laboratuvar uzmanlarının İngiltere'de olduğu gibi mikrobiyoloji, hematoloji, biyokimya ve patoloji konularını yitirecek şekilde yetiştirilmesini savunanlar, 1;

Nihayet, çeviride belirtilen mükemmel şeklin başarılamayacağı düşünülüyorsa mevcut laboratuvarların koordine edilmesi için iyi bir plan hazırlanmasını tavsiye edenler, 1.

Görüldüğü gibi, çevirideki şeklin olduğu gibi uygulanmasını kabul eden ve savunanlar soruyu takiben belirttiğimiz gibi büyük çoğunluktadır. Bu arada, mahalli zenginlerin ve Belediyelerin arsa ve yer temininde yardımlarının lüzumuna değinenler bulunduğu gibi başka imkânlar sağlanamaması halinde, fikri, yapıcı yönde geliştirmek için, döner sermaye gelirleriyle yürütmenin düşünülebileceği ileri sürülmüştür. Çeviri esasları uygulanıncaya kadar mevcut laboratuvarların verimli çalışacak şekilde koordine edilmesi tezini ileri sürerler vardır.

«3 — Laboratuvar hizmetlerinde vazife alacakların verimli çalışmalarını bakımından eğitimi, ödeme sistemi ve diğer konulardaki tavsiyeleriniz.»

a — Tıp Doktoru, Mütihazassıs seviyesinde ()

b — Tibbi Teknolog (Yüksek tahsilli) seviyesinde ()

c — Laboratuvar teknisyeni (Sağlık kolleji) seviyesinde ()

d — Pratik yetişmiş laborant (İlkokul mezunu) seviyesinde ()

Laboratuvar hizmetlerini yürütmekte birinci derecede sorumlu olacak mütihazassısın tıp fakültesinden mezun olması üzerinde durulmaktadır. Bir kaç anketçi İngiltere'de olduğu üzere bu mütihazassısın mikrobioloji, hematoloji, biokimya ve patoloji konularını kapsayacak bilgi sahibi olmasını, ve mutlaka tam gün çalışmasını ön gördükleri gibi, hekimi bu konuya çekme için ödeme sisteminde farklı ve tatminkâr bir usulün konması, bu olamadığı hallerde «n azından bir lojman tahsisinin lüzumu savunulmaktadır.

Yüksek tahsil yapmış (Tibbi teknolog)'un büyük laboratuvarlarda mütihazassıs hekimin nezaretinde ve değişik konuların derinlemesine hizmetlerini yürütmekte sorumlu laboratuvarcı olarak yetiştirilmek ve böyle faydalanılacak bir brans olarak kabul edilme tezi öne sürülmektedir.

Tibbi teknisyenler laboratuvarların bel kemiği unsurlardır. Bunların okullarda bol pratikle standart hizmetleri yapacak nitelikte yetiştirilmeleri ve mesleğe bağlanmalarının sağlanması için lüzumlu tekâmül kursları yanında uygun bir ödeme sistemi ile tatminleri ve dolayısıyla başka hizmetlere kaymaları önlenmelidir; tezleri, öne sürülmüştür.

İlk okul mezunu olup laboratuvarda yetişmiş kabiliyetli gençlerden laboratuvarcı olarak faydalanmak fikri her laboratuvara yeteri kadar tıbbi teknisyen sağlayıncaya kadar süphesiz devam edecektir.

Anketicilerle, iyi bir laboratuvar hizmetini sağlanmasında, personel için eğitim, görgü artıracak seminerler ve mesleki toplantıların lüzumunu ortaya atılmıştır. Buna ilâveten, yine iyi bir laboratuvar hizmeti için güzel ve lâlgiyle organize edilecek eğitici bir kontrol sisteminin kurulması ön görülmektedir.

-4 - - Metodların standardizasyonu, başlıca reagentlerin merkezlerce temini hakkında görüşleriniz. Adlı soru cevaplarını şöyle özetlemek mümkün :

Belirli ve çeşitli kademedeki laboratuvarlarda cihazlar bakımından (santrifüj, etüv, su banyosu gibi) bir standardizasyonun lüzumunda bütün anketiciler fikir birliği halindedir. Araştırma kurumları özel cihazlar kullanabilirler. Genel olarak metod standardizasyonunda fikir birliği görülmektedir. Buna mukabil, özellikle Üniversite ve Araştırma Enstitülerinde metod standardizasyonuna paralel olarak yeni ve daha pratik metod geliştirme çalışmaları fikri, belirlemektedir. Metod standardizasyonu Üniversite ve merkez laboratuvarlarıncı yetkili bir kurulca yapılmalı ve 2-4 yılda bir konu eleştirilerek günün imkân ve gelişmelerine paralel olarak elden geçirilmeli ve lüzumlu düzeltmeler yapılmalıdır.

Reagentlerin merkezlerce hazırlanması ön görülmekle beraber, mahalli olarak yapılabilenler için imkân sağlanmalı ve bunların kontrolü üzerinde durulmalıdır. Bu arada reagen hazırlamada lüzumlu olacak kimyasal ve biyolojik maddelerin temini kolaylaştırılmalıdır.

Yerli olarak imal ve temin edilemeyen reagentlerin dış ülkelerden getirilmesinde kolaylık sağlanmalıdır.

Standardizasyonda DST'ca öngörülenlere öncelik tanınmakla beraber yerli ihtiyaç ve imkânlar gözönünde bulundurularak Türk Standartları tesbit edilmelidir.

Anketin 5 ci sorusu :

«5 — Günlük işlerde kullanılan malzeme çeşitlerinde standardizasyon konusunda düşünceleriniz» dir. Buna verilen cevaplar şöyledir :

4'cü soruya verilen cevaplarda da bu konu üzerinde durulmuştur. Müsbet tez üzerinde duran çoğunluk, özellikle bölge, İl ve Uç laboratuvarlarında cihazlanma bakımından standardizasyonun ekonomik, teknolojik ve metodolojik faydalar sağlayacağını belirtmişlerdir.

Bu arada, gelişmelerin takip edilmesiyle yeni cihazların standart listelere eklenmesi ön görülmektedir.

Standart cihazların yurtta imalının temini ve teyiki hatırlatılmakta, önemi belirtilmektedir. Bakım kolaylığı, parça temini bunlar arasındadır.

Standardizasyonun faydalı bir şekilde yürütülmesi bakımından devamlı bir standardizasyon komitesinin kurulması ve bunun her seviyede laboratuvar ve laboratuvarcılarla sık bir şekilde irtibatla bulunmasının önemi üzerinde durulmaktadır.

Nihayet, cihaz alım hizmetlerinin idareci, mekanik teknisyen ve laboratuvarcıdan kurulu ve yeteri kadar tecrübeli bir grup tarafından yürütülmesi halinde belirecek avantajlar sıralanmıştır.

İki ankete, bugünkü mevzuat önünde yukardaki görüşlerin tahakkuk ettirilmiyeceğini acı bir dille yazmışlardır.

Anketin 6'cı sorusu :

«6 — Laboratuvarınızda mekanik teknik personel ihtiyacı ve bunlar için ödeme kolaylıkları hakkındaki fikirleriniz» dir.

Ankete cevap verenler, mekanik teknik elemanların özellikle merkez ve bölge laboratuvarlarında yeteri kadar bulundurulmasını öngörürken standart basit cihazların, eğitilmesi halinde laboratuvarcı tarafından bakım ve basit onarımlarının yapılabileceği belirtilmiştir.

Mekanik teknik personel ücret rejimi mutlaka çözümlenerek, bunlara diğer herhangi kurumda alabilecekleri ücret verilebildikten başka, fazla işe prim, biolojik ve tehlikeli işle uğraşacaklara sağlanacak maddi imkânlar, laboratuvarlarda çalışacak mekanik teknisyene de ödenmelidir, tezi ortaya atılmıştır.

Elektronik cihazların büyük laboratuvarlara girmesi, Merkez teknik laboratuvarının geliştirilme mecburiyet ve yönünü göstermesi bakımından bilhassa önem kazanmıştır.

Yazının baş taraflarında da belirtildiği gibi Milli laboratuvar hizmetlerinin yeniden kurulması, geliştirilmesi veya reorganizasyonu yapılırken bunun bir bütün olarak ele alınması lâzım gelmekte olduğu belirmektedir. Bahsi geçen çeviriler ve laboratuvarcı arkadaşların fikirleri mükemmel bir hizmetin kurulmasına ışık tutacak niteliktedir.