

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

T Ü R K  
H İ J İ Y E N v e T E C R Ü B İ  
B İ Y O L O J İ D E R G İ S İ

Cilt : XXVIII — Sayı : 2  
( 1 9 6 8 )

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. BİYOL. DERG.

Vol : XXVIII — No : 2

GÜRSOY Basımevi - 1969 - Ankara

**ISSUED BY  
PUBLIÉ PAR  
HERAUSGEGEBEN VOM**

**REFİK SAYDAM MERKEZ HIFZISSIHHA ENSTITUSU (ANKARA)**

**Senede Üç defa çıkar.**

**The Bulletin is issued three times a year.**

**Revue paraissent trois fois par an.**

**Die Zeitschrift erscheint dreimal Jærlieh.**

## İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>S a y f a</u>
1 — Dr. Menteşoğlu'nu kaybettik .....	111
2 — Dr. Orhan <b>ALTINKURT</b>	
Streptomycin'ü düz adele üzerinde spazmolitik, anti- spazmodik etkisi .....	114
L'effet spasmodique et antispasmodique de la Streptomycine sur les muscles lisse .....	136
3 — Dr. Firuz <b>BAYSAL</b>	
Bazı narkotik analjeziklerin ve Nalorphine'in sıçan kan basıncı üzerine etkileri .....	139
The effects of some narcotic analgesics and Nalorphine on the rat blood pressure .....	152
4 — Kimyager, Bahriye <b>ÖZSÖZ</b>	
Eenzilydimethyl - (2 - Phenoxyethyl) - Ammonium - 3 Hydroxy - 2 Naphthoat'ın yeni kolorimetrik tâyin me- todları .....	154
New colorimetric methods for the determination of Eeplhenium Hydroxy Naphthoate .....	159
5 — Dr. Orhan, N. <b>YALÇINDAĞ</b> - Ecz. Erten <b>ONUR</b>	
Theophylline türevlerinin idantifikasyon ve dozaj- ları II. ....	162
Identification et dosage des dérivés du Théophylline II.	168

6 — Dr. Elhan ÖZLÜARDA

1967 - 1968 mevsiminde Dünyada ve Türkiye'de İnflü-  
enza ve İnflüenzaya - Benzer hastalıklar durumu ve la-  
boratuvar bulgularımız ..... 169

1967 - 1968 Influenza season and results of the labora-  
tory studies ..... 184

7 — Dr. Celâl GÖKBERK

Türkiye'de uzun kuluçka devirli Vivaks enfeksiyonları .. 186

Protracted incubation period in Vivax infection in Tur-  
key ..... 193

8 — Dr. Ahmet MERDİVENCI

Trypanosoma equiperdum enfeksiyonuna karşı kaplum-  
bağaların direnci ve parazitin bazı biyolojik özellikleri 195

The resistance of tortoises, Testudo graeca L., against  
Trypanosoma equiperdum infection and some biologi-  
cal characters of this parasite ..... 202



**Dr. Ali Mustafa MENTEŞOĞLU**

1908 - 1968

### **Dr. MENTEŞOĞLU'NU KAYBETTİK**

Dr. Ali Mustafa Menteşoğlu 1903 yılında Tarsusun Koçmarlı köyünde dünyaya gelmiş, 1931 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun olmuştur. Bir süre Bayburt Hükümet Tabibliği görevinde bulunduktan sonra, 18/Ocak/1933 tarihinde Refik Saydam Merkez Hıfzassıhha Enstitüsü asistanlığına atanmıştır. 22/Ekim/1933 tarihine kadar bu görevde kalan Dr. A. M. Menteşoğlu, Bahçe Hükümet Tabibliğine tayin edilmiş, burada görevli iken Ekim/1934 yılında, ihtisasını tamamlamak üzere, Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı tarafından Paris'e gönderilmiştir. Üç yıl süre ile Paris Pasteur Enstitüsü ve Paris Tıp Fakültesinde, Bakteriyoloji, Hijyen, Malaryoloji ve protozooloji alanlarında M. A. Salimbeni, G. Ramon, E. Lemétayer gibi otoritelerle çalışmış, bu arada Difteri toksininin potensini artırmak için kültür vasatına bira mayası ekstrelerinin ilâvesi konusunda dikkatı çeken orjinal çalışmalarda bulunmuştur.

1937 yılında Yurda dönen Dr. A. Menteşoğlu, Bakanlık bulaşıcı hastalıklar uzmanlığı, Hıfzassıhha Okulu öğretmenliği gibi görevlerde kısa bir süre bulunduktan sonra, 16 Ağustos/1937 tarihinde, Refik Saydam Merkez Hıfzassıhha Enstitüsünde Serum - Aşı Şubesi Mütehassısı olarak göreve başlamış ve 1947 yılına kadar Enstitünün muhtelif servislerinde şef olarak çalışmış, Serum - Aşı Şubesi Müdürlüğüne vekâle etmiş, Tifüs aşısı laboratuvarlarını ar-

kadaşlarıyla beraber kurmuştur. İkinci Dünya Savaşı başlarken, Tifüs aşısı üretimi üzerinde incelemelerde bulunmak üzere, Tunus, Cezaire ve Fas'a gönderilmiştir. Dönüşte, Tifo + Tifüs karma aşısını Yurdumuzda tatbik mevkiine koymuş, bu arada Enstitünün Atelyesinde yaptırdığı, kendi buluşu bir cihazla Tifüs aşısını üretimini artırmış ve Bakanlık Makamınının 31 Ağustos/1944 tarihli yazısıyla, Enstitü Atelye şefi Herbert Kuter'le birlikte birer takdirname ile taltif edilmiştir.

1947 yılında istifa suretiyle Enstitüden ayrılan Dr. A. M. Menteşoğlu, 1947 - 1949 yıllarında, Sümerbank'ın Adana Bez Fabrikasında Başhekim olarak çalışmıştır.

1/Kasım/1949 — 14 Mayıs/1950 tarihleri arasında İçel, 1/Kasım/1957 — 27/Mayıs 1960 tarihleri arasında da Adana Milletvekili olarak, bir süre siyasi hayata atılmıştır.

30 Nisan/1962 tarihinde, Adana Hıfzıssıhha Enstitüsü Müdürlüğüne aşıktan atanan Dr. A. M. Menteşoğlu 13 Temmuz/1968 tarihinde yaş haddi dolayısıyla emekliye ayrılıncaya kadar bu görevde kalmış, Enstitünün kuruluş ve gelişmesinde değerli hizmetlerde bulunmuştur. Dr. A. M. Menteşoğlu, ayrıca Türkiye Ulusal Verem Savaşı Derneği yönetim kurulu üyesi olup, uzun yıllardanberi, Seyhan Veremle Savaş Derneği Başkanı, Türk Kanser Araştırma Savaşı Kurumu Adana Şubesi İdare Kurulu üyesi, UNESCO Halk Sağlığı Eğitimi Adana Komitesi Başkanı bulunuyordu.

Bir süre Bölge Tabipler Odası Başkanlığı, Türk Tabipler Birliği Yüksek Haysiyet Divanı üyeliği gibi görevlerde de çalışmıştır.

Dr. A. M. Menteşoğlu Ankara'da bulunurken 30/Eylül/1968 günü enfarktüstten âni olarak vefat etmiş, 1/Ekim/1968 günü Ankara, Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsünde yapılan törenden sonra cenazesi Adana'ya nakledilmiş ve 2/Ekim/1968 tarihinde orada toprağa verilmiştir.

Ailesine başsağlığı diler, âziz hatırasını saygıyla anarız.

**D e r g i**

## ORJİNAL YAYINLARI

- 1 --- Ramon, G., Lemélayer, E., Mustafa Ali., 1937, Sur une Méthode de Production Rapide et Intensive de L'Antitoxine Tétanique., C.R. de la Soc. de Biol., 124, 895-898.
- 2 — Mustafa Ali., 1937, Le Role de Certains Facteurs de Croissance dans la production de Toxine Diphtérique. C.R. de la Soc. de Biol., 125, 615-617.
- 3 -- Mustafa Ali., 1937, Le Role Favorisant de Certains Composants de L'Extrait de Levure dans la production de Toxine Diphtérique., C.R. de la Soc. de Biol., 126, 558-560
- 4 -- Menteşoğlu, A.M., 1940, Tetanozda flocculation ile titraj ve Zone haddesi (Die Flockung von Tetanusserum und Tetanustoxin. und das Zonenphänomen), Türk Hıfzsh. ve Tecr. Biol. Mec., 2, 170-183.
- 5 — Menteşoğlu, A.M., 1944, Laboratuvarda kullarılan yeni bir cihaz, (Un Nouvel Appareil de Laboratoire), Şhi. Mec., 18, 438-445.

## STREPTOMYCİN'İN DÜZ ADELE ÜZERİNDE SPAZMOLİTİK, ANTİSPAZMODİK ETKİSİ

Doç. Dr. Orhan ALTINKURT (\*)

Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü Farmakoloji Mütahassısı

Bilindiği gibi Streptomycin, konsantrasyonuna göre bakterios-  
tatik veya bakterisid etkimesinden dolayı pek yaygın kullanıl-  
maktadır. Waksman tarafından keşfedildiği 1944 yılından beri tü-  
berkülostatiklerin arasında birinci sırayı işgal etmektedir. Burada  
bakterilerin stoplazmasındaki enzimleri bloke ederek bakteri respi-  
rasyon ve biyosentezine mani olarak etkimektedir.

Streptomycin'in izole kobay ileumunu gevşettiği (1), bazı anti-  
biyotiklerin ise kobay uterusu üzerine bifazik etkiyle stimulan veya in-  
hibitör etkidiği (2), yine streptomycin'in çizgili adelede Kürarizan et-  
kidiği (3) ve neomycin ve chloramphenicol'un da zayıf dozlarda dep-  
ressif (bifazik) etkidiği (4) bilindiği gibi, chlortetracyclin'in insitü  
köpek barsağına motorik aktiviteyi artırıcı, izole tavşan barsağına  
motorik aktiviteyi kuvvetlendirici etkidiği de bilinmektedir (4).

İnsanlar üzerinde de streptomycin'in yüksek dozunun ve ne-  
omycin'in normal dozlarının nöromüsküler blokaj yaptığı da neşri-  
yatta vardır (5).

İnsanlarda streptomycin kullanılmasıyla husule gelen ve birkaç  
vak'aya inhisar eden abortus olayını, gebe tecrübe hayvanlarıyla yap-  
tığımız deneylerle teyiden gösterdikten sonra (6, 7, 8) muhtelif izole  
organlar üzerindeki etkilerini incelemek üzere denemeler yapılmıştır.

### MATERYEL VE METOD

UTERUS : Tavşan, Kobay uterusu (boyun kısımları), kadın  
uterusu, Ankara Doğum Evinden temin edilen fibromyomlu uterus.

(\*) Halen Ankara Ünl. Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Kürsüsünde.



İLEUM : Kobay, sıçan, tavşan.

ÇEKUM : Horoz.

KOLON : Sıçan.

SAFRA KESESİ : Kobay, tavşan.

VESÍCULA SEMİNALİS : Sıçan.

**Teerübeler için kullanılan cihaz :** Palmer'in 37° de termos-  
tatlı izole organ banyosu, rezervuar hacmi 50 cc.

**Besleyici m<sup>a</sup>yîler :** Tyrod, Ringer, özel ringer (ringer solusyo-  
nu maddeleri dozu değiştirilerek)

**İzole organ kastirici maddeler :**

ACETYLCHOLİN 10<sup>-1</sup>

ANGİOTENSİN II : 10 mg. amp. (Ciba)

BARYUMCHLORUR : 10<sup>-2</sup>

BRADYKİNİN (Sandoz 1 ml = 0.08 mg syntetic Bes 640)

DORYL ampul = 1 cc = 0.25 mg

ERGOTİN ampul = 2 ml = 0.50 gr.

METHERGİN ampul (Sandoz) 0.2 mg maleate de metil ergo-  
basin

POSTUİTRINE : I.E Lab. 1 cc = 10 ü

POSTHİPOFİS : 1 cc = 0.1 ü

SEROTONİN : 5 HT (Ankara Tıp Fak. Farmakoloji Ens.  
den temin edilmiştir.)

SYNOPEN amp. (Geigy) 2 ml = 0.02 gr.

SYNPİTAN ampul

SYNTOCİNON ampul : ml = 10 ü

HİSTAMİN : 10<sup>-3</sup>. sol.

**İzole organ'da yapılan kasılmaya karşı kullanılan antagonist  
maddeler :**

ATROPİN : 10<sup>-1</sup>

ANTISTIN (Ciba) 2 ml = 0.10 mg  
ANTISTAMİN (Mustafa Nevzat) 2 ml = 0.02 gr  
PAPAVERİN (İ.E) 1 ml = 0.01 gr  
PETHİDİNE ampul : 1 ml = 0.05 gr

STREPTOMYCİN SULFATE (Squibb) 1 gr (Streptomycin şişesi içerisinde 5 cc serum fizyolojik ilâve edilerek solusyon hazırlandı, 01. cc = 20 mg dir. Bu solusyon izole organın bulunduğu rezervuara konmuş olup; 40, 60, 100 mg miktarları kullandı.

## DENEYLER, BULGULAR

### UTERUS :

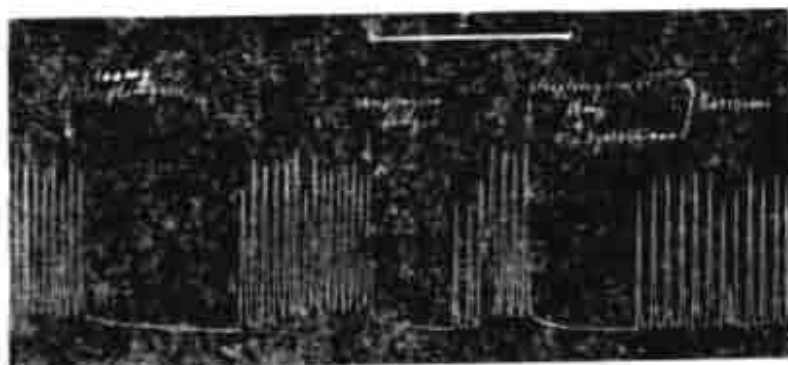
#### A) Kobay uterusu üzerinde yapılan deneyler :

1) Spontan uterus hareketlerine : 20 mg streptomycin gevşetici (Şekil 1) veya 60 - 100 mg dozu ise hareketleri kaldırıcı etkiyi (Şekil 3) 30 day reversibldir.



Şekil 1 — Oltuz, kobay uterusu Spontan hareketlerine 20 mg. streptomycinin gevşetici etkisini göstermektedir.

Fig. 1 — Les Fleches indique relâchement produit par la streptomycine 20 mg sur la mouvement spontané de l'uterus du cobaye.



Şekil : 2 — 60-100 mg. dozda streptomycinin spontan uterus hareketlerini durdurmuş etkisi.

Fig : 2 — 60-100 mg. streptomycine empêche le mouvement spontané de l'uterus. La flèche droite indique, cet empêchement qui persiste malgré la mélange streptomycine et syntochinon.

II) Provoke uterus hareketlerine de reverzibl olarak etkimektedir.

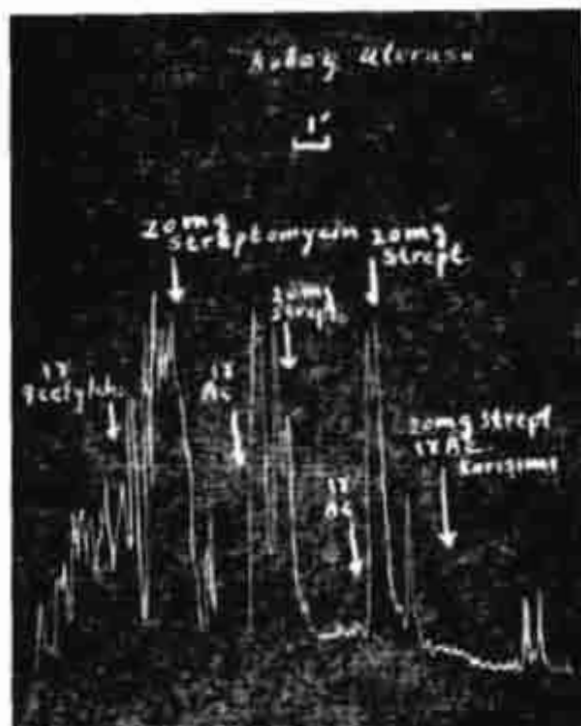
a — Ergo ile provoke edilen uterus kasilmasinin maksimal devrinde 40 mg. streptomycin spazmolitik etkidi (Şekil 3).



Şekil : 3 — Ergotoksin ile provoke kobay uterusunda 40 mg. Streptomycin'in gevşetici etkisi.

Fig : 3 — Les flèches indique les relâchements produite par la streptomycine 40 mg. apr les mouvements provoqué avec l'ergotoksin.

b — Provokasyon asetilkolinle yapılmış yine spazmotik ve antispazmodik etkidi (Şekil 4). Streptomycin Asetilkolin karışımı halinde ise asetilkolin'in spastik tesiri tamamen giderilmiştir.



Şekil 4 — Asetilkolinle provoke kobay uterusuna streptomycin'in etkisi.

Fig. 4 — L'effet spasmotique de la streptomycine sur le mouvement provoqué de l'utérus du cobaye par l'acétylcholine. La flèche, droite indique l'effet antispasmodique en cas d'un mélange Acétylcholine et streptomycine.

c — Histamin'le provoke edilen uterusu 40 mg streptomycin antihistaminikten daha etkili olarak antispazmodik rol oynamaktadır. (Şekil 5). Histaminin kontraksiyonuna streptomycin'in spazmotik etkisi, antihistaminik maddelerden daha etkilidir (Şekil (5A ve B).



Şekil : 5 - A

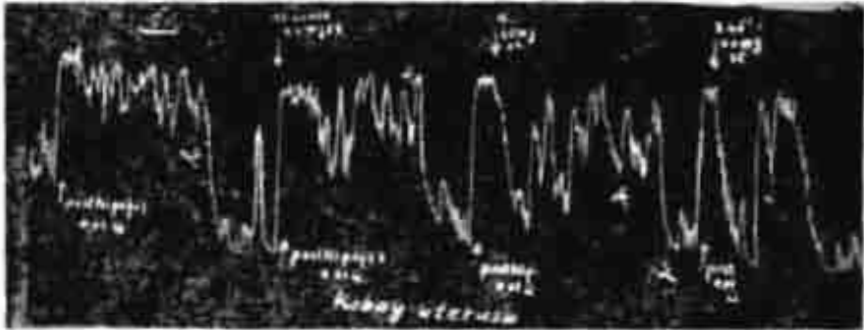


Şekil : 5 - B

Şekil : 5 - A - B — Histamine provoke uterus hareketleri üzerinde streptompelin synopen ve Neountergan gibi antihistaminikten daha kuvvetli spazmolitik ve antispazmodik etkilidir.

Fig : 5 - A - B — Streptomycine a des effets plus puissants que des antihistaminiques comme Synopen et Neountergan sur la mouvement de l'uterus provoqué par l'Histamine.

d — Posthipofiz'in 0.01 ü ile husule getirilen kontraksiyonlar 15 dakika devam ediyor. Kasılı iken 40 mg streptomycin ilâve edilince tetaniform kasılmanın tabiatı değişerek spazmolitik etmektedir (Şekil 6).



Şekil : 6 — Posthipofizle yapılan uterus kasılmasına 40 mg. streptomycin'in spazmolitik etkisi.

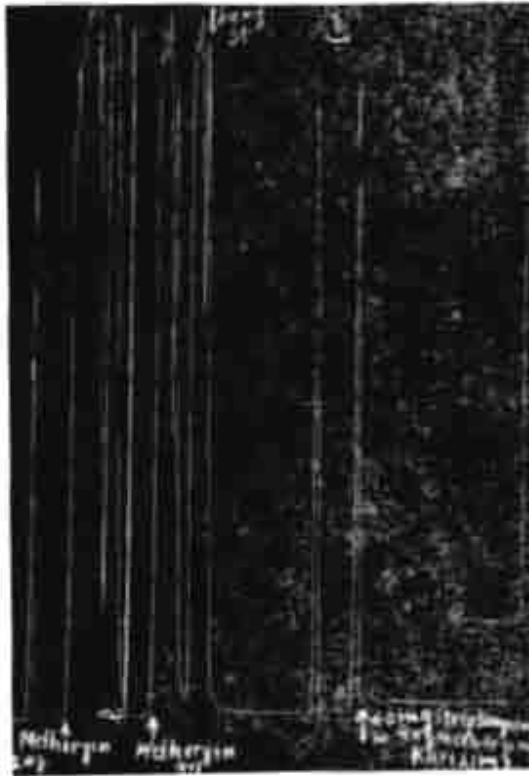
Fig : 6 — Effic spasmodique de la streptomycine avec 40 mg. sur la mouvement provoqué de l'uterus du cobay par posthipophysée.

e — Methergin'in 20 gaması ile husule gelen uterus kontraksiyonu 60mg streptomycin'le giderilmekte ve uterusun hareketsiz kaldığı ve metherginle streptomycin karışımı uterusu methergin'in yaptığı kontraksiyonu ölüleyici yani antispazmodik etkidiği görülmektedir (Şekil 7).

f — Baryum klorür'ün 10 gama miktarıyla husule getirilen kontraksiyona 2 mg papaverinden daha ziyade gevşetici olarak 40 mg streptomycin'in gevşetici etkisi görüldü (Şekil 8).

g — Sympitan 0.003 ü ile uterus kontraksiyon halü geldi. 60 mg streptomycin, uterusu spazmolitik etkidi ve uterus hareketleri durdu (Şekil 9- 10).

h — Angiotensin - II, ile husule getirilen uterus kontraksiyonuna spazmolitik etki gösterdi (Şekil 11). Aynı zamanda Streptomycin'in etkisi mevcutken angiotensin verilerek antispazmodik etki de kaydedildi (Şekil 11).



Şekil : 7 — Metherginle uterus kasılıktan sonra 60 mg. streptomycin'in spazmolitik etkisi ile 60 mg. streptomycin ve methergin karışımında anti-spazmadik etkisi.

Fig : 7 — Effet spasmolitique de la streptomycine sur la mouvement de l'uterus provoqué par Methergin la flèche droite indique effet antispasmodique en cas d'un melange 60 mg. streptomycine et 40 gamma Methergine.

1 — Bradykinin 0.8 gaması ile husule getirilen spazma 20 mg streptomycin spazmı gevşetici etkimektedir (Şekil 12).



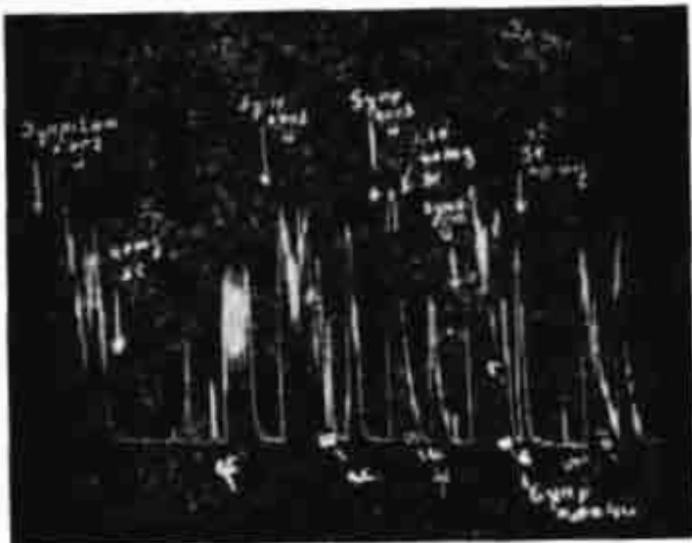
Şekil : 8 — Baryum chlorürle huşule getirilen uterus Kontrakstiyonuna papaverin'in ve streptomycin'in antispazmodik etidleri.

Fig : 8 — Comparison de l'effet antispazmodique de la streptomycine et papaverine sur la contraction faite par la Barium chlorure.



Şekil : 9





Şekil : 9 ve 10 — Stupitana husule getirilen uterus kontraksiyonuna Streptomycina'nin antispazmodik etkisi.

Fig : 9 et 10 — Effet antispasmodique de la streptomycine sur la contraction de l'uterus faite par la Synpitan.



Şekil : 11 — Angiotensin - II ile husule getirilen kontraksiyona 20 mg. streptomycin'in antispazmodik etkisi

Fig : 11 — L'effet antispasmodique de la streptomycine sur la contraction de l'uterus faite par l'angiotensin - II -

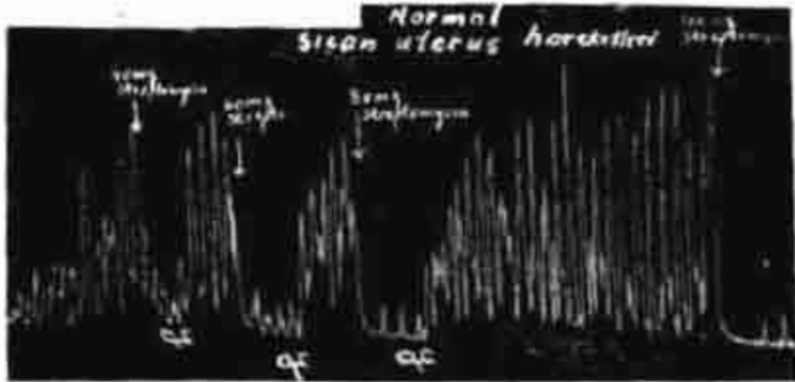


Şekil : 12 — Bradykininle- huşule getirilen spazm üzerindeki streptomycin'in antispazmodik etkisi.

Fig: 12 — Effet antispasmodique de la streptomycine sur la contraction provoqué par la bradykinine de l'uterus du cobaye.

#### B) Sığan uterusu üzerinde yapılan deneyler :

1 — Spontan uterus hareketlerine : 40-60-80 mg streptomycin spontan hareketlere inhibitör etkimektedir (Şekil 13)



Şekil : 13 — Streptomycin'in sığan uterusu spontan hareketlerine inhibitör etkisi.

Fig: 13 — Effet inhibiteur de la streptomycine sur le mouvement spontanée de l'uterus du rate

II — Provoke uterus hareketlerine : Litresine 50 gama 5 HT ilâve edilerek hareketleri provoke edilen ve tyrod solusyonu ile bes-

lenen uterus üzerinde 20, 40, 60, 80 mg lik streptomycin dozlarının antispazmodik ve spazmolitik etkimektedir (Şekil 14).



Şekil : 14 — Litresine 50 gamma 5 HT ilave edilen tyrod'la devamlı kontrolasyona sokulan sıçan uterusu hareketlerine streptomycin'in spazmolitik etkisi.

Fig : 14 — L'effet spasmolitique de la streptomycine sur la contraction permanente de l'uterus du rate faite par 5 HT en ajoutan à la solution de tyrode.

**C) İnsan uterusu üzerindeki deneyler :** Fibromyomlu uterus üzerindeki 40 mg streptomycin spontan hareketlere mani olmakta ve 100 gama histamin'in spazmına da spazmolitik etkisi görülmektedir (Şekil 15).



Şekil : 15 — Fibromyomlu insan uterusu üzerindeki streptomycin'in etkisi.

Fig : 15 — L'effet de la streptomycine sur l'uterus fibromyomateux d'une femme.

**İLEUM** : İleum üzerindeki deneyler :

**A) Kobay İleumu :**

I — Histaminle kontraksiyon yanında 20 mg Streptomycin spazmolitik etkidiği görüldü (Şekil 16).

II — Acetylcholin'le kontraksiyon yapıldıktan sonra streptomycin'in 20 mg spazmolitik etkisi görüldü (Şekil 17).

III — Tyrod solusyonu litresine 25 gama histamin ilâve edilerek devamlı kontraksiyona sokulan ileum üzerinde streptomycin'in spazmolitik etkisi kaydedildi. Bu olay 2 mg antistaminikle de teyid edildi (Şekil 18).

**B) Tavşan İleumu :** Spontan hareketlere gevşetici etkimektedir. Tyrod solusyonunun litresine 50 gama BaCl<sub>2</sub> ilâve edilerek amplicitüdü arttırılan ileum hareketlerinde (10) (Şekil 19). 20 mg streptomycin spazmolitik etkidi. Bu, 1 mg papaverinle mukayese edildi.

**C) Sığan İleumu :** Değişik ringer solusyonu ile beslenen sığan ileumunda 1 gama asetilkolin'in kontraksiyonu kaydedildikten sonra, 1 gama asetilkolin ve 20 mg streptomycin karışım halinde verilince, acetylcholin'in ilk kontraksiyonu kaydedilmeyip küçülmüş bir kontraksiyon kaydedilmektedir. Spazmolitik tesir (Şekil 20).

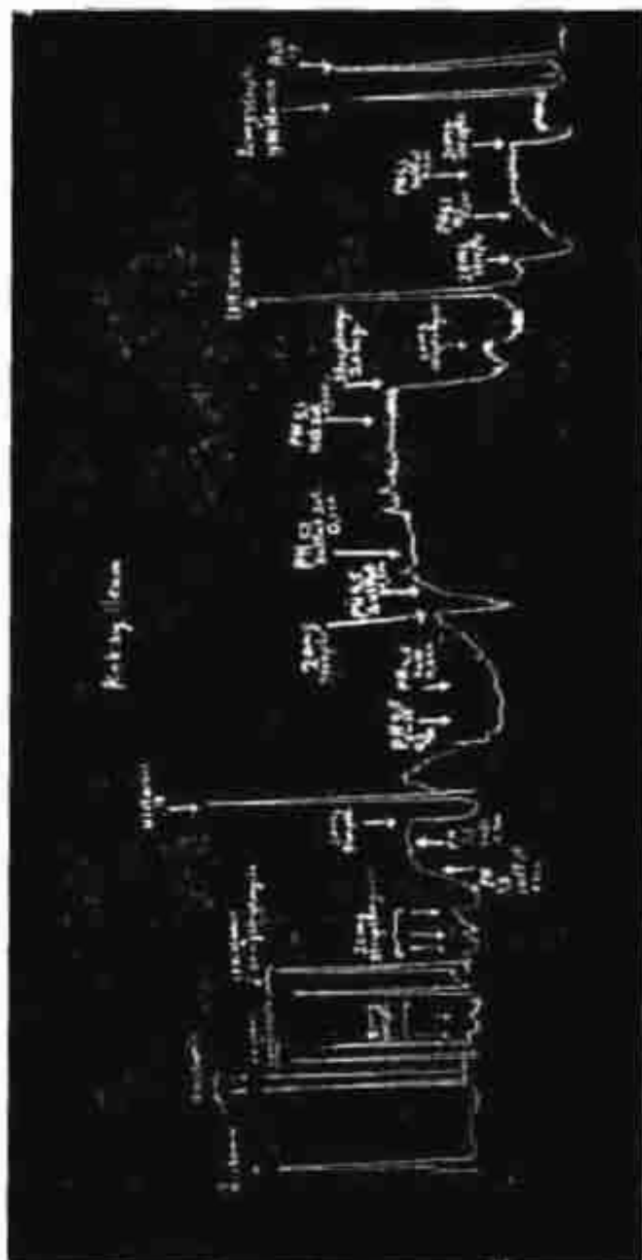
**SIĞAN KOLON VE DUEDONUMU** üzerindeki deneyler :

1 — Sığan kolonu, spontan hareketleri üzerine, 20 mg streptomycin'in spazmolitik etkisi görüldü (Şekil 21).

2 — Sığan duedonumu : Tyrod solusyonunun litresine 0.05 mg acetilkolin ilâve edilerek devamlı spazma sokulduktan sonra (10) Duedonumun hareketlerine 60 mg streptomycin'in spazmolitik etkisi atropinle mukayeseli gösterildi (Şekil 22).

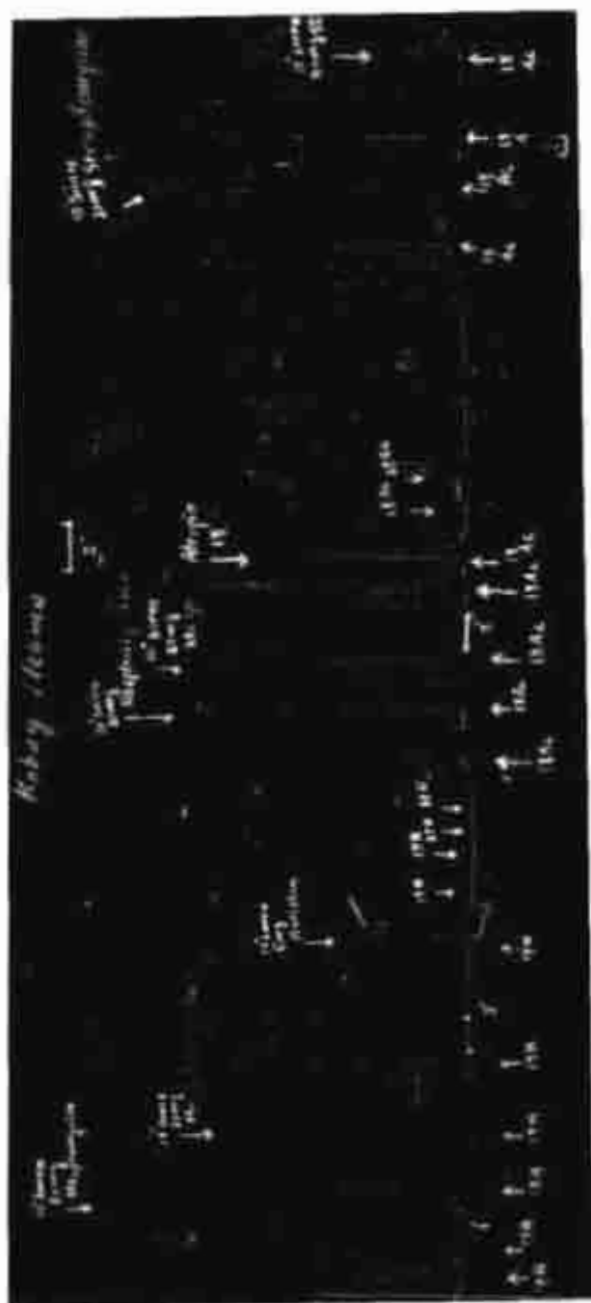
**SAFRA KESESİ ÜZERİNDEKİ DENEYLER :**

1 — Tavşan ve kobay safra kesesinde, provoke edilen hareketlere streptomycin'in mani olucu etkisi görülmedi.



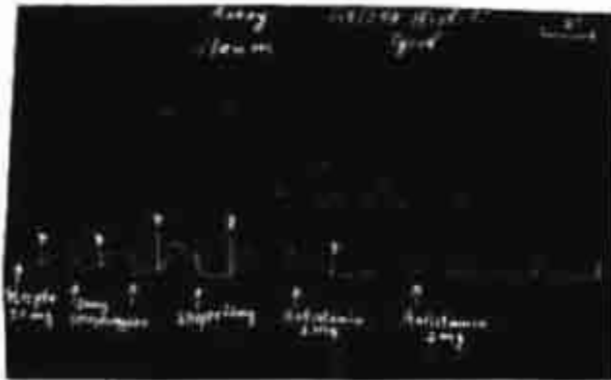
Şekil : 16 — Streptomycindeki antispazmodik etkilis dıger, streptomycine PEH ma eğit mağıer de aranması ve streptomycine etkilisni reversibil okluğu num histaminele gosterilmesi.

Fig : 16 — Reversibilit  de l'effet antispasmodique de la streptomycine est montré par comparaison avec les autres substances qui ont la même PEH comme streptomycine.



Сөкіл : 17 — Иістамін ые асёліколінэ контрактыюна гетіріен йлеум'а стреп-  
томіні'н спазмолітік ефкісі.

Fig : 17 — L'effet spasmolіtique de la streptomycine sur la contraction  
provoquée par l'histamine et acetylcholine de l'ileum du cobaye.



Şekil : 18 — Histaminle devamlı kontraksiyonu yapan kobay ilemmında streptomisin'in spazmolitik etkisi.

Fig : 18 — L'effet spasmolitique de la streptomycine sur la contraction permanente de l'ileum du cobaye produite par une solution de Thyrod histaminé.



Şekil : 19 — Spontan ve baryum klorürle provoke tavşan ilemi hareketlerine streptomisin'in spazmolitik ve antispazmodik etkileri.

Fig : 19 — Les effets spasmolitique et antispasmodique de la streptomycine sur la mouvement spontanée ou provoquée par la baryum Chlorure, 2. ème. flèche à droite indique l'effet de la papaverine.



Şekil : 20 — 1 gramma asetilkolin la sıçan ileumundaki kontraksiyonu'nun asetilkolin ve streptomisin'la karışım halindeki kontraksiyonu ile mukayesesi.

Fig :20 — La comparaison de l'effet antispasmodique de la streptomycine et dans une mélange streptomycine et acétylcholine sur l'ileum du rate.



Şekil : 21 — Sıçan kolonunda 20 mg. streptomisinin spazmolitik etkisi.

Fig :21 — L'effet spasmolitique de la streptomycine sur la colon du rate.





Şekil : 22 — Sığan duodenumunda Asetil-kolinle devamlı spazm yapıp streptomycina ile Atropin in spazmolitik etkisinin mukayesesi.

Fig : 22 — La comparaison de l'effet spasmolitique de la streptomycine et de l'atropine sur la spasme permanent de la duodenenum du rate produite par l'acetylcholine.

#### HOROZ ÇEKUMU deneyi :

Tyrod solusyonu ile besleyen horoz çekumu hareketlerinde 20mg streptomycin'in gevşetici tesiri gösterildi (Şekil 23).



Şekil : 23 — Horoz çekumunda streptomycin'in gevşetici etkisi.

Fig : 23 — Les flèches droite indique l'effet relaxant de la streptomycine sur la caecum du volaille.

## VESICUL SEMINAL ÜZERİNDEKİ DENEY :

Tyrod solusyonunun litresine 2.5 mg epinephrin ilâvesiyle hazırlanan (10) solusyonla beslenen kobay vesicul seminalinin kontraksiyonları kaydedilirken streptomycin'in gevşetici (Relaxing activity) etkisi gösterildi (Şekil 24).



Şekil : 24 — Streptomisin'in kobay vesikül seminalis'ine gevşetici ve antispazmodik etkisi.

Fig. 24 — L'effet relaxant et antispasmodique de la streptomycine sur la vesicule seminale du cobaye.

## TARTIŞMA — SONUÇ

Deneyler neticesi, streptomycin'in 20 mg ve daha yukarı dozları düz kaslar üzerine spontan hareket yavaşlatıcı, veya tonus azaltması yaparak gevşetici etkimektedir. Provoke kontraksiyonlarda da spazmolitik veya antispazmodik etkimektedir. Tavşan, kobay (vesica fella) safra kesesinde çizgisiz kasın belki az olmasından dolayı veya bilinmeyen sebeple streptomycin'in spazma mani olucu tesiri görülmedi. Streptomycin'in çizgili adelede nöromüsküler blokaj yaptığı ve bu tesirinin de diğer ganglion blokajları tesirine benzediği bilinmektedir (3, 11, 12). Husule gelen nöromüsküler blokaja kalsium tuzlarının antagonist etkidiği de bildirilmiştir. Çizgili kastaki bu antagonizma çizgisiz kaslara ait deneylerimizde gösterilemedi. Bundan ayrı olarak  $Mg^{++}$ ,  $K^{+}$ ,  $NaHCO_3$ , glykoz gibi diğer maddelerin de rolü gösterilemedi.

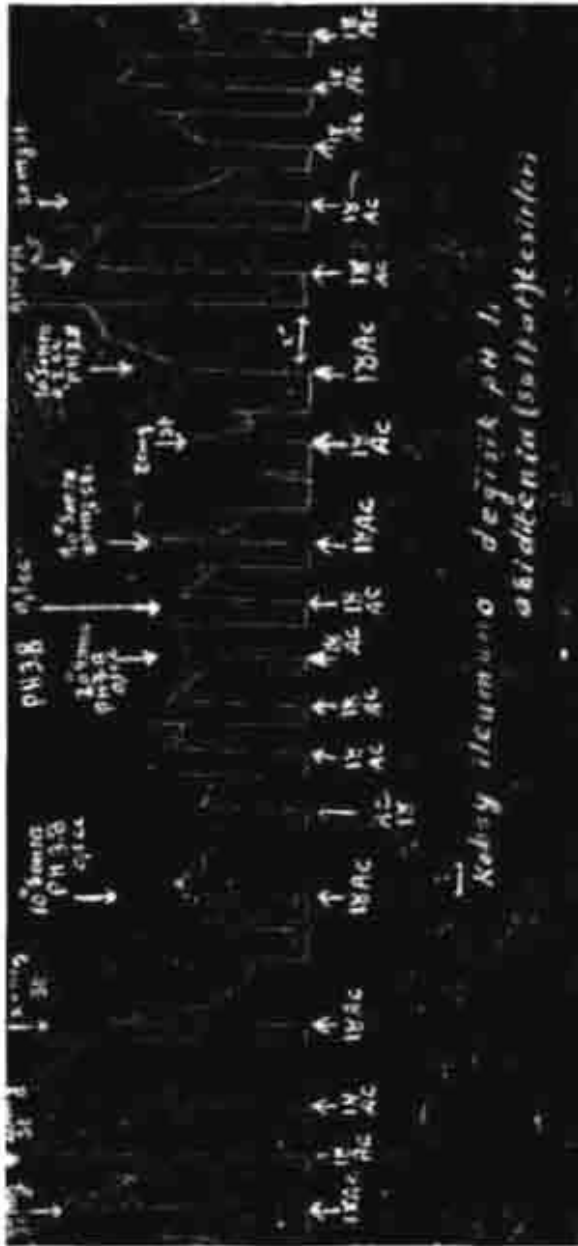


Fig. 25 — Kobay leumuna derivate PH li solusyonlar ile streptomisin et-tiler mukoyone cellinlesterdir.

Fig. 26 — La comparaison avec l'effet spasmolitique de la streptomycine et autres substances dans la même PH contre streptomycine.

Streptomycin'in döz kaslardaki gevşetici etkisi reverzibldir. Streptomycin'in sulfat şeklinde kullanılmasında sulfat'ın yani asiditenin rolü araştırıldı. % 10 NaHCO<sub>3</sub> solusyonundan 0,1 - 0,2 cc miktarıyla streptomycin karışım halinde verildiği zaman yine relaksan tesirin görülmesinden streptomycin'in asit olmasından ziyade bizatihi kendisinin rolü olduğu anlaşıldı. Bu düşünce streptomycin sulfatın pH sına yakın ve değişik 3,8 - 4,5 5,1 pH lı sulfat asidi solusyonlarından 0,1 cc hacimde verilerek bunların streptomycin'in spazmotik aktivitesini göstermemesiyle de teyid edildi (Şekil 25).

Uterus deneyleri estrus, proestrus hangi devirde olduğu tetkik edilemediğinden bilinmeyen tecrübe hayvanlarındaki neticelerdir. Periodik fazı bilinmeyen uterus üzerindeki gevşemeler ileum, duodenum, kolon, çekum, vesikül seminal üzerinde de gösterilmiştir. Uterus ve döz kaslar üzerinde kontraksiyon yaptıran asetilkolin, histamin, baryum klorür, posthipofiz, ergo, methergin, synpitan, syntocinon, serotonin (5 HT), angiotensin - II, bradykinin gibi muhtelif maddelerin, yaptığı kontraksiyonun totaline birden spazm giderici multipotens (polivalent) bir etki; 20 mg dan başlayıp 100 mg a kadar değişen dozlarla elde edilmektedir. Bu olayın, bazı maddelerin (monoaminoksidase inhibitörlerindeki gibi) reseptörler üzerine etki yapmasıyla (9) rol oynadığı düşünüldüğü gibi, hücre kontraksiyonunu temin eden maddenin meydana gelememesiyle de izah edilebilir. Burads enzym blokajın'n rolü uygun görülmektedir. Streptomycin'in 20 mg'ı, asetilkolin'in kontraksiyonunu giderme bakımından 1 mg atropin'e, baryum klorür bakımından 1 mg papaverin'e eşit görülmekte ise de, bu her zaman ve her organda kantiteyle alâkali görünmeyip fakat her zaman her kontraksiyonu gidermek gibi genel bir vasıf taşımaktadır.

## Ö Z E T

Streptomycinin gebe tecrübe hayvanlarında abortus yaptığı tesbit edildikten sonra (6, 7, 8) uterusun spontan ve provoke hareketlerine etkisini incelemek üzere deneyler yapıldı. Streptomycin'in uterusun spontan, provoke hareketlerine mani olucu ,relaksan, antispazmodik etkisi : kobay, tavşan, sıçan ileumları, kobay, tavşan safra kesesi, horoz çekumu, kobay vesikül seminali üzerinde incelendi. Her organın uygun uyararı ile meydana getirilen kontraksiyonlar yanın-

da, Angiotensin - II, bradykinin, 5 HT = Serotonin gibi biyojen maddelerin etkileri de denendi. Bütün bu maddelerle meydana gelen kontraksiyonlara karşı streptomycin'in gevşetici etkidiği görüldü. Bu sonuçla asetilkolin'in antagonisti atropin, baryum klorür'ün antagonisti papaverin, histamin'in antagonisti antihistaminik madde gibi streptomycin'in bütün spazmları gevşettiği veya spazmı giderici spazmolitik veya spazm yapan maddenin tesirine mani olucu (antispazmodik) etkidiği görüldü.

Antagonistleri az bilinen ve tesirleri tetkik edilmekte olan Angiotensin II, bradykinin, 5 HT (serotonin) gibi maddelere de antagonist tesir etmektedir. Multipotens antispazmodik, spazmolitik maddenin şu organlarda tamamen etkili olduğu gösterildi.

- 1 — Kobay uterusu spontan ve provoke harekelerinde inhibisyon
- 2 — Sıçan » » » » » » »
- 3 — Fibromyomlu kadın » » » » »
- 4 — Kobay ileumu spontan harekelerinde inhibisyon, kontraksiyon maddesiyle karışık halde verildiği zaman kontraksiyona mani olucu (antispazmodik) etki
- 5 — Tavşan ileumu spontan ve provoke hareketlerinde inhibisyon
- 6 — Sıçan ileumunda gevşeme (relaxation)
- 7 — Sıçan duodenumunda gevşeme
- 8 — Sıçan kolonu spontan hareketlerinde inhibisyon
- 9 — Horoz çekumunda gevşeme (relaxation)
- 10 — Kobay vesikül seminalinde »

Bu olumlu neticeler yanında streptomycin tavşan ve kobay safra keseleri üzerine etkimemiştir.

Bildirilen organlardaki gevşeme, hareketlerdeki inhibisyon streptomycin'in asit karakterine bağlı değildir. Streptomycin sulfat'ın pH ı 5,1'e eşit pH 1ı ve daha düşük 3,8-4,5 pH 1ı asit solusyonlarla da yapılan deneylerde bu gevşeme görülmediğinden, reseptör üzerine veya kontraksiyon yapan maddenin yapılmasında veya yıkılmasındaki enzimler üzerinde bir etkinin olabileceği düşünülebilir.

**NOT :** Klişelerin hazırlanmasına ilgi gösteren Mustafa Nevzat Pısak ilaç fabrikasına ve temsilcilerine teşekkür ederim.

## CONCLUSION

### L'EFFET SPASMOLYTIQUE ET ANTISPASMODIQUE DE LA STREPTOMYCINE SUR LES MUSCLES LISSE

Après avoir obtenu l'effet abortif de la streptomycine chez les animaux de laboratoire gravides, on a effectué des travaux pour mettre en évidence son action sur les mouvements spontanés ou provoqués de l'utérus.

On a observé que la streptomycine empêche le mouvement spontané ou provoqué de l'utérus. Pour comparer cet effet relaxant (antispasmodique) sur les autres muscles lisses. On a fait des expériences sur l'iléon de cobaye, de lapin, de rat et sur la vésicule biliaire des cobayes et des lapins, sur le caecum de volaille sur la vésicule seminale du cobaye, et sur l'utérus d'une femme fibromyomeux.

On a enregistré les contractions obtenues par la stimulation convenable grâce à des substances qui exercent une excitation sur l'utérus tel l'histamine, l'acétylcholine, chlorure de baryum et d'autres qui agissent plus spécialement sur l'utérus comme : synpitan, postuitrine, posthipophise, syntochinon. On a cherché aussi les effets de la bradykinine de l'angiotensin - II, et de la sérotonine = 5HT.

On a vu que la streptomycine exerce un relâchement sur la contraction provoquée de l'utérus conduite par toutes les différentes substances.

On est parvenu à la conviction que la streptomycine exerce un effet antispasmodique ou spasmolytique comme l'atropine; antagoniste de l'acétylcholine et comme la papaverine; antagoniste de chlorure de baryum et comme une substance antihistaminique antagoniste de l'histamine.

En dehors de la substance contracturante dont les antagonistes existent, on a vu que la streptomycine se comporte comme spasmoly-

tique sur les substances que nous ne connaissons qu'en détail limitée et qui font des contraction sur l'uterus comme l'angiotensin - U, bradykinine, serotonine = 5HT.

On a montré que la streptomycine se comporte comme spasmolytique, antispasmodique multipotent et veritablement efficace pour toutes les substances qui provoque des contractions sur les organes ci - dessous :

1 — Inhibition sur le mouvement spontané ou provoqué de l'uterus du cobaye.

2 — Inhibition sur le mouvement spontané ou provoqué de l'uterus du rate.

3 --- Inhibition sur le mouvement de l'uterus de femme (ybromy-meux. ...

4 -- Inhibition sur le mouvement spontané de l'ileon du cobaye. La streptomycine est antispasmodique tandis qu'on applique en meme temps sous forme une melange avec la substance contracturante.

5 -- Inhibition sur le mouvement spontané ou provoqué de l'ileum du lapin.

6 — Relachement sur la duodenum du rat.

7 — Relachement sur l'ileum du rat.

8 — Inhibition sur la mouvenet spontané de la colon du rat.

9 --- Relachement sur la vesicule seminale du cobaye.

10 -- Relachement sur la caecum du volaille.

On est aprevenu a la conviction que le relachement ou l'inhibition des mouvements spontané ou provoqué chez les organes declarés ne sont pas attaché au caractere acide de la streptomycine, en raison de nous n'avons pas vu cet inhibition ou relachement avec la solution a pH 5,1 comme streptomycine, ou plus bas avec d'autres solutions a pH 3,8 - 4,5.

## RESUME

Il s'agit d'un substance à d'effet spasmolitique onu antispasmodique changeant selon la position et, n'ayant aucune effect nocive ou permanent sur les cellules musculaires lisse des organes.

## L I T E R A T U R

- 1 — Džoljic, M. 1965, action of streptomycin on guinea pig ileum peristalsis, arch int pharm. , 156, 279.
- 2 — Popovici, G. G., 1957, the influence of some antibiotics uterine motor activity guinea pig. Arch. int. pharm. 1.166.20.
- 3 — Brazil, O. V., and covrado A. P., 1957, the curariforme action of streptomycin J. pharm. exp. ther. 120, 452 - 459.
- 4 — Popovici, G. G., 1965, the influence of certain antibiotics intestinal motor activity. Arch. int. pharm. 2, 154, 374.
- 5 — Loder, R. E., Walker, G. F., 1959, Neuromuscular blocking action of streptomycin lancet, 1, 812.
- 6 — Altinkurt, O., Gönen, T. 1963, streptomycin'in bilinmeyen tarafları. Ankara, Numune Hast. bülteni 3. 6, 1237.
- 7 — Altinkurt, O., Gönen, T., 1964, Rôle de la streptomycine sur l'abortus ou l'accouchement prématuré des animaux d'essai gravides. Arch de l'un, med. Balkanique 2, 2, 207 (Communication préliminaire).
- 8 — Altinkurt, O., Gönen, T., 1967, Effect abortif de la streptomycine sur les animaux d, experlence de la laboratorie gravides. Arch. de l'un, med. Balkanique, 4 - 5. 489 - 492.
- 9 — Tothill, A., 1965, the effect of four monoamine oxydase inhibitors on the rat uterus. Brit. J. Pharmacol. 2, 217, 222.
- 10 — Leitch, J. L. 1954, brith. J. Pharmacol. 9, 236 - 239. city by, Setnikar l., and tirone P., 1966. Arzneimittel - Forschung.
- 11 — Jindal M. N., and deshpande, V. R. 1960, Neuromuscular blockade by streptomycin and dihydrostreptomycin. Brit. J. pharmacol. 15, 506.
- 12 — Walker G. F. 1959, Neuromuscular blocking action of streptomycin, lancet, 1, 812.



## BAZI NARKOTİK ANALJEZİKLERİN VE NALORPHINE'İN SIÇAN KAN BASINCI ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Firuz BAYSAL

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü İlaç Kontrol Şubesi

Morphine ve diğer opiumlar kan basıncını deprese ederler; nalorphine ise bu etkiyi antagonize eder. (1) Bu husus anesteziye edilmiş sıçanlarda etraflı surette araştırılmış değildir. Literatürde Schmidt ve Livingston (2) etherle anesteziye edilmiş sıçanlarda büyük miktarda morphine'in dahi kan basıncında herhangi bir düşme yapmadığını tesbit etmişlerdir. Daha sonra Evans ve arkadaşları (3) üretanla narkoz edilmiş sıçanlarda 1 mg./Kg İ. V. morphine injeksiyonunun kısa süreli bir vazodepresyona sebep olduğunu göstermişlerdir. Bu cevaba karşı akut vasküler tolerans gelişmiştir. Çalışmamızda ise bazı narkotik analjeziklerin (morphine, pethidine ve dextromoramide) ve nalorphine'in sıçan kan basıncı üzerine olan etkileri incelenmiştir.

### MATERYEL VE METOD

Materyel : Tecrübelerde ağırlığı 150 - 300 gm. arasında değişen her iki cinsten sıçanlar kullanıldı. Hayvanları anesteziye etmek için üretan kullanıldı. (İntraperitoneal olarak % 25 lik solusyondan 5 ml./Kg) Bütün hayvanlar 1000 Ü. Kg Heparin Sodium (Pularin, Evans) ile heparinize edildi. Arteriyel kan basıncı kayıtları için Condom manometresi kullanıldı. İlaçlar bir mikrobüretle venöz yoldan verildi. Deneylerde kullanılan ilaçlar, dozları ve verilme yolları aşağıdadır :

Nalorphine Hcl (Merck Sharp-Dohme) İ. V. 0.5 - 1 mg/kg,  
Morphine Sulphate (Merck) İ. V. 0.5 - 1 mg/kg, Pethidine Hcl (Do-

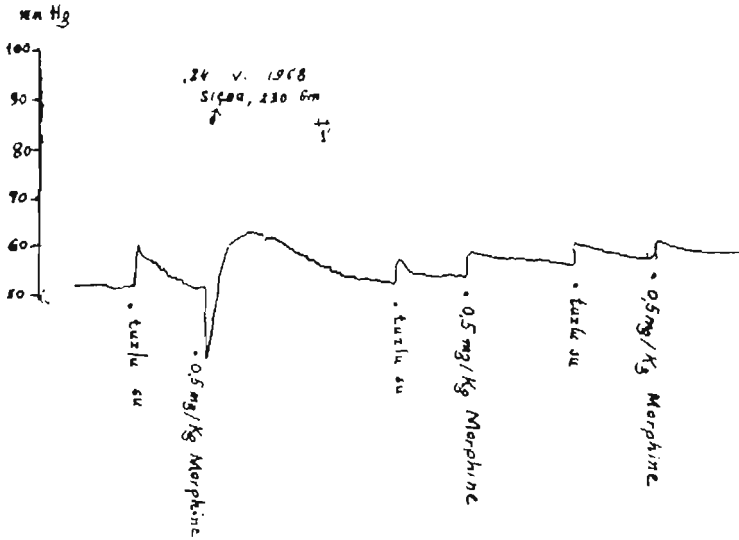
lantin, Hoechst) İ. V. 1 mg/kg, Dextromoramide (Jetrium, İ. E.) İ. V. 5 gama total, ve Atropin Sulphate (Merck) İ. V. 0,25 mg total.

Metod : Normal sıçanlar : Anestezili sıçan ameliyat masasına yatırıldı. Boyun bölgesinde orta hattan yapılan bir şakla trakea bulundu ve içine bir polietilen tüb yerleştirildi. Tecrübelerin hiç birinde solunum pompası kullanılmadı. Arteria Carotis ve Vena Jugularis bulunduktan sonra venaya bir mikrobüret bağlandı ve hayvan heparinize edildi. A. Carotis'e girildi ve arteriyel kan basıncı Condom manometresi aracılığı ile kaydedildi. Arteriyel kan basıncının stabilize olması için bir müddet (15 - 30 dk.) beklemeden sonra basınç trasesi sabit hızla dönen ıslak kâğıtlı bir tambur üzerine kaydedildi. Bilahare ilâçlar verilmeye başlandı. Her ilâcın etkisi, önceden ilâcın verildiği hacme eşit fizyolojik tuzlu su verilmek suretiyle mukayese edildi. Bazı deneylerde ise atropinizasyon veya bilateral vagotomiden sonra ilâç verildi.

Morphine'e toleran sıçanlar : Sıçanlarda morphine toleransı huzure getirmek için başlangıçta 20 mg/kg morfin sülfat dozu günde iki defa intraperitoneal olarak verildi. Bu doz her üç günde bir 20 mg/kg arttırıldı. Doz günde 2 defa 60 mg/kg devam ederken son dozdan 10-15 saat sonra hayvanlar tecrübeye alındı. Bu sıçanlara yalnız morphine verildi. Morphine'in etkisi önceden eşit hacimde verilen fizyolojik tuzlu su ile mukayese edildi.

## DENEYLER VE SONUÇLAR

Normal sıçanın kan basıncı üzerine morphine'in etkisi : Yukarıdaki şartlara uygun olarak hazırlanan sıçanların kan basıncı üzerine önce İ. V. 0,4 cc fizyolojik tuzlu suyun etkisi araştırıldı. Tuzlu su kan basıncını orta derecede ve nispeten kısa süreli olarak yükseltti. Basınç normale indikten sonra İ. V. 0,5 mg/kg morphine sulphate injekte edildi. Kan basıncı genellikle önce düştü, hemen arkasından yükselerek baz çizgisini aştı. Yükselme umumiyetle uzun süre devam etti. (Res. 1.) Basınç normale indikten sonra aynı dozlarla yapılan denemelerde morphine'in cevabı tuzlu suyun cevabından farklı bulunmadı. Bu durum, morphine'e karşı aşikâr akut vasküler toleransın geliştiğini gösteriyordu. Bu deneylerde toplam olarak 5 sıçan kullanıldı.

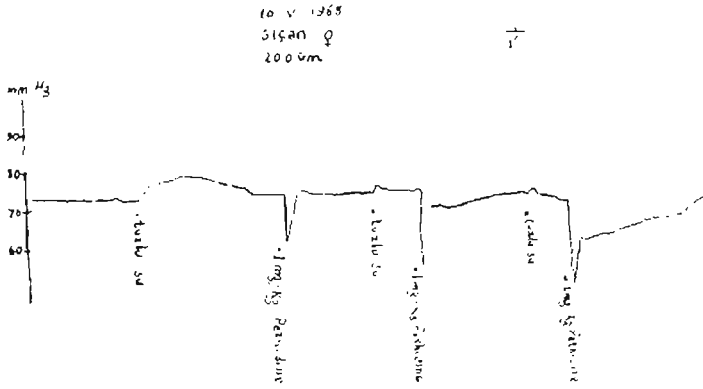


Resim : 1 — Sıçan Kan Basıncı Üzerine Morphine'in Etkisi.

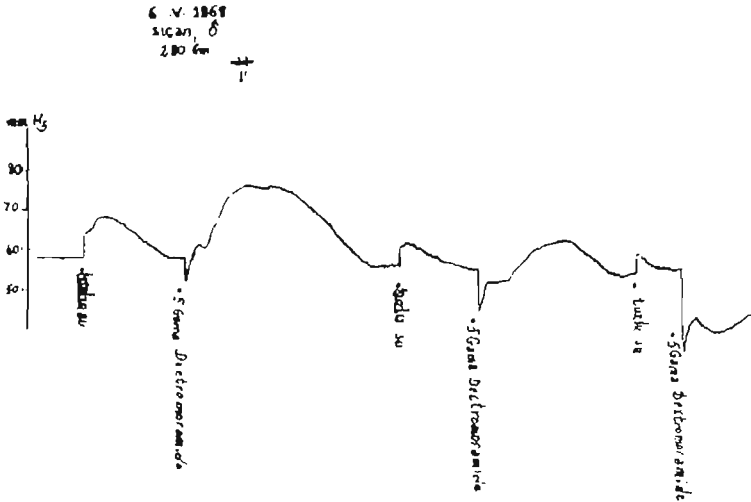
Normal sıçanın kan basıncı üzerine pethidine'in etkisi : Sıçan kan basıncı üzerine önce İ. V. 0,4 cc fizyolojik tuzlu suyun etkisi araştırıldı. Tuzlu su kan basıncını orta derecede ve nisbeten kısa süreli olarak yükseltti. Kan basıncı normale indikten sonra 1 mg/kg pethidine Hcl. İ. V. olarak injekte edildi. Pethidine kısa süreli ve nisbeten derin bir kan basıncı düşmesi yaptı. (Res. 2.) Basınç baz çizgisine yükseldikten sonra önce fizyolojik tuzlu su sonra aynı doz pethidine vermek suretiyle yapılan denemelerde pethidine'e bağlı depresor etki kaybolmadı. Bazan inisiyal olarak kısa süreli depresor etkinin yanında nisbeten uzun süreli pressor etki de görüldü. «Analysis of variance» ile istatistiki hesaplar yapıp ortalama değerler Duncan'ın new multiple range testi ile mukayese edildiğinde (4) pethidine'in etkisi tuzlu suyun etkisinden bariz olarak farklıydı. ( $p < 0,05$ ) Deneylerde pethidine'e karşı akut vasküler bir tolerans gelişmedi. Tecrübeler 5 sıçan üzerinde yapıldı.

Dextromoramide'in normal sıçan kan basıncı üzerine etkisi : İ. V. 5 gama total dextromoramide sıçan kan basıncında genellikle depresor etki husule getirdi. (Res. 3) Her dextromoramide injeksiyonundan evvel 0,4 cc İ. V. fizyolojik tuzlu su injeksiyonu yapıldı. İlk injeksiyonda umumiyetle önce kısa süreli depresor sonra uzun süreli

pressor olmak üzere bifazik bir cevap görüldü. Sonraki injeksiyonlarda depresor faz daha belirgin idi. Cevaplar fizyolojik tuzlu suyun cevabından bariz olarak farklıydı. ( $p < 0,05$ ) Birbirini takip eden injeksiyonlarda dextromoramide'e karşı akut vasküler tolerans gelişmedi. Deneilerde 5 sıçan kullanıldı.



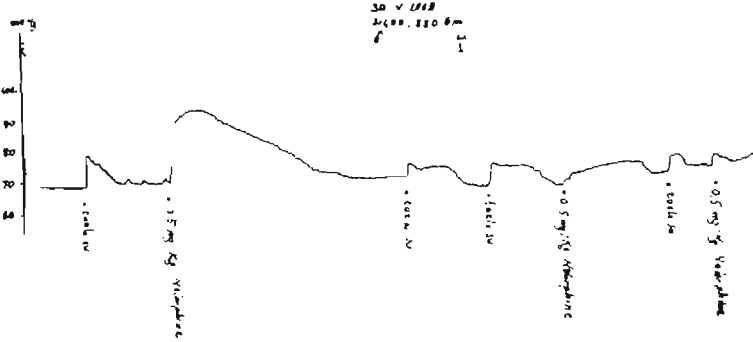
Resim : 2 — Sıçan Kan Basıncı Üzerine Pethidine'in Etkisi.



Resim : 3 — Sıçan Kan Basıncı Üzerine Dextromoramide'in Etkisi.

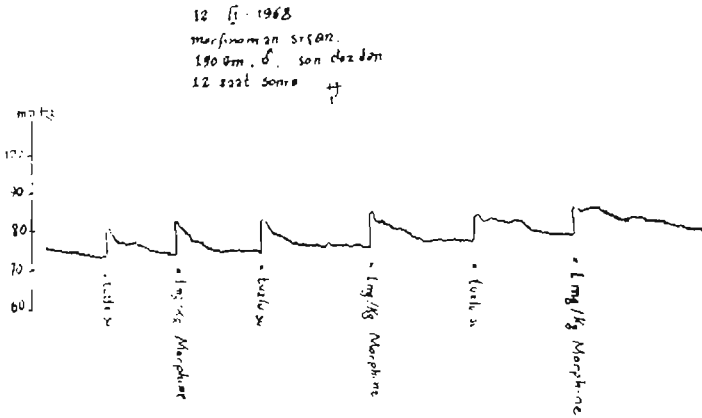
Nalorphine'in normal sıçan kan basıncı üzerine etkisi : 0,5 mg/kg  
İ. V. nalorphine'in sıçan kan basıncı üzerine etkisi genellikle depresor

değildi. (Res. 4) Her nalorphine injeksiyonundan evvel İ. V. 0,4 cc total tuzlu su verildi. İstatistikî değerlendirmede Nalorphine'in sıçan kan basıncı üzerine yaptığı etki tuzlu suyun etkisinden farksız bulundu. Bu grupta kullanılan sıçan sayısı 5 idi.



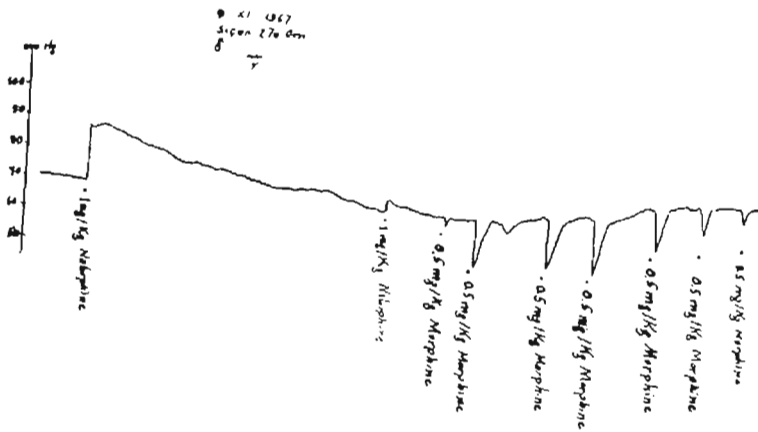
Resim : 4 — Sıçan Kan Basıncı Üzerine Nalorphine'in Etkisi.

Morfine tolere sıçanların kan basıncı üzerine morfinin etkisi : Günde 2 defa 60 mg/kg Morphine Sulphate'a tolere sıçanlarda son dozdan 10 -15 saat sonra yapılan denemelerde 1 mg/kg Morphine sulphate kan basıncı üzerine tuzlu sudan farklı olmayan bir etki yaptı. (Res. 5) Tolere sıçan sayısı 5 idi.



Resim : 5 — Morfine Tolere Sıçanın Kan Basıncı Üzerine Morfinin Etkisi.

Nalorphine'le muamele edilmiş sıçanların kan basıncı üzerine morphine'in etkisi : Birbiri ardına 2 defa 1 mg/kg Nalorphine Hcl'i İ. V. verdikten sonra 0,5 mg/kg dozlarda İ. V. Morphine Sulphate'in sıçan kan basıncı üzerine olan etkileri incelendi. Nalorphine'den sonra morphine kan basıncında depresor etki gösterdi. (Res. 6) Birbirini takip eden enjeksiyonlarda bu etkiye karşı tolerans gelişmedi veya gelişmede gecikme oldu. Neticeler tuzlu su enjeksiyonu ile elde edilen neticelerden istatistiki olarak farklı idi. ( $p < 0,005$ ) Bu gruptaki sıçan sayısı 5 idi.



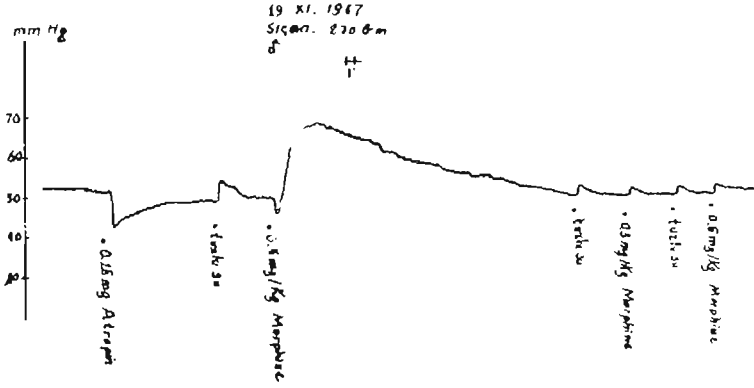
Resim : 6 — Nalorphine'le Muamele Edilmiş Sıçanın Kan Basıncı Üzerine Morfinin Etkisi.

Nalorphine'le muamele edilmiş sıçanların kan basıncı üzerine pethidine'in etkisi : 1 mg/kg İ. V. pethidine, 2 defa 1 mg/kg İ. V. nalorphine'le muamele edilmiş sıçanların kan basıncı üzerine genellikle depresor etki yaptı. Bu etkiye karşı bir tolerans teşekkül etmedi. Pethidine'in tesiri tuzlu suyun tesirinden belirli olarak farklıydı. ( $p < 0,005$ ) Deneylerde 5 adet sıçan kullanıldı.

Nalorphine'le muamele edilmiş sıçanların kan basıncı üzerine dextromoramide'in etkisi : 5 gama total İ. V. dextromoramide enjeksiyonu 2 defa 1 mg/kg nalorphine'den sonra genellikle bariz bir etki yapmadı. Dextromoramide'in etkisi istatistiki olarak tuzlu suyun etkisinden farklı değildi. Deneylerde 5 adet sıçan kullanıldı.

Atropinize sıçanların kan basıncı üzerine morphine'in etkisi : 0,25 mg total İ. V. atropin sulphate sıçana verildikten sonra morp-

hine sulphate ile yapılan denemelerde normal sıçanda alınan cevabın değişmediği görüldü. (Res. 7) Kullanılan İ. V. morphine dozu 0,5 mg kg idi. Bu grupta 5 adet sıçan vardı.



Resim : 7 — Atropinize Sıçanda Kan Basıncı Üzerine Morphine'in Etkisi.

Atropinize sıçanların kan basıncı üzerine pethidine'in tesiri : Yukardaki doz ve şekilde atropinize edilen sıçanların kan basıncı 1 mg kg İ. V. pethidine Hcl'e normaldekinden farklı olmayan bir cevap verdi. Tuzlu su ile yapılan mukayesede cevap istatistiki olarak farklı idi. ( $p < 0,005$ ) Deneylerde 5 adet sıçan kullanıldı.

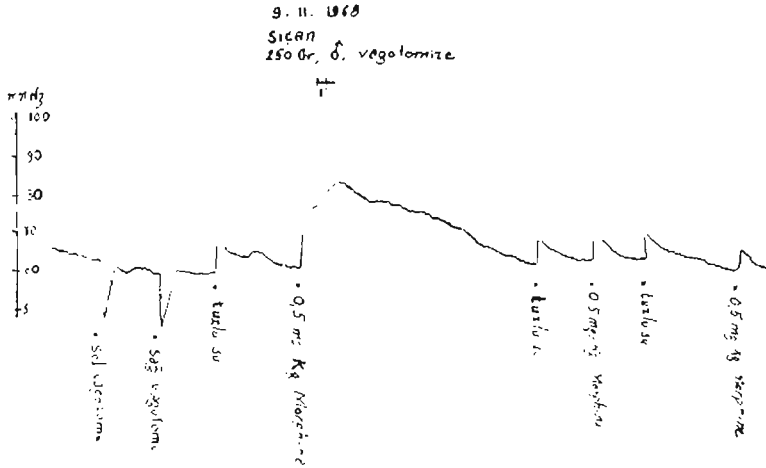
Atropinize sıçanların kan basıncı üzerine dextromoramide'in etkisi : Sıçanın atropinize edilmiş olması 5 gama total İ. V. dextromoramide'in cevabını değiştirmede. Neticeler tuzlu su ile elde edilen neticelerden belirli olarak farklı idi. ( $p < 0,005$ ) Tecrübelerde 5 adet sıçan kullanıldı.

Atropinize sıçanların kan basıncı üzerine nalorphine'in etkisi : 0,25 mg total İ. V. atropin sulphate ile muamele edilen sıçanların kan basıncı üzerine 0,5 mg kg İ. V. nalorphine'in etkisi normal cevaptan farklı değildi. Neticeler tuzlu su ile elde edilen sonuçlarla mukayese edildiğinde istatistiki olarak siynifikan bir fark görülmedi. Deneylerde 5 sıçan kullanıldı.

İki taraflı vagotomi yapılmış sıçanlarda morphine'in kan basıncı üzerine etkisi : Vagus siniri iki taraflı olarak kesildikten sonra 0,5 mg kg morphine sulphate İ. V. olarak verildi. Morphine'e cevap nor-

mal sıçanın verdiği cevaptan farklı idi. Burada depresor etki hiç görülmedi. (Res. 8) Sadece pressor etki görüldü. Bu tesir tuzlu suyun tesiriyle mukayese edildiğinde aralarında istatistiki olarak bariz bir fark görülmedi. Tecrübelerde 5 adet sıçan kullanıldı.

İki taraflı vagotomi yapılmış sıçanlarda pethidine'in kan basıncı üzerine etkisi : 1 mg. kg İ. V. pethidine Hcl. vagotomili sıçanlarda kan basıncı üzerine normalde olduğu gibi depresor etki yaptı. (Res. 9) Vagotomi depresor etkinin ortaya çıkmasını önleyemedi. Neticeler tuzlu su ile elde edilen neticelerden siynifikan olarak farklıydı. ( $p < 0,005$ ) Tecrübelerde 5 adet sıçan kullanıldı.



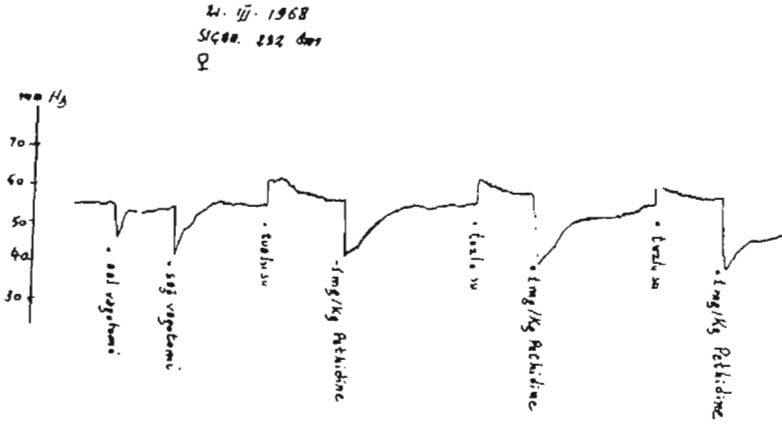
**Resim : 8 — İki Taraflı Vagotomi Yapılmış Sıçanda Kan Basıncı Üzerine Morphine'nin Etkisi.**

İki taraflı vagotomi yapılmış sıçanların kan basıncı üzerine dextromoramide'in etkisi : İki taraflı vagotomi yapılmış sıçanların kan basıncı üzerine 5 gama İ. V. dextromoramide'in etkisi sadece pressor idi. (Res. 10) Depresor etki görülmedi. Dextromoramide'in etkisi tuzlu suyun tesirinden istatistiki olarak bariz şekilde farklı idi. ( $p < 0,005$ ) Sıçan sayısı 5 idi.

İki taraflı vagotomi yapılmış sıçanların kan basıncı üzerine nalorphine'in etkisi : Bu grubta sıçanlara 0,5 mg/kg İ. V. nalorphine verildi. Cevaplar normal sıçanlarda elde edilen cevaplardan farklı

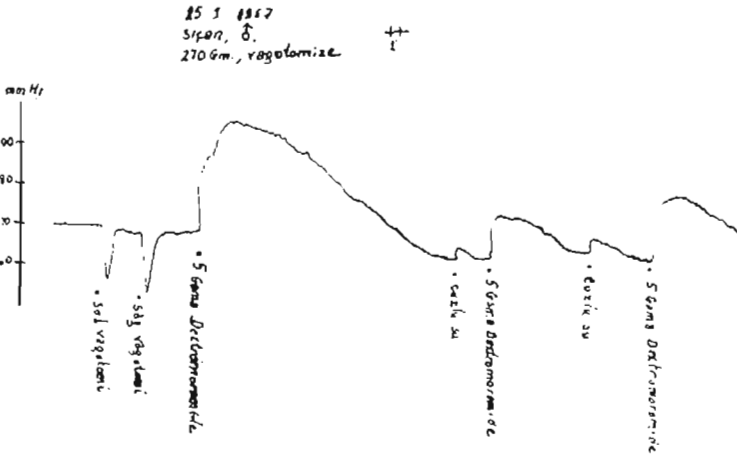


değildi. Nalorphine'in etkisi tuzlu suyun tesirinden istatistiki olarak farklı bulunmadı. Kullanılan sıçan sayısı 5 idi.



Resim : 9 — İki Tarafli Vagotomi Yapilmis Sıçanda Kan Basinci Uzerine Pethidine'in Etkisi.

Cross - tolerance tecrübeleri : Morphine, pethidine ve dextromoramide arasındaki cross - tolerance ilişkisini incelemek için 6 grubu sıçan alındı. Her grupta 5 sıçan vardı. Bu gruplarla aşağıdaki deneyler yapıldı :



Resim : 10 — İki Tarafli Vagotomi Yapilmis Sıçanda Kan Basinci Uzerine Dextromoramide'in Etkisi.

Morphine verildikten sonra pethidine'in cevabı : Sığana birbirini takib eden üç injeksiyon İ. V. 0,5 mg/kg morphine sulphate verildikten sonra 1 mg/kg İ. V. pethidine Hcl verildi. Bu doz iki defa daha tekrarlandı. Burada morphine'e karşı tolerans husule geldiği halde pethidine'in üç dozuna karşı da tolerans teşekkülü görülmedi. Pethidine'in cevabı depresor tipte idi.

Morphine verildikten sonra dextromoramide'in cevabı : Sığana birbirini takib eden üç injeksiyon İ. V. 0,5 mg/kg morphine sulphate verildikten sonra 5 gamma total İ. V. dextromoramide verildi. Bu doz iki defa daha tekrarlandı. Burada morphine'e karşı tolerans husule geldiği halde dextromoramide'in üç dozuna karşı da tolerans teşekkülü görülmedi. Dextromoramide'in cevabı depresor tipte idi.

Pethidine verildikten sonra morphine'in cevabı : Sığana birbirini takib eden üç injeksiyon İ. V. 1 mg/kg pethidine Hcl verildikten sonra 0,5 mg/kg İ. V. morphine sulphate verildi. Bu doz 2 defa daha tekrarlandı. Burada pethidine'e karşı tolerans husule gelmediği gibi normalde morphine'e karşı teşekkül eden tolerans fenomen'inde de bir gecikme hasıl oldu. Morphine'in cevabı genellikle depresor tipte idi.

Dextromoramide verildikten sonra morphine'in cevabı : Sığana birbirini takib eden üç injeksiyon İ. V. 5 gama total dextromoramide verildikten sonra 0,5 mg/kg İ. V. morphine sulphate verildi. Bu doz iki defa daha tekrarlandı. Burada dextromoramide'e karşı tolerans husule gelmediği gibi normalde morphine'e karşı teşekkül eden tolerans fenomen'inde de bir gecikme hasıl oldu.

Dextromoramide verildikten sonra pethidine'in cevabı : Birbirini takib eden üç injeksiyon İ. V. 5 gama total dextromoramide verildikten sonra 1 mg/kg İ. V. pethidine Hcl verildi. Bu doz 2 defa daha tekrarlandı. Burada dextromoramide'e karşı tolerans husule gelmediği gibi pethidine'e karşı da bir tolerans fenomeni gelişmedi. Pethidine'in cevabı depresor tipte idi.

Pethidine verildikten sonra dextromoramide'in cevabı : Birbirini takib eden üç injeksiyon 1 mg/kg İ. V. pethidine Hcl verildikten sonra 5 gama total İ. V. dextromoramide verildi. Bu doz 2 defa daha tekrarlandı. Burada pethidine'e karşı tolerans gelişmedi, fakat dextromoramide'e karşı cevapta nisbi bir toleransın geliştiği görüldü.

## MÜNAKAŞA

Morphine'in sıçan kan basıncına etkisi Evans ve ark. (3) tarafından incelendiğinde, onlar 1 mg/kg İ. V. morphine'in sıçan kan basıncında kısa süreli depresan bir etkiye sahip olduğunu görmüşlerdir. Bu etkiye karşı 2 ci ve 3 cü injeksiyonlarda akut vasküler bir tolerans gelişmiştir. Çalışmamızda ise 0,5 mg/kg İ. V. morphine sulphate kullanılmıştır. Cevap genellikle kısa süreli depresyondur fakat bunu umumiyetle hemen uzun süreli bir pressor faz takip etmiştir. Bu bir kompensasyon reaksiyonu olabilir. Tecrübelerimizde 2 ci ve 3 cü injeksiyonlarda morphine'e karşı akut bir tolerans ortaya çıkmıştır. Morphine'e tolere sıçanlarda 1 mg/kg İ. V. morphine dozuna sıçan kan basıncının cevabının fizyolojik tuzlu su cevabından farklı olmaması beklenen bir durumdur. Meselâ Kaymakçalan ve Kayan'ın yaptığı bir çalışmada (5) normal sıçanda 100 mg/kg intraperitoneal morphine Hcl'nin kuvvetli bir bradikardi yapmasına mukabil, toleran sıçanın kalb atış sayısında bariz bir değişme yapmadığı müşahade edilmiştir. Kaymakçalan ve Kıran'ın yaptığı bir araştırmada (6) ise küçük doz morphine (0,2-0,5 mg) normal izole sıçan kalbinde pozitif inotropik bir etki yaparken aynı doz morphine izole toleran sıçan kalbinde tesir göstermemiştir. Nalorphine'le muamele edilen sıçanda morphine'in sadece depresor etkisi ortaya çıkmış ve bu durum müteaddit injeksiyonlarda devam etmiştir. Demek ki nalorphine morphine toleransını geciktirmektedir. Literatürde (1) nalorphine'in insan ve hayvanda morphine'in vazodepresor etkisini antagonize ettiği bildirilmekle beraber, burada ortaya çıkan durum genel kanıyı teyid edecek mahiyette değildir. Bununla beraber izole kurbağa kalbiyle yapılan bir çalışmada (7) nalorphine morphine'in etkisini önlememiştir. Atropinize sıçanlarda morphine'in etkisi kalkmamıştır. Bu durum Evans ve arkadaşlarının (3) bulgularına uymaktadır. İki taraflı vagotomi yapılmış sıçanlarda ise morphine'in vazodepresor etkisi kaybolmuştur. Sadece pressor etki kalmakla beraber bu tesir istatistiki olarak fizyolojik tuzlu suyun tesirinden farksız bulunmuştur. Morphine'in vazodepresor etkisinin vagus aracılığı ile olduğunu ileri süren Evans ve arkadaşlarının (3) kamsı buradaki bulgularla da doğrulanmaktadır. Pethidine'in sıçan kan basıncı üzerine olan tesiri vazodepresordur. Literatürde de (3) pethidine'in vazodepresor etkisinden bahsedilmektedir. Bazan kompensasyon mahiyetinde olması muhtemel pressor cevaplar da görülebilir. Önceden nalorphine'le

muamele edilmiş olma, pethidine'in vazodepresor etkisini önleyememektedir. Durum belki pethidine dozunun fazla gelmesiyle izah edilebilir, zira literatürde (1) nalorphine'in pethidine'e bağlı vazodepresor etkiyi antagonize ettiği bildirilmektedir. Gerek atropinizasyon, gerekse iki taraflı vagotomi ile pethidine'in depresor etkisi değişmektedir. Bu hususla ilgili olarak literatürde bir kayda rastlanamamıştır. Pethidine'in vazodepresor etkisi herhalde vagus aracılığı ile olmamaktadır. Dextromoramide sıçan kan basıncı üzerinde genellikle depresor etki göstermektedir. Özellikle inisiyal injeksiyonlarda kompensasyon mahiyetinde olması muhtemel pressor cevaplar da alınmaktadır. Vazodepresor etki literatürdeki genel kanıya (1) uygun düşmektedir. Nalorphine dextromoramide'in etkisini önlemiştir. Herhalde aralarında karşılıklı bir etkileşme bahis konusudur. Atropinizasyon dextromoramide'in tesirini önleyemediği veya tesirin karakterini değiştiremediği halde vagotomi cevabın karakterini değişikliğe uğratmaktadır. Vagotomiden sonra yalnız pressor cevap ortaya çıkmaktadır. Pressor cevabın bizzat dextromoramide'e mi yoksa dextromoramide vasıtasıyla açığa çıkan catecholamine'lere mi bağlı olup olmadığı hususu araştırmada tahkik konusu edilmemiştir. Morphine'in catecholamine libere etmesi bilinen bir özelliktir. (3, 6, 8, 9, 10) Belki de dextromoramide morphine'den daha kuvvetli bir şekilde catecholamine açığa çıkartmakta ve bu durum kan basıncının fizyolojik tuzlu sudan siyifikan şekilde farklı olarak etkilenmesine sebep olmaktadır. Nalorphine normal sıçan kan basıncı üzerine istatistik olarak bariz bir tesir yapmamıştır. Literatür'de ise (1) vazodepresor etkisinden bahsedilmektedir. Bulgular arasındaki uyumsuzluk kullanılan doza veya hayvan türüne bağlı olabilir. Atropinizasyon veya vagotomi nalorphine'e bağlı tesirde bir değişme yapmamıştır. Cross - tolerance tecrübelerinde manalı sonuçlar elde edilememiştir. Yalnız dextromoramide veya pethidine'den sonra akut morphine tolerance'ında bir gecikme görülmüştür. Muhtemelen önceden verilen bu maddeler morphine tolerance mekanizmasını zaafa uğratmaktadırlar. Pethidine'den sonra dextromoramide'e karşı kısmi bir tolerance gelişmesi herhalde önemli bir fenomen sayılmamalıdır. Shideman ve arkadaşları (11) köpek kan basıncı üzerinde bazı narkotik analjeziklerle yaptıkları cross - tolerance denemelerinde de çalışmalarımıza benzer sonuçlar elde etmişlerdir.

## ÖZET

Morphine, pethidine, dextromoramide ve nalorphine'in sıçan kan basıncı üzerine olan etkileri incelendi. Hayvanlar ürethan'la narkoz edildi. Kan basıncı A. carotis'ten Condom manometresi aracılığı ile ölçüldü. İlaçlar vena jugularis'e takılan bir mikrobüret vasıtasıyla verildi. Morphine kullanılan dozlarda kan basıncında bifazik bir değişime sebep oldu. İkinci ve üçüncü enjeksiyonlarda akut tolerans teşekkül etti. Nalorphine'den sonra morphine'in sadece depresor etkisi görüldü. Akut morphine toleransı ortadan kalktı veya toleransa'la gecikme oldu. Atropinizasyondan sonra morphine'in tipik etkisi devam etti. Vagotomiyi takiben morphine'e bağlı depresor etki kayboldu, sadece pressor etki kaldı ve bu tesir de istatistiki olarak tuzlu suyun etkisinden farksız idi. Morphine'in depresor etkisinin vagus siniri aracılığı ile olması muhtemeldir. Pethidine'in etkisi genellikle depressordu. Nalorphine'den sonra, atropinizasyonu veya vagotomiyi takiben cevap değişmedi. Dextromoramide'in de etkisi genellikle depressor tipte idi, fakat bazan depresor etkinin yanında pressor cevaplar da ortaya çıkabiliyordu. Nalorphine dextromoramide'in etkisini önledi. Atropinizasyondan sonra dextromoramide'in tesiri değişmediği halde vagotomiden sonra sadece pressor etki görüldü. Nalorphine sıçan kan basıncı üzerine istatistiki olarak tuzlu sudan farklı olmıyan bir tesir yaptı. Atropinizasyon veya vagotomi cevabın özelliğini değiştirmedi. Morphine, pethidine ve dextromoramide arasında cross -tolerance mevcut olup olmadığını ortaya koymak için yapılan denemelerde cross -tolerance fenomen'i tesbit edilememiştir.

Teşekkür : Sıçanları morphine'e tolere etmek ve istatistiki değerlendirmeleri yapmak için gerekli ilgi ve yardımı esirgemiyen sayın Dr. Sabih Kayan'a teşekkür ederim.

## THE EFFECTS OF SOME NARCOTIC ANALGESICS AND NALORPHINE ON THE RAT BLOOD PRESSURE

Dr. Firuz BAYSAL

Reflk Saydam Central Institute of Hygiene

The effect of morphine, pethidine, dextromoramide and nalorphine on the rat blood pressure has been investigated. The animals were anesthetized by giving urethan. The blood pressure was measured from the carotid artery by using the Condom manometer. The drugs were given through the jugular vein by using a microburet.

Morphine caused a biphasic change on the blood pressure in the doses which were used in these experiments. An acute tolerance to morphine was developed after the second and the third doses of the drug. After giving nalorphine, only the depressive effect of morphine was observed and the acute tolerance did not develop or somehow delayed. The biphasic effect of morphine on the blood pressure was persisted even after the atropin pretreatment. After bilateral vagotomy, morphine did have only the pressor effect and not the depressor one. However, this pressor effect of morphine was not statistically different than saline controls. The above findings suggested that morphine may produce the depressive action through the vagal stimulation. The effect of pethidine was usually a depressive one. This depressive effect was not altered after nalorphine, atropin pretreatment or bilateral vagotomy. The effect of dextromoramide was also depressive but occasionally a biphasic effect was observed. Nalorphine blocked the depressive effect of dextromoramide on the blood pressure. Although atropin pretreatment did not change the effect of dextromoramide, after bilateral vagotomy only effect observed was a pressor one.

The effect of nalorphine on the rat blood pressure was not statistically different than saline controls. Neither atropin pretreatment

nor the bilateral vagotomy did not alter the effect of nalorphine on the blood pressure.

No cross tolerance observed among morphine, pethidine or dextromoramide.

#### LITERATÜR

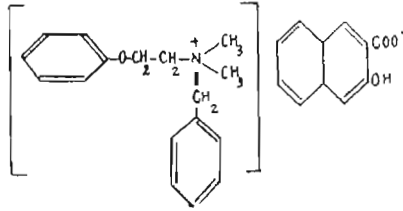
- 1 -- Martin, W. R., 1967, Opioid antagonists., *Pharmacol. Rev.* 19, 463 - 521
- 2 — Schmidt, C. F., Livingston, A. E., 1933, The action of morphine on mammalian circulation., *J. P. E. T.* 47, 411 - 439
- 3 — Evans, A. G. J., Nasmyth, P. A., Stewart, H. C., 1952, The fall of blood pressure caused by intravenous morphine in the rat and the cat., *Brit. J. Pharmacol.*, 7, 542 - 552
- 4 — Steel, R. G. D., Torrie, J. H., Principles and procedures of statistics., Mc. Graw - Hill Book Co., Inc., 1960
- 5 — Kaymakçalan, Ş., Kayan, S., 1967, The effects of morphine on the heart rate in normal or morphine tolerant rats., *New Istanbul Contr. Clin. Sc.*, 9, 99 - 107
- 6 --- Kaymakçalan, Ş., Kıran, B. K., 1966, The effects of morphine on the isolated heart of the rat., *Acta Med. Turcica.*, 3, 132 - 144
- 7 — Kaymakçalan, Ş., 1957, Morphine ve nalorphine'in izole kurbağa kalbindeki tesirleri., *Türk Hijy. ve Tecr. Biyol. Derg.*, 17, 224 - 233
- 8 --- Kayaalp, S. O., Kaymakçalan, Ş., Studies on the morphine - induced release of catecholamines from the adrenal glands in the dog., *In Press*
- 9 — Kayaalp, S. O., Kaymakçalan, Ş., 1966, A comparative study of the effects of morphine in unanesthetized and anesthetized cats., *Brit. J. Pharmacol.*, 26, 196 - 204
- 10 --- Vasko, J. S., Henney, P., Brawley, R. K., Oldham, H. N., Morrow, A. G., 1966, Effects of morphine on ventricular function and myocardial contractil force., *Amer. J. Physiol.* 210, 329 - 334
- 11 -- Shideman, F. E., Johnson, H. T., 1948, Acute vascular tolerance to morphine, isonipecaine (demerol) and methadone (amidone) in the dog., *J. P. E. T.*, 92, 414 - 420

# BENZYLDMETHYL - (2 - PHENOXYETHYL) - AMMONIUM - 3 HYDROXY - 2 NAPHTHOAT'IN YENİ KOLORİMETRİK TAYİN METODLARI

Kımyager, Bahriye ÖZSOZ

Reflk Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü İlaç Kontrol Şubesi Mütchassısı

Bephenium Hydroxynaphthoat olarak tanınan bu anthelmintic'-in yapısı 3 kimyasal gruptan ibarettir. Bu gruplar, phenoxyethyl, benzyldimethylammonium ve hydroxynaphthoat'dır.



1963 yılında ruhsat için kontrolü yapılmak üzere laboratuvarımıza verilen bu preparatın firma tarafından gönderilen kontrol metodu spesifitesi olmayan, sadece susuz vasattaki perklorik asit titrasyonu olduğundan kesin sonuç bakımından yetersiz bulunmuştur.

Kantitatif tâynini için taşıdığı gruplar nedeniyle U. V. de yapması muhtemel absorpction düşünülerek, alkolik solüsyonunun 200 - 300 milimikron arasında spektrumu alınmış, maximum absorpction gösterdiği 234 milimikrondaki absorbansından yararlanılarak tâynini yapılmıştır. Bundan başka, phenoxyethyl ve hydroxynaphthoat gruplarının ayrı, ayrı idantifikasyonları yapılarak sonuç emniyete alınmıştır. Daha sonra, moleküldeki bu grupların spesifik reaksiyonlarından kantitatif tâyine yarayacak bir metod tesisi düşünölmüş, yapılan de-



neylerde bu renk reaksiyonlarının konsantrasyonla orantılı olduğu anlaşılabilir, uygun şartları aramak üzere çalışmalara geçilmiştir.

Laboratuvarımızda uzun bir emekle yapılan bu çalışma, metod I ve metod II de bütün ayrıntılarıyla açıklanmıştır.

### **MATERYEL ve METOD I :**

#### **M a t e r y e l :**

1. Benzyldimethyl - (2 - phenoxyethyl - ammonium - 3 hydroxy - 2 - naphthoat (Wellcome Co.)
2. Chloroforme (Merck)
3. NaOH 0.1 N
4. KNO<sub>3</sub> 10 % solüsyonu, kesif sülfat asidinde.
5. Ammoniak solüsyonu, 25 %
6. Beckman spectrophotometre'si, 1 cm. corex celleri ile.

#### **M e t o d :**

Bephenium hydroxynaphthoat'ın phenoxyethyl grubu alkali ortamda phenoxy acetic acid olarak ayrılır. Meydana gelen bu asit potasyum nitrat'ın kesif sülfat asidindeki 10 % solüsyonu ile nitro derivativesini teşkil eder (1), bu da ammoniak solüsyonu ile sarı bir renk meydana getirir. Bu renk, madde konsantrasyonu ile orantılıdır.

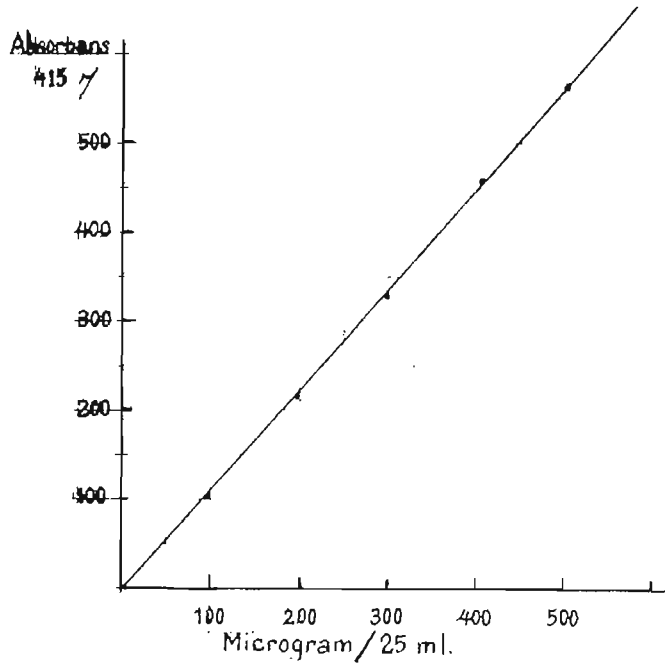
#### **Y a p ı l ı ş ı :**

Numune, kloroform ile ml. sinde 0.1 - 0.5 mg. konsantrasyonuna seyreltilir, 1 ml. miktarı 25 ml. lik bir ölçü balonuna alınır, bir damla 0.1 N, NaOH katılır, 70 C° de su banyosu üzerinde, içinden hava geçirmek suretiyle kloroform uçurular, buzda soğutulur; üzerine 1 ml. KNO<sub>3</sub> in kesif sülfat asidindeki 10 % solüsyonu konur, çalkalanarak madde ile teması sağlanır. 15 dakika kaynayan su banyosunda tutulur, sonra buzda soğutulur, 1,5 ml. distile su katılır, iyice karıştırılır, 10 ml. 25 % ammoniak solüsyonun su ile yarıyarıya (V/V) seyreltilmiş, soğutulmuş solüsyonu ilâve edilir. 3-5 dakika beklenir.

Distile su ile 25 ml. ye tamamlanır, aynı şartlarda hazırlanmış miyar boş tecrübesine karşı 415 milimicron'da 1 cm. lik Cell'de absorbanı okunur.

Standard grafik, ml. sinde 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 mg. konsantrasyonundaki kloroform solüsyonları ile numunedeki işlem yapılarak hazırlanmıştır.

Tablo (1) de her konsantrasyon için okunmuş olan absorbanlar, şekil (1) de standard grafik gösterilmiştir.



**TABLO (1)**

Micrograms 25 ml	415 milimicron'da okunan absorbanlar (Absorbances at 415 millimicrons)					
100	0.105	0.102	0.100	0.100	0.105	0.102
200	0.210	0.208	0.209	0.210	0.210	0.208
300	0.320	0.319	0.320	0.325	0.325	0.325
400	0.466	0.465	0.460	0.468	0.460	0.465
500	0.550	0.555	0.555	0.560	0.560	0.558

## S o n u ç v e T a r t ı Ő m a :

1. Aynı konsantrasyon için okunan absorbanlar 0.005 - 0.01 kadar bir fark göstermiştir.

2. Deneyler, 1 ml. potasyum nitrat solüsyonu yerine 0.5 ml. 10 ml. ammoniak solüsyonu yerine 5 ml. kullanılarak yapıldığında absorbanlarda 0.075 - 0.100 kadar eksiklik bulunmuştur.

3. Ammoniak solüsyonu, ammoniak'ın ortamdan kaybolmaması için iyice soğutulmuş ve büretten aktılmıştır.

4. Benzalkonium Chloride ve 3 - Hydroxynaphtoic asidin karıştırıcı etkisi görülmemiştir.

5. Oda sulunetinde bırakılan solüsyonların 24 saat sonra yeniden okunan absorbanları ancak 0.002 kadar bir azalma göstermiştir.

6. Deneylerde, 1 ml. de 0.1 - 0.5 mg. ihtiva eden chloroform solüsyonları kullanılmalıdır. 1 ml. den fazla chloroform kullanıldığı takdirde, daha fazla 0.1 N NaOH kullanılsa da karışık sonuçlar alınır.

İmalâtta saf maddenin perchloric asit titrasyonu ile yapılacak bir tâyini uygun olsa da, farmasötikler de kimyasal gruplar üzerinden yapılacak tâyinler, analizde güvenliği sağlayacaktır.

## M A T E R Y E L v e M E T O D : II

### M a t e r y e l :

1. Bephenium hydroxynaphthoat (Wellcome Co.)
2. Dimethyl formamide (Merck)
3. FeCl. hexahidrat (Merck), 0.1 % solüsyonu, 0.001 N HCl de.

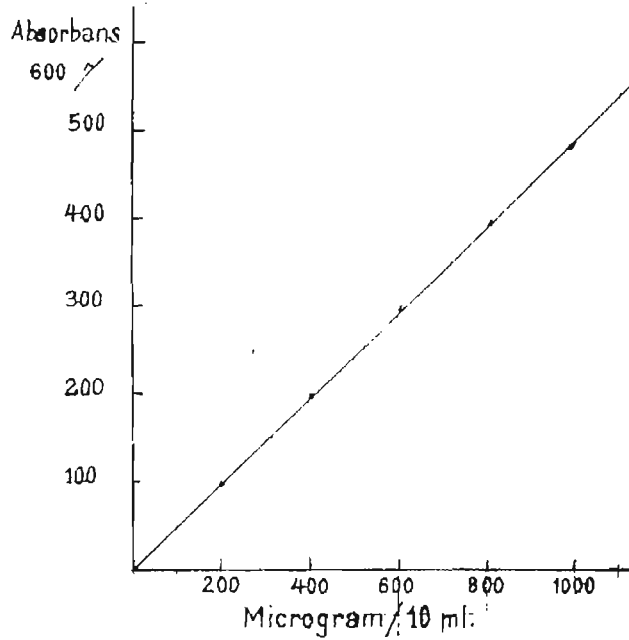
### M e t o d :

Bephenium hydroxynaphthoat'ın aromatik hydroxyl grubu (2) Dimethyl formamide solüsyonlarında FeCl. solüsyonu ile koyu mavi renkli bir kompleks vermektedir. 600 milimikronda maksimum absorpsiyon gösteren bu renk, madde konsantrasyonu ile orantılıdır. 0.2 - 1 mg. miktarı analize yetecek kadardır. Meydana gelen bu renk iki saat stabildir.

### Y a p ı l ı ş ı :

Numune, dimethyl formamide ile 200 microgram ml. de olmak üzere seyreltilir. 2 ve 4 ml miktarları 10 ml. lik ölçü balonlarına alınır, hacimleri dimethyl formamide ile 5 ml. ye tamamlanır, 1 ml. FeCl<sub>3</sub> miyarı katılır, karışması sağlanır, 10 dakika beklenir. Dimethyl formamid ile 10 ml. ye tamamlanır. Yalnız miyarlarla hazırlanmış boş tecrübeye karşı absorbensları 600 milimicron'da okunur.

Standard grafik, 200 microgram ml. de olan dimethyl formamide solüsyonunun 1, 2, 3, 4, 5, ml. miktarları, numunede olduğu gibi çalışılarak hazırlanmıştır. Tablo (II) de her konsantrasyon için okunan absorbenslar, şekil (2) de standard grafik gösterilmiştir.



**TABLO (II)**

Micrograms, 10 ml      600 milimicron'da okunan absorbenslar  
(Absorbances at 600 Millimicrons)

200	0.098	0.100	0.099	0.098	0.100
400	0.200	0.201	0.200	0.198	0.200
600	0.298	0.299	0.300	0.300	0.300
800	0.390	0.390	0.388	0.386	0.390
1000	0.460	0.465	0.468	0.470	0.470

## **S o n u ç v e T a r t i Ő m a :**

1. Deneyley FeCl<sub>3</sub> ün 0.025 mg, 0.050 mg % solüsyonları ve HCl'in 0.1, 0.01, N solüsyonlarında hazırlanarak çalışılmış 0.1 ve 0.01 N HCl deki solüsyonlar rengi soldurmuştur.

FeCl<sub>3</sub> ün 0.025, 0.050 % solüsyonları (0.001 N HCl de) olanlar ile daha küçük absorbsanslar okunabilmiştir.

2. Renkli kompleksin solma zamanı incelenmiş, iki saat sonra yeniden okunan absorbsanslar, ilk okumalarla bir fark göstermemiştir.

## **NEW COLORIMETRIC METHODS FOR THE DETERMINATION OF BEPHENIUM HYDROXY NAPHTHOATE**

**Babriye ÖZSÖZ, Chemist**

Reflk Saydam Central Institute of Hygiene  
Section of Drug Control  
Ankara

The following pages give in detail two colorimetric methods that can be recommended for accurate determination of Bephenium Hydroxy Naphthoate in pharmaceutical preparations.

### **Method I**

#### **Reagents and Apparatus :**

1. Bephenium Hydroxy Naphthoate (Wellcome Co.)
2. Chloroform (Merck)
3. Ammonium hydroxide solution (25 % of Ammonia is mixed with an equal volume of water)
4. NaOH solution 0.1 N
5. KNO<sub>3</sub>, 10 % solution in Conc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>
6. Spectrophotometer, Beckman Model D. U., with 1 cm corex cells.

### Method :

Mephenium hydroxy naphthoate reacts with NaOH in chloroform solution to liberate phenoxyacetic acid, treatment with  $\text{KNO}_3$  10 % solution, produces a nitro derivative (1), which gives a stable yellow color in ammonium hydroxide with maximum absorption at 415 millimicron, suitable for photometric measurement.

### Determination :

Prepare a sample of Bephenium hydroxy naphthoate containing 0.1 - 0.5 mg/ml in chloroform.

Pipet 1 ml of this solution into a 25 ml flask, add 1 drop of 0.1 N NaOH, evaporate chloroform to dryness at  $70^\circ \text{C}$  on a water bath, blow a gentle current of air over the solution, cool then add 1 ml 10 % potassium nitrate solution in concentrated sulfuric acid and heat at  $100^\circ \text{C}$  for 15 minutes, cool, add 1.5 ml of water and mix, cool in ice, add 10 ml of cooled ammonium hydroxide solution, mix and allow to stand for 3-5 minutes.

Dilute to volume with water, mix and read this and a standard which has been treated similarly at 415 milinmicrons against the reagent blank. The absorbances are shown in table (I).

Standard curve is prepared using 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 mg. in 1 ml aliquots of chloroform solution of bephenium hydroxy naphthoate are treated as described above, the absorbances are plotted versus concentration, fig (1).

## Method II

### Reagents and Apparatus :

1. Bephenium hydroxy naphthoate (Wellcome Co.)
2. Dimethyl formamide (Merck)
3.  $\text{FeCl}_3$  hexahydrate (Merck), 0.1 % solution in 0.001 N, HCl.

### Method :

The most commonly used color reaction for aromatic hydroxyl group (2) with  $\text{FeCl}_3$  is adapted to bephenium hydroxy naphthoate which gives blue color in dimethyl formamide solution, and is measured colorimetrically at 600 milimicrons using 1 cm cell.

### Determination :

Dilute the sample to 200 micrograms/ml in dimethyl formamide, pipet 2 and 4 ml of the solution into 10 ml flasks make the volumes to 5 ml with dimethyl formamide, add 1 ml of  $\text{FeCl}_3$  reagent, mix, allow to stand 10 minutes, bring the volume to 10 ml with dimethyl formamide. Read at 600 milimicrons against reagent blank.

The standard curve is prepared using 1, 2, 3, 4, 5, ml of a solution containing 200 micrograms/ml, treated as described above.

The obtained absorbances by this method are shown in table (II), and standard curve in fig (2).

### LITERATURE

- 1 — Birner, J., 1959, Colorimetric estimation of phenoxymethylpenicillin and phenoxyacetic acid in samples from penicillin fermentations, Analytical Chemistry, 31, 271.
- 2 — Arndt, F., 1947, Genel Organik Kimya (Istanbul Üniversitesi yayımlarından, Kurtuluş Basımevi).

## THEOPHYLLINE TÜREVLERİNİN İDANTİFİKASYON VE DOZAJLARI II.

Norephedrine - Aethylthéophylline (NET)

Noradrenaline - Aethylthéophylline (NAT)

Doç. Dr. Orhan N. YALÇINDAĞ

Eczacı Erten ONUR

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü İlaç Kontrol Şubesi

Birimizin (O.Y.) yaptığı son bir tebliğde (1) bir theophylline türevi olan Methemine'in kimyasal reaksiyonları ve ince tabaka kromatografisile meşgul olmuştuk.

Bu yazımızda Analeptik sirkülatuvar aktivitesi olan iki Theophylline türevi : Norephedrine - Aethylthéophylline (NET)

Noradrenaline - Aethylthéophylline (NAT)

renk ve çökeltme reaksiyonlarıyla yaptığımız araştırmaları bildireceğiz. Gerek NAT ve gerekse NET için literatürde analitik bir bilgi bulunamamasına rağmen, Chemiewerk Homburg firmasının analitik föylerinde (2) bazı kısa bilgiler bulundu.

NET için : İnce tabaka kromatografisi - murexide reaksiyonu - amonyum reineckate reaksiyonu - İR spektrumu

NAT için : İnce tabaka kromatografisi - Demir - 3 - Klorür ile reaksiyonu

### Materyel ve Metod

Üzerinde çalışılan ilâçlar :

Norephedrine - Aethylthéophylline (NET)

Noradrenaline - Aethylthéophylline (NAT) Chemie Werk Homburg  
Frankfurt/Main-Almanya



## Reaktifler :

Iyot	(E. Merck A. G. - Darmstadt/Almanya)
Brom	» » »
Amil alkol	» » »
Bakır sülfat	» » »
Demir - 3 - Klorür	» » »
Nitrat asidi	» » »
Sülfat asidi	» » »
Sodyum Thiosulfate	» » »
» Hidroksit	» » »
» Tetrafenilbor	(H. Trommsdorff - Chem. Fab. Aachen/ Alm.)
Potasyum İyodür	(E. Merck A. G. - Darmstadt/Almanya)
» Ferrosiyanür	» » »
» Ferrisiyanür	» » »
H Au Cl <sub>3</sub>	» » »
H <sub>2</sub> Pt Cl <sub>6</sub>	» » »
Reinecke tuzu	» » »
Acide Picrique	(Riedel de Haen A.G. - Hannover/Almanya)
Na - Laurylsulfate	(Siegfried - Zofingen/İsviçre)

## Çözeltiler

### — Demir - 3 - Klorür çözeltisi :

$\text{FeCl}_3 + 6 \text{H}_2\text{O}$  nun distile suda % 5 çözeltisi

### -- Bakır sülfat çözeltisi :

$\text{CuSO}_4 + 5\text{H}_2\text{O}$  nun distile sudaki % 5 çözeltisi

- Sodyum hidroksit çözeltisi :  
Distile suda % 5
  - Gümüş nitrat çözeltisi :  
Ag NO<sub>3</sub> ün distile sudaki % 10 luk çözeltisi
  - H<sub>2</sub>AuCl<sub>4</sub> çözeltisi :  
H<sub>2</sub>AuCl<sub>4</sub> ün distile sudaki % 5 lik çözeltisi
  - Tetraphenyl Bornatrium çözeltisi :  
TetraphenylBornatrium'un distile sudaki % 1 çözeltisi
  - Potasyum ferri ve Ferro siyanür çözeltileri :  
Pro analysi kalitedeki maddelerin distile sudaki % 5 çözeltileri.
  - Pikrik asit çözeltisi :  
Pikrik asidin âdi hararette suda doymuş çözeltisi
  - Natrium Laurylsülfat çözeltisi :  
Na Laurylsülfate'in distile suda % 1 lik çözeltisi
  - Reinecke tuzu çözeltisi :  
Reinecke tuzunun, soğukta suda doymuş taze hazırlanmış çözeltileri.
  - Klorplatinik asit çözeltisi :  
H<sub>2</sub>Pt Cl<sub>6</sub> nun distile sudaki % 5 lik çözeltisi
  - Dragendorff ayracı :
 

A) Bismuthum subnitricum	850 mgr.
Glasiyal aset asidi	10 ml.
Distile su	40 ml.
B) Potasyum iyodür	8 gr.
Distile su	20 ml.
- iki çözelti karıştırılır.

— Mayer - Valsler ayracı :

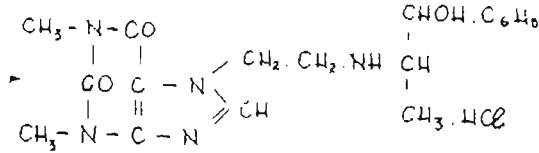
10 gr. KI, 100 ml. suda çözülür. İçine çözünebilenden biraz fazla HgI<sub>2</sub> konur, bir kaç saat durdurulup süzülür.

— Marmé ayracı :

2 gr. KI + 1 gr. Cd I<sub>2</sub> + 10 ml distile su çözülür.

### NOREPHEDRINE - AETHYLTHEOPHYLLINE (NET)

L - 7 - (2 - (1 - Methyl - 2 - Hydroxy - 2 - Phenyl - aethylamino) aethyltheophylline Chlorhydrat.



Kimyevi reaksiyonları :

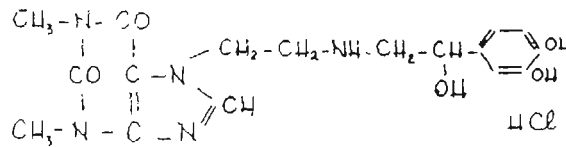
- Distile sudaki % 2 çözeltisi, bir kaç damla Mayer ayracı ilâvesile çökelek verir.
- Distile sudaki % 0,5 lık çözeltisine bir kaç damla N/10 İyot çözeltisi katılırsa, esmer bir çökelek hasil olur ki, Na S.O<sub>3</sub> çözeltisi ilâvesinde renksiz olarak çözünür.
- Nitrik asid ihtivâ eden derişik sülfat asidile reaksiyon vermedi.
- Distile sudaki % 0,5 lık çözeltisine, Pikrik asit çözeltisi konursa, sarı bir çökelek hasil olur.
- Distile sudaki % 0,5 lık çözeltisine bir kaç damla Tetraphenylbornatrium çözeltisi konursa, asetonda çözünen beyaz çökelek meydana gelir.
- Demir - 3 - Klorür çözeltisi ile reaksiyon vermez.
- Distile sudaki % 0,5 lık çözeltisinden 1 ml. alınıp, üzerine bir kaç damla bakır sülfat çözeltisi konur karıştırılıp bir damla sodyum

hidroksit çözeltisi ilâve edilir, erguvani - mavi renk hasil olur ki anil alkolle çalkanmakla renk amil alkol tabakasına geçer.

- NET, Murexide reaksiyonu verir.
- Sodyum hidroksit çözeltisiyle bir reaksiyon vermedi.
- Ferri ve Ferro siyanür çözeltilerile bir reaksiyon vermez.
- Distile sudaki % 1 çözeltisine, Natrium Laurylsülfat çözeltisi ilâve edilirse, beyaz çökelek meydana gelir.
- Distile sudaki % 1 çözeltisine bir kaç damla Reinecke tuzu çözeltisi konursa, şekilsiz bir çökelek meydana gelir.
- Distile sudaki % 1 lik çözeltisi üzerine Brom gazı gönderilirse, bir reaksiyon görülmez.
- Distile sudaki % 1 lik çözeltisinden 2 ml. alınıp, bir kaç damla H<sub>2</sub>Pt Cl<sub>6</sub> çözeltisiyle muamele olunursa, çökelek hasil olur.
- Distile sudaki 1/5000 çözeltisi, H AuCl<sub>4</sub> çözeltisinin bir damlası ile reaksiyon vermiyor.

### NORADRENALİN - AETHYLTHEOPHYLLINE (NAT)

7 - (2 - (2 - (3, 4 - Dihydroxyhenyl) - 2 - Hydroxyaethylamino) aethyl) - Theophylline - HCl.



- Distile sudaki % 2 lik çözeltisi, Mayer aracile çökelek verir.
- Distile sudaki % 0,5 lik çözeltisine bir kaç damla N.10 İyot çözeltisi ilâve edilirse önce esmer bir çökelek hasil olur, çalkalamakla bu çökelek çözünür, kırmızı bir renk hasil olur, sodyum thiosülfat ilâvesile, renk değişmez.
- Bir damla nitrat asidi ihtivâ eden 1 ml. derişik sülfat asidi üzerine NAT tozu serpilirse, kirli sarı renk hasil olur.

- NAT m distille sudaki çözeltisi, Pikrik asit çözeltisile reaksiyon vermez.
- Distile sudaki  $\frac{1}{10}$  0,5 lik çözeltisi, TetraphenylBornatrium çözeltisile, asetonda çözünen beyaz çökelek verir.
- Çok dilüe sulu çözeltisine 1 damla  $Fe\ Cl_3$  çözeltisi konursa, önce nefti yeşil renk hasıl olurki, sür'atle esmer üzerinden kırmızıya geçer.
- $\frac{1}{5}$  5 lik sulu çözeltisinden bir kaç ml. alınıp, üzerine bir kaç damla bakır sülfat çözeltisi sonra bir kaç damla  $Na\ OH$  çözeltisi konursa koyu fıstık yeşili renk hasıl olurki amil alkole geçmez.
- Murexide reaksiyonu vermez.
- $\frac{1}{10}$  1 sulu çözeltisinden 2 ml. alınıp üzerine 1 ml.  $\frac{1}{10}$  10  $NaOH$  çözeltisi ilâve edilirse, evvelâ hafif penbe bir renk hasıl olurki, derhal açık esmere döner, durmakla ve hafif ısıtmakla renk koyulaşır.
- $\frac{1}{10}$  1 lik sulu çözeltisi üzerine potasyum ferrosiyanür çözeltisi konursa, beyaz çökelek hasıl olur.
- $\frac{1}{10}$  1 sulu çözeltisi üzerine potasyum ferrisiyanür çözeltisi konursa önce kirli sarı bir çökelek hasıl olurki, durmakla esmer kırmızıya döner.
- $\frac{1}{10}$  1 sulu çözeltisinden 1 ml. alınıp bir kaç damla  $Na\ Laurylsulfate$  çözeltisile muamele edilirse, beyaz çökelek hasıl olur.
- $\frac{1}{10}$  1. lik sulu çözeltisinden bir kaç ml. üzerine Brom gazı gönderilirse, çözelti vişne kırmızısı renk alır.
- Eser halde NAT ihtiva eden suya bir kaç damla Gümüş Nitrat çözeltisi katılırsa sür'atle esmer bir renk meydana gelir.
- $\frac{1}{10}$  1 lik sulu çözeltisi üzerine bir kaç damla  $H_2PtCl_6$  çözeltisi konursa, şekilsiz çökelek meydana gelir.
- 1 mgr. NAT, 5 ml. distile suda çözülüp üzerine 1 damla  $H\ AuCl_4$  çözeltisi konursa, gül kurusu renk hasıl olur.

### Mikrokristaloskopik Reaksiyonu :

Noradrenaline - Aethylthéophylline'in distile sudaki çözeltilisinden 1 damlası, bir lam üzerinde 1 damla Reinecke tuzu çözeltilisile muamele olunursa (Şekil : 1) de görülen kristaller meydana gelir.



Şekil : 1

### N E T İ C E

İki theophylline türevi olan :

Norephedrine - Aethylthéophylline ve  
Noradrenaline - Aethylthéophylline'

in kimyevi ve Noradrenaline - Aethylthéophylline'in bir mikrokristaloskopik reaksiyonu yapılmıştır. Bu reaksiyonlar yardımıyla her iki Theophylline türevi birbirinden kolayca ayrılabilir.

### İdentification et dosage des dérivés du Théophylline II.

Orhan N. YALÇINDAG

Prof. Agrégé

Reflk Saydam - Institut Centrale d'Hygiène

Section du controle des médicaments - Ankara

Erten ONUR

Pharmacien

Dans le présent travail on a décrit les réactions d'identification des dérivés Théophylliniques suivants :

Norephedrine - Aethylthéophylline

Noradrénaline - Aethylthéophylline

On a décrit certains réactions de précipitations et de colorations et pour (NAT) une réaction microcristaloscopique.

### LİTERATÜR

1 — Yalçındag, O. N. -J. Pharm. Belg. (1968) XXIII, 442

2 --- Chemiewerk Homburg - Frankfurt A. M. - Standardprüfvorschrift Nr. 3 für NAT - Standardprüfvorschrift Nr. für L - NET.

**1967 - 1968 MEVSİMİNDE DÜNYADA VE TÜRKİYEDE  
INFLUENZA VE INFLUENZAYA - BENZER HASTALIKLAR  
DURUMU VE LABORATUVAR BULGULARIMIZ**

Dr. Elhan ÖZLÜARDA

Retik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü, Viroloji ve Virus Aşları  
Şubesi ve WHO Ünsal Influenza Merkezi Mütahassısı

1967 - 1968 mevsiminde dünyadaki virütik akut solunum yolları enfeksiyonları durumu, Dünya Sağlık Teskilâtı (WHO) nın yayınladığı Haftalık Epidemiyolojik Kayıtlar dergisinde (1 - 31) bildirilenlere ve dağıttığı bültenlere (32 - 33) dayanılarak Tablo 1 de özetlenmiştir.

Tablonun tetkikinde de görüleceği üzere, 1967 - 1968 mevsiminde, Temmuz 1968 e kadar, dünyada influenza ve benzeri hastalıklar (akut solunum hastalıkları - ARD) yer yer salgınlar yapmakla beraber, bu durum son 7 - 8 yılda görülmekte olandan fazla bir farklanma arzetmemektedir. Hemen bütün dünyadaki vak'aların A2 virusla meydana geldiği, seroloji ve virus izolasyonu metodları ile gösterilmiştir. Yanlız, Ekim 1967 ayında Fiji'de, Kasım - Aralık 1967 de Taiwan'da, Mayıs 1968 de Japonya'da B virusla meydana gelen vak'alar görülmüştür. Aralık 1967 de Jamayka'da, Ocak - Şubat 1968 aylarında İsviçre ve Macaristan'da, influenza mevsimi boyunca Rusya'da A2 virus yanında B virusun da aktif olduğu laboratuvar çalışmaları ile gösterilmiştir. Hemen bütün vak'alarda hastalığın kliniğinin selim ve komplikasyonların az olduğu bildirilmektedir; nadiren ve bilhassa yaşlı şahıslarda ölüme sebep olmuştur.

1968 yılı başlarında Dünya Influenza Merkezi (W.J.C.) nde yapılan çalışmalardan elde edilen ilk sonuçlar, bu mevsimde izole edilen A2 viruslarının üç cins oldukları fikrini vermektedir :

---

Yayınlanmak üzere Eylül 1968 ayında alınmıştır.

1 — A2/England/59/68 gibi, hiçbir antijenik değişiklik alâmeti göstermeyip, 1964 - 65 varyantına benzer görünenler;

2 — A2/England/10/67 ye benzeyen suşlar : Bunlar HI (Hemagglütinasyon - İnhibisyon) testinde, 1957 varyantına yani geriye doğru değişme alâmeti göstermektedirler (bu durum suş spesifik CF - kompleman birleşmesi - testi ile teyid edilmemiştir. Bu testte 1957 suşu, 1964 - 65 varyantlarına daha yakın görünmüştür).

3 — A2/Tokyo/3/67 ye benzeyen suşlar : Bunlar evvelki varyantlardan hafif antijenik farklılaşma göstermektedirler. A2/Rome/1/68, 2/68 ve 3/68 aynı değişikliği haiz görünmektedirler.

Yine de, Tokyo suşu ile evvelki A2 suşları arasında hafif bir çapraz reaksiyon vardır ve şimdilik bu değişikliğin aşı formülasyonu için nazarı itibare alınıp alınmaması gerektiği hususunda karar vermek zor veya imkânsızdır, fakat reagenlerin hazırlanmasında önemlidir (14).

WIC de yapılan deneylere göre son A2 virus varyantları şu şekilde tasnif edilebilir (18,20, 29) :

<b>A2/Tokyo/3/67 ye benzeyenler</b>	<b>A2/England/12/64 e benzeyenler</b>	<b>A2/England/10/67 ye (A2/Singapore/1/57 ye) benzeyenler</b>
A2/Georgia,USA, 19/67	A2/Switzerland/147/68	
A2/Chicago/2/67	A2/Norway/1/68	A2, Grosseto/1/68
A2/New York/1/67		
A2/Rome/1-3/68		
A2/Switzerland, 198/68		
A2/Israel/537/68		
A2/Israel/6983/68	A2, Paris/1-4/68	
A2/Budapest/1/68	A2, St.Cyr/1-2/68	
A2/Hungary/9/68	A2/Sidney/1/68	
A2/Athens/1-2/68	A2/Perth/9871/68	
A2/Berlin/1/68	A2 New Zealand/17/68	
A2/Firenze/2-6/68	A2/Johannesburg/68	



1967 sonbaharında Amerikalılar Uluslararası WHO Influenza Merkezi (I.I.C.A.) nde yapılan çalışmalar, bu mevsimde Amerikada izole edilen suşların, 1966-67 mevsimindekilere çok yakın olup A2/Taiwan 1/64 ten farklı olduklarını göstermiştir (11).

Önümüzdeki mevsimde dünyada influenza durumu son 7-8 yıldakinden farklı olacağına benzemektedir. Hong Kong'da Temmuz 1968 ortalarında süratle yayılan bir influenza salgını başlamıştır. Bütün yaş gruplarını tesiri altına alan bu salgında izole edilen ilk 83 suşun A2 tipinde olduğu anlaşılmıştır (28). WIC de yapılan çapraz testlerle, Hong Kong suşunun, evvelki A2 suşlarından (A2/Singapore, 1/57, A2/England/12/64, A2/England/10/67, A2/Tokyo/3/67) önemli derecede antijenik farklılık gösterdiği tesbit edilmiştir (29).

Ağustos 1968 de Singapur'da ani olarak artan ARD vak'alarından izole edilen suşlar WIC de tetkik edilmiş ve bunların yeni A2/Hong Kong 1/68 varyantına müşabih olduğu, evvelki A2 suşlarından antijenik olarak farklılık bulunduğu gösterilmiştir (30). Bu, yeni varyantın Hong Kong dışına yayılışının ilk işaretidir (31).

Yeni Hong Kong suşu, A2/Tokyo/3/67 suşu ile hiç çapraz reaksiyon vermemektedir. Temmuz - Ağustos aylarında Avustralya'daki (Melburn, Sidney, Perth) salgınlarda izole edilen suşların A2/Tokyo/3/67 tipine benzediği tesbit edilmiştir. Bu bakımdan, halen iki ayrı A2 suşunun aynı zamanda salgınlar yaptığı müşahade edilmektedir (33). Hong Kong'daki salgında ilk hamlede 500 000 kişinin hastalandığı fakat ölüm olmadığı bildirilmektedir (16 Ağustos 1968 e kadar).

Londrada halen mevcut inaktif influenza aşısı ile aşılanmış şahısların çift serumlarında yapılan deneylerde yeni Hong Kong varyantına karşı çok zayıf cevap alınmıştır. Tokyada Dr. Fukumi serumlarında Hong Kong suşuna karşı antikor aramış, en yaşlı olan şahıslar hariç, diğer serumların hiçbirinde yeni suşa karşı antikor bulamamıştır (33).

Amerikalılar WHO Influenza Merkezi'nde hasta, aşı ve yaşlı olup aşılanmış şahısların çift serumlarında Hong Kong suşu ile yapılan HI testleri de, Hong Kong suşunun evvelki A2 influenza virus suşlarından önemli derecede farklı olduğunu, bu şahısların serumlarında A2 Japan 170/62, A2, Georgia, 19/67, A2/Tokyo 3/67 var-

Tablo I — 1967-1968 Mevsiminde Dünyada İnfluenza ve İnfluenzaya - benzer Hastalıklar Durumu

Memleket	Salgının süresi	Serolojik	Laboratuvar bulgusu Virus izolasyonu	Salgının özelliği ve klinik
<b>AFRİKA</b>				
Güney Afrika	Temmuz - Ağustos 1967		A2	Orta genişlikte salgın; klinik şiddetli, komplikasyon az, ölümler hemen yok.
	Temmuz 1968		A2 (Tokyo tipi)	Johannesburg'da ARD de artma.
<b>AMERİKA</b>				
ABD	Ekim 1967 - Ocak 1968	A2	A2 (Hawaii'de B)	Önce okullarda, sonra yaygın salgınlar.
Arjantin	Ekim 1967 - Temmuz 1968		A2	Daha çok yetişkinlerde ARD salgını, kliniği selin
Japonya	Aralık 1967	A2, B		ARD de artma.
Kanada	Ocak 1968	A2		ARD salgını.
Kanal Bölgesi	Aralık 1967			ARD salgını.
Şili	Ocak 1968	flu antijenleri		ARD de artma.
<b>ASYA</b>				
Endonezya	Temmuz 1968 -			Anı başlayan ARD salgını.
Filipinler	Temmuz 1967		A (multiençelen)	Lokal ARD salgını.
Hong Kong	Ağustos 1967		A2	ARD de artma.
	Temmuz 1968 -		A2 (yeni varyant)	Bütün yaş gruplarını tutan ve sıratte yayılımı epidemi.
Japonya	Kasım 1967 - Mart 1968	A2	A2 (65-67 sınıflama benziyor)	Bilişsüz okullarda salgın.
	Mayıs 1968	B	B	Dağınık ARD salgınları, okulları ku-pamması.
Singapore	Ağustos 1968		A2 (yeni varyant)	ARD de artma.
Taiwan	Kasım - Aralık 1967		B	Sporadik ARD vakaları.
<b>AVRUPA</b>				
Batı Almanya	Ocak - Şubat 1968	A2	A2	Önce çocuk ve gençlerde, sonra bütün yaş gruplarında salgın; kliniği selin, genç çocuklarda bazı şiddetli vakalar.
Bulgaristan	Şubat 1968	A2	A2	Mahdit ARD salgını.
Çekoslovakya	Şubat 1968	A	A2	Okul öncesi çocuklarda, genç yetişkinlerde, askerî birliklerde lokal salgın, kliniği selin.

Memleket	Salgının süresi	Laboratuvar bulgusu		Salgının özelliği ve klinik
		Serolojik	Virus izolasyonu	
Danimarka	Aralık 1967 - Ocak 1968 Mart 1968	A B		Önce sporadik vakalar, sonra salgın, klinik selim, bilmassa genç yetişkinlerde dağınık vakalar.
Doğın Almanya Fintlandiya	Şubat 1968 Ocak - Mart 1968		A2 A2	ARD salgını, kliniği selim. Bilmassa askeri birliklerde syyrek vakalar, kliniği selim.
Fransa	Ocak - Nisan 1968	A2	A2	Önce çocuklarda, sonra bütün yaş gruplarında görülen salgın, kliniği selim, yaşlılarda ölüme sebep oluyor.
Hollanda İngiltere	Aralık 1967 - Ocak 1968 Kasım 1967 - Şubat 1968	A	A2 A2	Küçük ARD salgınları, kliniği selim. Bütün yaş gruplarında görülen fli salgını; kliniği genellikle selim, küçük çocuk ve yaşlılarda şiddetli.
İrlanda İspanya	Aralık 1967 - Ocak 1968 Şubat 1968	A A	A2	ARD salgını, kliniği selim. Bütün yaş gruplarında ARD salgını, klinik selim.
İsviçre İsviçre İtalya	Ocak - Şubat 1968 Ocak - Şubat 1968 Ocak 1968 -	A2 A2 ve B (az) A2	A2 A2 A2	ARD salgını. ARD vakalarında artma, kliniği selim. ARD salgını.
Macaristan	Ocak - Mart 1968	A2 ve B	A2	ARD salgını; vakaların 1/3 ü çocuklarda; kliniği selim.
Norveç Portekiz Rumanya	Kasım 1967 - Ocak 1968 Mart 1968 Mart 1968	A2 A A	A2 A2 A2	ARD salgını. ARD de artma. Daha çok çocuklarda (okul) ve genç yetişkinlerde küçük ARD salgınları; kliniği selim.
Rusya	Ekim 1967 - Mart 1968	A2, parafli, B, Adenoviruslar, RS viruslar, Enteroviruslar.	A2, B, parafli, Adenoviruslar, Enteroviruslar, RS viruslar.	ARD de artma, lokal küçük salgınlar

Mevteket	Salgının süresi	Laboratuvar bulgusu Serolojik Virus izolasyonu	Salgının özelliği ve klinik
Yugoslavya	Ocak - Şubat 1968	A2	A2 salgını; kliniği orta şiddette.
Yunanistan	Ocak - Mart 1968	A2	ARD de artıca; kliniği sellin.
<b>OKYANUSYA</b>			
Avustralya	Haziran Ağustos 1968	A2, B, parafllu.	Önce, bütün yaş guruplarında, lokal salgınlar, sonra Sidney'de epidemii seviyesinde salgın; kliniği şiddetli değil, nazle az.
Fiji	Ekim 1967	B	İnfluenza vak'aları.
Yeni Zelanda	Haziran 1968 -	A2	ARD de artıca; kliniği sellin.

yantlarına karşı antikorlarda artma olduğu halde, Hong Kong 8/68 suşu ile 1/10 dan daha az ortalama titre verdiğini göstermiştir (34). Bununla beraber, Hong Kong'dan bu Merkez'e gönderilen beş suşun hepsinin WHO Referans A2 Polivalan Standard Antiserumları ile idantifiye edilebilmesi, bu yeni varyantın yeni bir influenza A virus tipi olmayıp A2 tipine ait olduğunu göstermektedir (31).

A2/Hong Kong 1/68 ve A2 Tokyo 3/67 virus suşları derhal WIC den getirilmiş ve aşı hazırlamak üzere laboratuvarımızda ekimlerine başlanmıştır.

1967-1968 mevsiminde memleketimizdeki influenza ve influenzya - benzer (ARD) hastalık vak'alarının adedini, ihbarları zorunlu olmadığından, bilmiyoruz. Zaman zaman sporadik vak'alarda artma duyulmakla beraber yaygın ve geniş çapta bir salgın olmamıştır. Bu mevsim süresince Enstitü Virolojik Teşhis Laboratuvarı'na gönderilen ve yukarı solunum yolları virütik enfeksiyonu şüphe edilen hastalardan alınmış olan boğaz çalkantı suları (BÇ) ve kan serumları tetkik edilmiştir. Ayrıca, geçen mevsimde memleketimizde aktivite gösteren ARD viruslarını ve halkımızın influenzyaya karşı bağışıklık durumunu izlemek kastı ile, başka teşhislerle laboratuvarımıza gönderilmiş serumlarla, Wassermann tetkiki için memleketin muhtelif yerlerinden Enstitü'ye gönderilmiş olan normal şahıs serumlarında da, CF testi ile influenza antikorları araştırılmıştır. Yüksek titrede antikor tesbit edilen hasta ve normal şahıs serumlarının bir kısmı, elimizde mevcut reagenlerin imkân verdiği oranda, HI testi ile idantifikasyona tabi tutularak, 1967-1968 mevsiminde memleketimizde faaliyet gösteren influenza virus tipleri tayin edilmeye çalışılmıştır. Yapılan laboratuvar çalışmaları ve elde edilen sonuçlar aşağıda verilmiştir.

#### **Virus izolasyon çalışmaları :**

1967-1968 mevsiminde laboratuvarımıza usulüne uygun olarak alınıp gönderilen ve gripal enfeksiyon veya virütik pnömoni teşhis edilmiş hastalara ait olan 26 adet BÇ numunesi, embriyonlu yumurtalara ekim suretiyle, influenza bakımından tetkik edildi. Müteaddit pasajlara rağmen virus izolasyonu mümkün olmadı. Elimizde mayının böbreği doku kültürü bulunmayışı da izolasyon işlemi güçleştirmektedir.

### Serolojik çalışmalar :

Virütik pnömoni veya gripal enfeksiyon şüphesi ile 25 hastadan alınmış tek veya çift serumlarda (18 tek, 7 çift olmak üzere 32 serum) CF testi ile influenza A ve B viruslarına karşı antikor araştırıldı. Çift serumlardan birinde A, birinde B antikorlarında artma tesbit edildi.

Hasta serumlarında genel olarak % 28 oranında A tipine, % 19 oranında B tipine karşı antikor tesbit edildi. A antikorları titre ortalaması (minimum) 13, B antikorları minimum titre ortalaması 9 bulundu (Tablo 2). Virus Laboratuvarı'na gripten başka teşhisle gönderilmiş 4 serumdan yalnız birinde düşük titrede B antikoru mevcuttu.

Memleketimizin 40 ilinden Wassermann tetkiki için Enstitü'ye gönderilmiş ve Ankara'daki askerî birliklerden alınmış olan serumlardan 482 adedinde, epidemiyolojik bakımdan influenza A ve B antikorları araştırıldı. CF testinde solübl antijenlerle karşılaştırılan bu serumların 199 adedi (% 41) heriki antijene karşı olumsuz bulundu. 223 serumda (% 46) influenza A antikorları, 159 serumda (% 33) influenza B antikorları tesbit edildi. Bazı serumlarda heriki tipe karşı antikor mevcuttu. Serumlardaki A antikorlarına ait minimum titre ortalaması 16, B antikorları minimum titre ortalaması 13 bulundu (Tablo 2).

40 ilden gönderilmiş olan serumlar içinde A antikorlarına en sık ve yüksek titrede rastlanan serumlar Kars, Erzurum, Kastamonu ve Konya'dan, B antikorlarına en sık tesadüf edilenler Samsun ve Konya'dan gönderilenlerdi.

CF testinde İnfluenza A antikorlarının 1/16 veya daha yüksek titrede bulunduğu serumlardan 22 adedi HI testinde İnfluenza A2/England/12/64, A2/Taiwan/1/64, A2/England/1/68, A2/Singapore/1/57 ve A1/Türkiye/1/56 (10 adedi) tipleri ile karşılaştırıldı. Serumların çoğunluğundaki A2 antikorlarının son A2 suşlarına yakın olduğu müşahede edildi (Tablo 3).

CF testinde influenza B antikorlarının 1/16 veya daha yüksek titrede bulunduğu serumlardan 11 adedi HI testinde B Johannesburg 33/58, B Singapore 3/64, B Massachusetts 3/66 ve B Lee tipleri ile karşılaştırıldı. Serumların hemen hepsinde antikorların B Johannesburg 33/58 tipine yakın olduğu görüldü (Tablo 4).

Tablo 2 — 1967-1968 mevsiminde Türkiye'de akut solunum sistemi hastaları, diğer (virüsitik) hastalar ve normal şalış serumlarında influenza antikolları seviyesi ve titre ortalamaları.

Table 2 — Level and mean titre of CF antibodies to influenza in the sera of ARD patients, other (viral) patients and among the healthy population in various provinces of Turkey during 1967-1968 season.

SERÜMLER SERA		Olumsuz serum		pozitif serum adedi ve titreleri of which, numbers with titres of											
		Adedi : %		Influenza A antibodies					Influenza B antibodies						
		Number of re- sults	%	resiprocal of titres	total	%	mean titre	resiprocal of titres	total	%	mean titre				
Çinsli Source	Adedi Number exam- ined			8	16	32	8	16	32	8	16	32			
Hasta serumları ARD patients	32	20	63	5	3	1	5	28	13	5	1	6	19	9	
Baska teğisile gelen serumlar Patient(s) other than ARD	4	3	75				1			1		1	25	8	
Normal serumlar Healthy population	482	199	41	94	77	52	223	46	16	91	54	14	33	13	
<b>Toplam TOTAL</b>	518	222	43	90	80	53	(*) 232	45	16	97	55	14	(*) 166	32	13

(\*) Bu rakamlara, heriki solub) antijene (Flu A ve B) karşı CF antikolları ihtiva eden serumlar dahildir.

These numbers include the sera containing antibodies to both influenza A and B viruses.

Tablo 3 — Influenza A pozitif bulunan serumlarda yapılan HI testi sonuçları

Table 3 — Results of HI tests made on influenza A positive sera.

Serum No.	HI titreleri HI titres to viruses of				
	A2/ Tai- wan/1/64	A2/Eng- land/1/68	A2/ Eng- land/12/64	A2/57	A1/Tur- key/1/56
1	> 1280	> 1280	> 1280	640	< 10
2	> 1280	> 1280	1280	1280	80
3	1280	320	1280	640	40
4	> 640	160	640	320	20
5	> 640	640	80	20	—
6	640	640	40	20	—
7	> 320	320	640	320	20
8	320	< 640	320	320	—
9	320	< 640	320	160	—
10	320	> 320	320	160	20
11	320	160	320	160	20
12	320	160	320	160	—
13	320	80	320	< 160	—
14	320	< 640	40	40	—
15	320	< 640	40	40	—
16	160	80	160	160	20
17	160	160	160	40	—
18	160	< 320	< 160	80	—
19	> 80	< 80	80	40	< 10
20	80	80	80	40	< 10
21	< 80	80	< 80	> 40	—
22	40	40	20	20	—
Ortalama titreler Mean titres of antibodies to viruses	> < 427	< > 398	< > 362	< > 221	< 25



**Tablo 4 — Influenza B pozitif bulunan serumlarda yapılan HI testi sonuçları**

Table 4 — Results of HI tests made on influenza B positive sera.

Serum No.	HI titreleri HI titres to viruses of			
	B/Johannesburg/ 33/58	B/Singapore/ 3/64	B/Massachusetts /3/66	B/Lee
1	640	640	640	160
2	320	320	320	40
3	320	160	160	160
4	320	160	80	< 160
5	160	80	40	80
6	< 160	< 80	40	< 80
7	160	80	40	20
8	160	80	40	40
9	160	40	40	20
10	160	10	10	40
11	80	40	40	10
Ortalama titreler Mean titres of antibodies of viruses	< 240	< 154	132	< 74

**Diğer virütik solunum hastalıklarına ait laboratuvar bulgularımız**

**Virus izolasyon çalışmaları :**

Gripal enfeksiyon veya virütik pnömoni teşhis edilmiş hastalardan alınarak laboratuvarımıza gönderilmiş olan 28 adet BÇ<sub>1</sub> influenza - benzer hastalık yapan diğer viruslar bakımından elde mevcut doku kültürlerine ekilmiş fakat virus izolasyonu mümkün olmamıştır. (18 tek, 7 çift) serum, adenovirus, psittacosis (çift serumlardan 2 sinde titre yükselmesi tesbit edildi) ve Q - humması enfeksiyonları bakımından CF testine tabi tutuldu. Bu serumlarda, % 16 oranında adenovirus ve % 28 oranında psittacosis antikorları tesbit edildi. Minimum titre ortalaması, karşılıklı olarak, 8 ve 16 idi.

Normal şahıslardan alınmış 482 serumda CF testi ile, adenovirus, psittacosis ve Q - humması antikorları araştırıldı. Bu serumların % 31 inde adenovirus, % 31 inde psittacosis ve % 5 inde Q - fever enfeksiyonlarına ait antikorlar tesbit edildi. Minimum titre ortalamaları, karşılıklı olarak, 15, 16 ve 12 idi (Tablo 5). 40 ilimizde gönderilmiş olan bu serumlar içinde adenovirus antikorlarına en sık rastlananlar Zonguldak ve Isparta'dan, psittacosis antikorlarına en çok rastlanan serumlar Sakarya, Erzurum ve Maraş'tan. Q - humması antikorlarının en fazla bulunduğu serumlar Afyon ve Kayseri'den gönderilmiş olanlardı.

Gerek hasta ve gerekse normal şahıs serumlarının bir kısmında iki veya daha fazla antijene karşı olumlu reaksiyon görüldü.

## ÖZET VE SONUÇ

1967-1968 mevsiminde dünyada yer yer influenza ve influenza - benzer (ARD) hastalık salgınları görülmekle beraber, bu durum son 7 - 8 yılda görülmekte olandan fazla bir farklanma arzetmemektedir. Fiji, Taiwan ve Japonya'daki vak'alar istisna edilirse hemen bütün dünyadaki salgın veya sporadik vak'alar A2 virusla meydana gelmiştir. Jamayka, İsviçre, Macaristan ve Rusya'da A2 virus yanında daha seyrek olarak B' virusa da rastlanmıştır.

Dünya Influenza Merkezi (Londra), 1967-68 mevsimine hakim olan A2 virusların üç ayrı antijenik bünye gösterdiklerini bildirmiştir : 1964 yılında izole edilenlere benzeyenler; A2/57 varyantına benzeyenler; A2/Tokyo/3/67 ye benzeyenler.

Önümüzdeki influenza mevsiminde durum son yıllardan farklı olacağına benzemektedir. Temmuz 1968 ayı ortalarında Hong Kong'da süratle yayılan bir influenza epidemisi çıkmış ve amilin, son influenza suslarından antijenik bünye itibariyle bariz şekilde farklı bir A2 tipi olduğu gösterilmiştir. Salgın Ağustos'ta Singapur'a Filipinler'e ve Taiwan'a (35) atlamıştır. Hastalığın selim ve komplikasyonlarının nadir olduğu bildirilmektedir. Bununla beraber, amilin evvelki A2 varyantlarından çok farklı olması dolayısı ile, piyasada mevcut influenza aşılarının, bu son epidemide faydalı olamayacağı anlaşılmaktadır.

**Tablo 5 — 1967-1968 mevsiminde Türkiye'de ARD hastaları, diğer (virütük) hastalar ve normal şahıs serumlarında Adenovirus, Psittacosis ve Q - humması antikorları düzeyi ve titre ortalamaları.**

Table 5 — Level and mean titre of CF antibodies to adenovirus, psittacosis and Q - fever infections in the sera of ARD patients, other patients and healthy population in various provinces of Turkey during 1967-1968 season.

SERUMLAR Source of S E R A	Adedi No. of exa- mined	of which, numbers with titres of																	
		Adenovirus antibodies				Psittacosis antibodies				Q - fever antibodies									
		reciprocals		positive results		reciprocals		positive results		reciprocals		positive results							
8	16	> 32	total	%	mean titre	8	16	> 32	total	%	mean titre	8	16	> 32	total	%	mean titre		
Hasta serumları ARD patients	32	5	—	—	5	16	8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Başka tesnise le gelen se- rumlar Patients other than ARD	4	—	—	1	1	25	> 32	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Normal serumlar Healthy population	482	73	52	24	149	31	> 15	60	54	34	148	31	> 16	15	6	2	23	5	12
<b>Toplam TOTAL</b>	<b>518</b>	<b>78</b>	<b>52</b>	<b>25</b>	<b>(*) 159</b>	<b>31</b>	<b>&gt; 14</b>	<b>65</b>	<b>57</b>	<b>36</b>	<b>(*) 158</b>	<b>31</b>	<b>&gt; 16</b>	<b>15</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>(*) 23</b>	<b>5</b>	<b>12</b>

(\*) Bu rakamlara, birden fazla antijene cevap veren serumlar dahildir.

These numbers include the sera containing antibodies to more than one antigen.

Tablo 6 — Son beş mevsimde ARD hastaları ve sağlıklı şahıs serumlarında influenza, adenovirus, psittacosis ve Q - humması enfeksiyonları bakımından olumlu bulgu yüzdesi ve ortalamı titreler.

Table 6 — Percentage of positive results and mean titres of antibodies to influenza, adenovirus, psittacosis and Q - fever infections in the sera of ARD patients and healthy population during the last five season.

Serumlar Source of sera	Mevsimi Season	Influenza A		Influenza B		Flu- olum- suz sonuç % si Percen- tage of flu ne- gative results	Adenovirus		Psittacosis		Q-fever	
		% per cent	mean titre	% per cent	mean titre		% per cent	mean titre	% per cent	mean titre		
Hasta serumları ARD patients	1963-1964	17	11.2	24	14.6	55	13	13	27	15.2	33	11.3
	1964-1965	23	15.6	9	12.4	72	43	16.7	12	15.2	7	11.3
	1965-1966	35	18	8	10	59	16	24	57	12.6	14	9.6
	1966-1967	44	16	29	11	44	27	62	27	16	0	0
1967-1968	28	13	19	9	63	16	8	28	16	0	0	
Normal serumlar Healthy population	1963-1964	32	12.8	31	13.4	49	23	13.8	20	14.8	26	13.6
	1964-1965	48	13	40	14	33	28	15.4	33	14.8	14	10.5
	1965-1966	47	14	28	10	40	37	15	23	12	4	9
	1966-1967	61	15.5	42	11.6	29	28	16.4	20	13.3	7	12.4
1967-1968	46	16	33	13	41	31	14	31	16	5	12	

Not : Ortalama titreler asgari seviyeyi göstermektedir.

Note : Mean titres show minimum antibody level.

Bu yıla kadar rastlanmamış bir durum da, aynı mevsimde birbirinden antijenik bünye itibariyle farklı iki ayrı A2 varyantının salgınlar yapmasıdır. Avustralya'da Temmuz - Ağustos 1968 de salgınlar yapan A2 Tokyo 3 67 suşu, A2 Hong Kong'68 suşundan antijenik bakımdan çok farklı bulunmuştur.

Memleketimizde 1967-1968 mevsiminde influenzaya - benzer hastalık vak'aları zaman zaman duyulmuşsa da, ihbarı zorunlu olmayışı dolayısı ile elimizde vak'a adedine ait bir rakam yoktur. Laboratuvarımıza gönderilen 26 boğaz çalkantısının embriyonlu yumurtalara ekiminde virus izolasyonuna muvaffak olunamamıştır. Tetkik edilen 7 çift hasta serumundan birinde influenza A, birinde de influenza B antikörlerinde artma tesbit edilmiştir.

1967-1968 mevsiminde memleketimizde influenza viruslarının faaliyetini ve halkımızın bağışıklık seviyesini tesbit için, 40 ilimizde normal şahıslardan başka gayelerle alınmış serumların CF testi ile tetkikinde % 46 oranında influenza A antikörleri, % 33 oranında B antikörlerine tesadüf edilmiştir. Bu rakamlar, geçen yıllara nazaran, 1967-68 mevsiminde influenza viruslarının aktivitesinin az olduğunu ve halkımızın bağışıklık seviyesinin alçaldığını göstermektedir. Hasta ve normal şahıs serumlarında influenza olumsuz serum yüzdesinin (% 63 ve % 41) artması bunu teyid etmektedir (Tablo 6). CF testinde influenza A ve B olumlu bulunan serumlarda yapılan HI testleri, 1967-1968 mevsimindeki influenza A2 enfeksiyonlarının bu virusun son varyantları ile meydana geldiğini, B virusla enfeksiyonların B:Johannesburg:33 58 tipine yakın bir varyantla hasıl olduğunu göstermiştir.

Akut virütik solunum sistemi hastalıklarından adenovirus, psittacosis ve Q - humması antikörleri bakımından gerek hasta ve gerekse normal şahıs serumlarında yapılan tetkikler sonunda, psittacosis enfeksiyonlarının geçen yıllardan fazla, adenovirus ve Q - humması enfeksiyonlarının ise biraz daha az meydana gelmiş olduğu anlaşılmıştır (Tablo 6).

Sonuç olarak, 1967-1968 mevsiminde influenza, adenovirus ve Q - humması enfeksiyonlarının oldukça az meydana geldiğini ve yalnız psittacosis'in geçen mevsimlere nazaran biraz daha fazla faaliyet göstermiş olduğunu söyleyebiliriz.

**1967 - 1968 INFLUENZA SEASON  
AND RESULTS OF THE LABORATORY STUDIES**

**Ehban OZLUARDA M.D.**

Specialist, Virology and Virus Vaccines Dept., and WHO National Influenza  
Centre, Refik Saydam Central Institute of Hygiene

**SUMMARY AND CONCLUSION :**

During 1967-1968 season no epidemics of influenza and influenza-like illnesses occurred in Turkey. Although some scattered cases have been heard, no accurate figures are available, as the notification of these infections is not compulsory in this country.

26 throat washings or swabs taken from ARD patients were investigated in embryonated eggs and in tissue cultures of continuous cell lines. No isolation of virus could be accomplished.

482 sera taken from healthy persons in the 40 provinces of Turkey have been examined, in order to determine the activity of influenza viruses and to follow up the immunity status of the population during 1967-68 season.

Of the total number of healthy persons examined for influenza, the percentage of sera not containing antibodies to influenza virus was 41 per cent; the percentage of sera containing antibodies to influenza A and B were 46 % and 33 %, respectively. Thus the data suggest that influenza viruses were circulating less actively during 1967-68 season than that of the previous years (Tables 2, 6).

The HI tests performed in the influenza positive sera shows that the influenza infections during last season were caused by the latest variants of influenza A virus and one of the variants of B virus resembling to the influenza B Johannesburg '33-58 strain (Tables 3, 4).

The CF tests carried out on the sera of ARD patients and normal persons for antibodies to adenovirus, psittacosis and Q-fever infec-

tions showed that psittacosis infection occurred more frequently during last seasons than the previous years (Table 6).

Of the 7 paired sera taken from ARD patients 1 showed a rise in the titre of antibodies to influenza A, 1 to influenza B and 2 to psittacosis infections.

#### LITERATUR

- 1 - W.H.O. Weekly Epidemiological Record, 1967, No. 33
- 2 -- Ibid., 1967, No. 34
- 3 - Ibid., 1967, No. 38
- 4 -- Ibid., 1967, No. 47
- 5 -- Ibid., 1967, No. 50
- 6 -- Ibid., 1967, No. 51 - 52
- 7 -- Ibid., 1968, No. 1
- 8 - Ibid., 1968, No. 2
- 9 -- Ibid., 1968, No. 3
- 10 -- Ibid., 1968, No. 4
- 11 -- Ibid., 1968, No. 5
- 12 -- Ibid., 1968, No. 6
- 13 -- Ibid., 1968, No. 7
- 14 -- Ibid., 1968, No. 8
- 15 -- Ibid., 1968, No. 9
- 16 -- Ibid., 1968, No. 10
- 17 -- Ibid., 1968, No. 11
- 18 -- Ibid., 1968, No. 12
- 19 -- Ibid., 1968, No. 13
- 20 -- Ibid., 1968, No. 14
- 21 -- Ibid., 1968, No. 15
- 22 -- Ibid., 1968, No. 18
- 23 -- Ibid., 1968, No. 19
- 24 -- Ibid., 1968, No. 24
- 25 - Ibid., 1968, No. 25
- 26 - Ibid., 1968, No. 28
- 27 -- Ibid., 1968, No. 30
- 28 -- Ibid., 1968, No. 31
- 29 -- Ibid., 1968, No. 33
- 30 -- Ibid., 1968, No. 34
- 31 - Ibid., 1968, No. 35
- 32 - Professor Zdanov, 1968, The first Quarterly Report for 1968 of the Regional Influenza Centre in the USSR, Academy of Medical Sciences.
- 33 - WHO Virus Unit, Geneva, 1963 (16 August), Report to all Influenza Centres.
- 34 -- WHO Weekly Epidemiological Record, 1968, No. 36
- 35 - Ibid., 1968, No. 37

## TÜRKİYE'DE UZUN KULUÇKA DEVİRLİ VİVAKS ENFEKSİYONLARI

Dr. Celâl GÖKBERK

Adana Sitma Enstitüsü Müdürü

Enfeksiyon hastalıklarının savaş veya eradikasyonunda göz önünde bulundurulması gerekli önemli bir problem de kuluçka devridir. Enfeksiyonun yayılması, vektörlere ajan patojenin geçmesinin muhtemel zamanını bilerek çalışma daha çok başarı sağlar.

Malaryada kuluçka devri sporozoit'in vücuda girişinden ilk klinik nöbet gelinceye kadar geçen müddettir. Prepatent periyod da önemli olup, parazitin vücuda girişinden rutin muayene ile kanda görülmesine kadar geçen müddettir. Bu, kuluçka devrinden bir iki gün kısa ise de İngiltere'de kullanılan bir *P. vivax* suşunda kanda rutin muayene ile parazit görülmeden hastaya nöbet geldiği tesbit edilmiştir (Shute).

Plâzmodiumlar kan nakli ile intikal ettirilirse kuluçka devri kısa olur. Örneğin: 66 *P. vivax* vakasında uygun kan gruplu hastalarda kuluçka devri 2,1 gün, 55 uygun olmayan kanda 4,8 gün bulunmuştur. Şüphe yok ki: verilen parazit miktarı ne kadar fazla olursa kuluçka devri o kadar kısa olur. Oysa: 3 kişiye 45-80 ağır enfekte anofelle yapılan *P. vivax* intikalinde kuluçka devri 9, 11, 12 gün, 139 kişiye 10 ağır enfekte anofelle yapılan intikalde kuluçka devri ortalama 13,6 gün bulunmuştur. (Whorton et al 1947).

Kuluçka devri asıl, suştan suşa değişmektedir. Madagaskar, McCoy suşlarında tabii intikalle kuluçka devri 13,6 gün, buna karşılık 428 tabii intikalde 9 ayrı suşta ortalama 13,4 gün, St. Elizabeth suşunda 16,5 gün bulunmuştur. Bu örneklerle vivaks enfeksiyonlarında kuluçka devri 8-27 gün arasında değişmekte ve ortalama 14 gün kabul olunmaktadır (Boyd 1949).



Normal suşlar yanında birde uzamış kuluçka devirli vakalara ait neşriyat vardır. Gerçekten karaciğerde parazitin pre-eritrositik şizogonisi belli zamanda meydana gelmekle beraber buradan parazitin kana geçiş çöğalmasına karşı uzviyetin tolerans ya da rezistansı dolayısıyla kuluçka devri uzamaktadır. Yalnız Sıtma ilâçları ile korunmanın kesilmesinden bir müddet sonra gelen sıtma nöbetleri uzamış kuluçka devri olarak kabul edilmez.

Kuluçka devri üzerine James et al, ve Boyd uzun incelemeler yapmışlardır. Bazı müellifler fazla miktarda sporozoit vücuda girerse uzun kuluçka devri olacağına inanırlar. Gerçekten uzun kuluçka devri gösteren bir suşa şahıs ağır enfekte edilirse kuluçka devri kısa olabilmektedir. Nitekim Hollanda'da hem kısa kuluçka devirli, hem de uzun kuluçka devirli vakalar görülmüştür. Burada ortalama kuluçka devri 21 gün bulunmuşsa da (Kortweg 1933) sonbahardaki intikalden sonra ilkbaharda nöbetlerin 8 - 9 ay sonra meydana gelmesiyle uzamış kuluçka devirli vakaların mevcudiyeti anlaşılmıştır (De Buck 1936).

İkinci Dünya harbi ve sonraki harplerde sıtmalı yerlerde kalan şahısların sıtmasız olan memleketlerine döndüklerinde, hiç sıtma ilâcı almadıkları halde uzamış kuluçka devirli sıtma vakaları bariz şekilde gösterilmiştir. Eddelman (1951), Hernberg ve Tuomela (1948) Hanns ve Mugler (1947) Hall ve Loomis (1952) gibi müellifler tesbit ettikleri yüzlerce vakalarla özellikle Kore ve Yeni Gine ve daha çok Rusya'da kalmış askerlerde görülen *P. vivax* suşlarında kuluçka devrinin 3 aydan başlayarak bir seneyi geçtiğini bildirmişlerdir.

Shute bir Romanya suşunda kuluçka devrini 286 gün bulmuştur.

Gerçekten asıl uzun kuluçka devirli vakalar üzerine Rusya'da çok neşriyat yapılmıştır. Rusya güneyinden 560 vivaks enfeksiyonunun incelenmesinde kuluçka devrinin, mevsim ve sporozoit dozuna bakmadan, 7 - 23 gün olduğu görülmüş ve bu suşa *P. vivax vivax* denmiştir. Buna karşılık Baltık, Moskova çevresi ve Sibirya'dan 120 vivaks enfeksiyonu incelenmesinde kuluçka devri 252 - 381 gün bulunmuş ve bu suşa da *P. vivax hibernas* denmiştir. Bu son vakaların 85 inin yeniden intikalinde 55 vakada ortalama kuluçka devri 314 gün bulunmuştur. (Nicolaiev 1949). Ayrıca Rusya kuzeyinden incelenen müteaddit vakalarda kuluçka devri 8 - 13 ay arasında değişmiştir (Sergiev ve Yekusheva 1956).

Rusya'da Tiburskaya çeşitli kuluçka devirli *P. vivax* suşlarını ayırmışsa da bilâhare arkadaşlarıyla birlikte *P. vivax* suşlarının :

1. Kısa kuluçka devirli 3 suşta kuluçka devrinin 11-25 gün,
2. Uzun kuluçka devirli 3 suşta kuluçka devrinin 195-430 gün,
3. Hem uzun, hem kısa kuluçka devri gösteren, fakat kısa kuluçka devrinin hakim olduğu 2 suşta kısa kuluçka devrinin 9-24, uzun kuluçka devrinin 216-355 gün,
4. Hem uzun, hem kısa kuluçka devri gösteren, fakat uzun kuluçka devrinin hakim olduğu 2 suşta kısa kuluçka devrinin 17-37 ve uzun kuluçka devrinin 274-403 gün bulunduğunu ve böylece 4 özellik gösterdiğini bildirmişlerdir (Tiburskaya et al 1967).

Dünya üzerinde halen seçilmiş 10 *P. vivax* suşu vardır. Bunlarda çeşitli karakterler göre çarpılmaktadır. Bazan da bir memlekette bulunan *P. vivax* her zaman aynı özelliği göstermektedir. Örneğin; İtalya'da *P. vivax* değişik suşu bulunmamıştır (Salustri 1935).

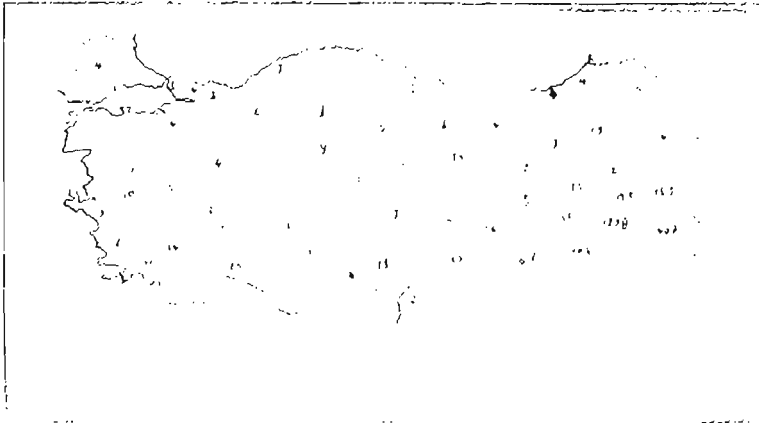
### **TÜRKİYE'DE UZUN KULUÇKA DEVİRLİ VAKALAR**

1962 senesi sonbaharında **A. sacharovi**'nin DDT'ye rezistansının artması ve oldukça geniş bir intikale sebep olması üzerine pek çoğu İslâhiye'de olmak üzere Maraş grup bölgelerinde 147 vivaks enfeksiyonu tesbit olunmuştur. Müteakip sene ensektisit değiştirilerek dieldrin püskürtülmüş ve kesin sonuç beklenmişse de 1963 senesinde de 300 vivaks vakası (1964 de 3 vaka) bulunmuştur. Aynı şekilde Rize'de Ardanoç ve Şavşat Şubelerindeki epidemide 1961 yaz ve sonbaharında 305 vaka varken 1962 de ilk defa DDT püskürtmesinden sonra ilkbahar ve yaz aylarında 332 vaka görülmüş ve 1963 senesinde 11 vakaya rastlanmıştır.

Macdonald ve Göcke (1964) *P. falciparum* alanlarında ensektisit püskürtmesinden 6 ay sonra orijinal parazit endeksinin % 40 a, bir sene sonra % 22 ye ve 2 sene sonra % 3 e düşmesini beklemektedir. Bizim örneklerde parazit *P. vivax* olup düşme yerine artma görülmüştür. Yapılan incelemelerde bunların bir sıtma intikalinden meydana gelmediği, ancak nüks ve uzun kuluçka devirli vakalar olduğu kanaatine varılmıştır.

Müteakip senelerde sıtma eradikasyonunun gelişmesi ve başarılı bir çalışma sonunda sıtmanın memleketin güney doğusuna sıkıştırılması ve diğer bölgelerde sıtma intikalinin tamamen durması ve sıtma vakalarının görülmeişi ve görülen vakaların güney doğudan gelen emporte sıtma vakaları olduğu yapılan anket epidemiyolojiklerle meydana çıkarılmıştır. Nitekim 1966 senesi sıtma vakaları incelense bütün sene görülen vakaların 3793 olduğu ve vakaların % 32 sinin Siirt, % 23 ünün Mardin, % 14 ünün Diyarbakır ve % 10 unun Hakkâri'de görüldüğü, buna karşılık 58 bölgenin 4 ü istisnasile 54 bölgede 289 emporte vaka görüldüğü, bunların bir kısmının emporte nüks olmasına rağmen 9 vakanın tam anlamile uzun kuluçka devri gösterdiği anlaşılmıştır. Bu 9 vaka hiç bir zaman sıtma ilâcı almamıştır.

1966 senesinin 3793 vakasının 3060 ı yerli, 409 u nüks, 289 u hariçten gelme (emporte) 14 hariçten gelenden türeyen, 2 si sebebiyet verilmiş ve nihayet 21 i incelenmemiş vakalardır (Şekil 1).



### TARTIŞMA :

Tablo 1 de de görüldüğü gibi 9 vakanın hepsi erkektir. 6 sı Mardin, Hakkâri ve Siirtte askerliğini yapıp memleketine dönen erlerdir. 2si orta yaşlı Diyarbakır ve Doğu Ülerinde geçen amelelerdi. Birisi Adana'lı bir çiftçi olup, Mardin'in Silopi kazasında çiftçilik yapmaktadır. Bu vaka 1965 senesinde ilkbaharda sıtma geçirmiş, *P. vivax* tesbit olunarak 3 günde 1500 mgr. Chloroquine ve 14 gün, günde 15

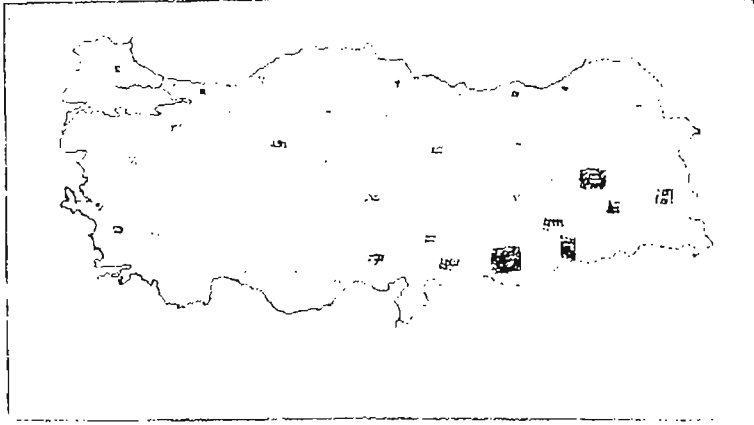
## T A B L O I

Bölgesi	Çinisi	Yaşı	Geldiği enfekte bölge	enfekte bölgeden ayrılış günü	Hasta olduğu gün	En az kuluçka devri	Kanı müsbet bulunmuş gün
Samsun - Bafra	Erkek	22	Sürt	1.12.1965	11.7.1966	223	14.7.1966
Samsun - Havza	Erkek	22	Hakkâri	5. 4.1966	9.7.1966	94	12.7.1966
Kayseri - Merkez	Erkek	22	Mardin	28.11.1965	6.6.1966	191	16.6.1966
Gaziantep - Merkez	Erkek	48	Diyarbakır	25. 7.1965	17.4.1966	260	21.5.1966
Trabzon - Vakfikebir	Erkek	22	Hakkâri	16. 3.1966	18.5.1966	58	19.5.1966
Adana - Merkez	Erkek	32	Diyarbakır (Sürt ve Hakkâri)	Soubahar - 1965	6.5.1966	6 ay	9.5.1966
Adana - Merkez	Erkek	50	Mardin	15.10.1965 (21. 2.1965)	26.3.1966	162 (33)	28.3.1966
Çorum - Sungurlu	Erkek	23	Hakkâri	23.11.1965	9.6.1966	199	18.6.1966
Balıkesir - Dursunbey	Erkek	22	Hakkâri	4. 3.1966	15.7.1966	133	6.8.1966

mgr. Primaquine ile radikal tedaviye tâbi tutulmuştur. Ağustos ve Eylül aylarında iş icabı kısa müddet için yine Silopi'ye gitmiştir. 21 Şubat 1966 da yeniden Silopi'ye gidip Adana'ya dönen hastaya 26 Mart 1966 da sıtma nöbeti gelerek *P. vivax* tesbit edilmiştir. Vakada çok az ihtimalle radikal tedavi nüksü düşünülebilir. Fakat Silopi'de sıtma intikali devam ettiğinden enfeksiyonu yeniden alması çok ihtimal dahilindedir. Enfeksiyonu Ağustos ya da Eylül'de alabilir (kuluçka devri 7-8 ay) hattâ Silopi hayli sıcak bir şube olduğundan bir kış intikali bile düşünülebilir (35 gün). Bu vakanın istisnasile 8 vakada kuluçka devrini kesin olarak bilmek çok müşküldür. Ancak enfekte bölgeden ayrılış tarihile, hasta olduğu gün tesbit olunmuştur. Bunlar 58 gün ile 266 gün arasında değişmektedir. Eğer enfekte bölgeden ayrılış günü değil de intikal mevsiminin sonu göz önüne alırsa kuluçka devri 6-13 ay arasında değişir. Buldukları sıtma intikal sahasında ve döndükleri memleketlerinde sıtma nöbetleri gelinceye kadar hiç ateşli ve ateşsiz hasta olmadıklarını kesinlikle belirttiklerinden kuluçka devrinin uzunluğu böylece meydana çıkmaktadır.

Diğer bir vakanın tarihi de enteresandır. Hakkâri'den Balıkesir'e dönen bir er 4 Mart 1966 da terhis olmuş memleketinde 23 Nisan 1966 da ilk kan muayenesi yapılmış ve menfi bulunmuştur. Sürveyans memuru köy ziyaretinde 21 Mayıs 1966 ve 21 Temmuz 1966 da yeniden kan almışsa da yine menfi bulunmuştur. Hasta hastalığının başlangıcını 15 Temmuz diye anlatmıştır. Bu durumda 21 Temmuz'da yapılan kan muayenesinden parazitenin düşük oluşundan parazit görülememiştir. 6 Ağustos muayenesinde nihayet *P. vivax* tesbit olunmuştur.

Güney - Doğu Anadolu'dan terhis, hava değişimini izin, hattâ kaçak gelen erlerle, amelelerin bölgelerde sıkı kontrolü yapılmaktadır. 1966 nın 259 emporte vakası (şekil 2) bir çok bölgelerde püskürtme olmamasına rağmen, bir intikale meydan vermeden bulunmuş ve tedavi edilmiştir. Bir kısmı bölge başkanları Güney - Doğu'dan gelmiş mahdut sayıda erler veya ameleler varsa bunlarda enfeksiyonun gelişmesini beklemeden hepsini radikal tedaviye tâbi tutarak meydana gelecek bir potansiyel ya da aktif sıtma mihrakını önlemeyi düşünmüşler ve uygulamışlardır. Bu durum olmasa idi 1966 senesinde belki daha fazla uzanmış kuluçka devirli vakalar bulabilecektik.



Emporte vakalar sıtması eradika edilmiş bir bölgeye ya dış memleketlerden ya aynı memleketin hücum dönemi bölgelerinden ya da konsolidasyon dönemindeki intikal mihraklarından gelirse de bizim 9 vakanın hepsi hücum dönemindeki Güney - Doğunun illerinden yani, Hakkâri, Siirt, Mardin ve Diyarbakır'dan gelmiştir. Bu 9 vakanın döndüğü kendi memleketi olan bölgeleri şubelerinde sıtma intikali son 3 senede durdurulmuş ve son üç senede hiç bir yerli vaka görülmemiştir.

Rus ilim adamlarının *P. vivax* vakalarının kuluçka devri zamanına göre sınıflamasında bu vakaların üçüncü kategoride olduğu, yani genellikle kısa kuluçka devrinin hakim olduğu, fakat uzun kuluçka devri yapabileceği de söylenebilir.

### SONUÇ :

Sıtma eradikasyonunda konsolidasyon dönemi çalışmalarile Plâzmodium portörlerinin araştırılıp tedavileri yapılır. Ensektisit püskürtmesi durdurulduğu için vektör anofeller süratle çoğalır. Yeniden bir intikale meydan vermemek için hücum dönemi bölgelerinden ya da sıtmalı bilinen dış memleketlerden veya diğer intikal mihraklarından gelen şahısların yakından takibi ile bulunmaları gerekir. Bu yönden kuluçka devri göz önüne alınarak paraziteminin patent döneminde hastanın bulunması ve intikale meydan vermeden tedavisi çok önem taşır. Nadir de olsa uzun kuluçka devirli sıtma vakaları daima hatırdâ tutulmalıdır.

## **ÖZET :**

Sıtması eradike edilmiş bölgelere gelen 289 emporte sıtma vakasından 9 u uzamış kuluçka devirli vivaks sıtması olarak tesbit olunmuştur. Vakalar Güney - Doğu Anadolu'daki sıtma intikal mikraklarından gelmiştir. Sürveyans faaliyetleri sırasında bu gibi vakaların sıtma intikaline meydan vermeden araştırılarak tedavisi gerekir.

## **PROTRACTED INCUBATION PERIOD IN VIVAX INFECTION IN TURKEY**

**Dr. Celal GÖKBERK**

### **SUMMARY**

9 imported malaria cases with protracted incubation period in vivax malaria are discussed. In Turkey 289 imported vivax malaria cases out of a total amount of 3793 malaria cases have been discovered through the surveillance activities of the malaria eradication organization during 1966. Despite malaria eradication activities transmission of malaria has never been stopped in the south east of Turkey where 3434 malaria cases, mostly indigenous, have been found. In the other parts of Turkey malaria cases were mostly imported cases coming from abroad or from the transmission foci of the attack phase area or from foci in the consolidation phase area.

9 imported malaria cases ( *P. vivax* ) in the zones where malaria has already been eradicated have been imported from south eastern Turkey, namely the Diyarbakır, Mardin, Siirt and Hakkâri zones. Protracted incubation period of the cases were approximately 6-13 months. These cases have never used antimalarial drugs and never shown any signs and symptoms of malaria during the long incubation period. It was impossible to decide the length of the incubation period correctly and the end of transmission season may well coincide with the beginning of the incubation period.

In conclusion, surveillance in malaria eradication must look for imported cases with long as well as short incubation periods amongst people coming from the transmission area of the country or from abroad in order to avoid the reintroduction of malaria.

## LITERATUR

1. Boyd M.F., 1949, Malariaology - Philadelphia and London
2. Eddelman E.E.Jr., 1951, U.S.Air For. Med. J. 2 - 1963 (Tropical Diseases Bulletin 49-229)
3. Garnham P.C.C., 1966, Malaria Parasites and other Haemosporidia - Oxford
4. Hall W.H. and Loomis G.W., 1952, New Eng. Med. J. 246 (TDB 49-838)
5. Hanns A. and Mugler A., 1947, Bul. M. Soc. Med. H. de Paris 34/35 (TDB 46-113)
6. Hanns A. and Mugler A. 1948, Bull. M. Soc. Med. H.de Paris 24/25-818 (TDB 46-113)
7. Hernberg C.A. and Tuomela A., 1948, Acta Med. Scand. 130-534 (TDB 46-205)
8. Macdonald G. and Göckel G.W., 1964, Bull W.H.O. 31-365
9. Pampana E., 1963, A. Textbook of Malaria Eradication - London
10. Tiburskaya N.A., 1962, Med. Paras. Par. Dis. 31-643 (TDB 60-303)
11. Tiburskaya N.A., et al 1967, WHO/Mal/604
12. Whorton C.M., et al, 1947, J. Inf. Dis. 80-223 (TDB 45-139)



**TRYPANOSOMA EQUIPERDUM İNFEKSİYONUNA KARŞI  
KAPLUMBAĞALARIN DİRENCİ  
VE  
PARAZİTİN BAZI BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

**Prof. Dr. Ahmet MERDİVENCI**

İ.U. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji, Tropikal Hastalıklar ve  
Parazitoloji Kürsüsü, İstanbul

Parazitler biyolojik uygunluklarında sıkı veya gevşek konak özelleşmesi gösterirler. Bu özelleşme sürekli olarak dış ortamın etkisi altında bulunmakla beraber temelden konağın doğal dayanıklılığı ile sıkı sıkıya ilgilidir. Fakat aspesifik (tabii alıcı olmayan) konağın bu doğal direnci suni olarak kırılabilmekte veya düşürülebilmektedir. Bundan faydalanılarak bu aspesifik konaklar, bunlara özelleşmiş olmayan bazı parazitlerle kısmen veya kısa süreli buluşturılabilirler gösterilmiştir (7, 2, 3, 1, 4).

Bu araştırmalarda soğuk kanlı hayvanlardan kara kaplumbağalarını *Rickettsia burneti* (1), *Trichinella spiralis* (7, 2, 3) ve *Toxocara canis* (4) ile infeksiyon deneyleri yapılmış ve bu hastalık etkenleriyle belirli şartlarda bu hayvanlar infekte edilebilmiştir. Bu çalışmamızda kara kaplumbağalarını *Equidae*'ler için çok patojen olan *Trypanosoma equiperdum* Doflein, 1901 ile sub kutan, intra venöz ve intra kardial yoldan infeksiyon deneyleri yapılmıştır. Aynı zamanda at frengisi (durin), üzerinde çalışmalara ışık tutabilir düşüncesiyle *Trypanosoma equiperdum*'un bazı biyolojik özellikleri üzerinde de durulmuş ve çok ilginç bilgiler elde edilmiştir.

**MATERYAL VE METOD**

Bu araştırmalarda 8 tane erişkin kaplumbağa (*Testudo graeca* L.) kullanıldı. Bunlardan birinci gruba giren 4 tanesi 11.7.1966 gü-

nü, ikinci gruba giren 4 tanesi ise 31.5.1967 günü lâboratuvara getirildi.

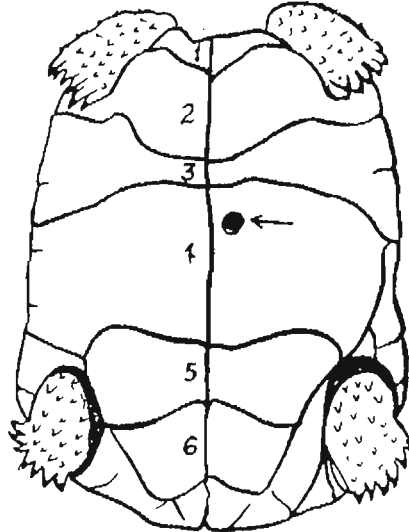
Hayvanlara temiz içme suyu, besin olarak taze marul ve kıvırcık salata verildi.

Birinci gruba giren kaplumbağalardan iki tanesine deri altına (sub kutan), diğer ikisine ise damar içine (i.v.) olarak bol miktarda canlı **Trypanosoma equiperdum**'lu keme kanından steril fizyolojik (0,85 ‰) tuzlu su ile yarıyarıya sulandırılarak 1 - er ml. şırınga edildi.

Her bir alt gruptan birer tanesi 37°C ye ayarlanmış etiüve, diğer birer tanesi ise 24° - 26°C lâboratuvar ısısında cam terrariuma alındı.

İkinci gruba giren kaplumbağalardan bir tanesine deri altına (sub kutan), bir tanesine damar için (i.v.) ve geri kalan iki tanesine de kalb içine (intra kardial) olarak bol miktarda canlı **Trypanosoma equiperdum**'lu keme kanından yine steril fizyolojik (0,85 ‰) tuzlu su ile yarı yarıya sulandırılarak 1 - er ml. zerk edildi.

Bu kaplumbağaların hepsi 37°C ye ayarlanmış etiüve alındı.



Şekil-1. Kalb ponsiyonu için kabuğun delineceği yer, Orig.

Intra kardial injeksiyonlar için kaplumbağa kalbinin topografik durumu önceden bir hayvan açılmak suretiyle tesbit edildi. Kalp ponsiyonu için kabuğun delineceği yer Şekil 1 - de gösterilmiştir.

Sıcak kanlı hayvanlardan infekte edilen beyaz keme, beyaz fındık faresi, fare, kobay ve tavşanların çevre kanında *Trypanosoma equiperdum*'un görüldüğü günler olan 5 - 30 ncu günleri dikkate alarak belirli aralarla kaplumbağaların çevre kanı tripanozoma bakımından incelendi.

Kaplumbağaların injeksiyonlarından önce lökosit formüllerinin çıkarılması düşünüldü. Fakat bu soğuk kanlı hayvanların lökosit formülleri üzerine literatür bilgi bulunamadı. Bundan ötürü her hangi bir yanlışlık yapmamak için formül lökosit çıkarma yönüne gidilmedi.

## DENEYLERİN SONUÇLARI

Birinci deney grubuna giren 4 kaplumbağadan iki tanesine deri altı ve iki tanesine de damar yolu ile *Trypanosoma equiperdum*'lu keme kanı injekte edildikten sonra her bir alt gruptan birer tanesi 37° etüve, diğerleri de 24° - 26°C lâboratuvar ısısında cam terrariuma alındı.

Hayvanların üzerinde fazla sayıda *Hyalomma aegyptium* Linnaeus, 1758 kenesi vardı.

Sıcak kanlı deney hayvanlarından fare, keme, kobay ve tavşanda inokülasyondan sonra çevre kanında *Trypanosoma equiperdum*'un belirme ve bulunma süresi dikkate alınarak 5 - inci günden sonra 30 - uncu güne dek belirli aralarla kaplumbağalardan kan alındı.

Lâm - lâmel arasında yapılan taze kan preparasyonlarından hiç birinde, sıcak kanlı deney hayvanlarında görüldüğü gibi canlı ve hareketli *Trypanosoma equiperdum* görülemedi. Ayrıca kan yaymaları da yapıldı ve Giemsa boyası ile boyandıktan sonra kuru ve immersiyon objektifleriyle incelendi. Fakat bunlarda da tripanozomalar bulunamadı. Çevre kanında belki de çok az sayıda tripanozomlar bulunabilir düşüncesiyle bu hayvanlardan birer milimetre kan alarak ikişer fare, keme ve kobaya zerk edildi. İnfekte edilme halinde bu parazite fazla duyarlı olan fare ve kemeler 8 - 15 günden fazla yaşamadıkları görüldüğü halde, öliim vukua gelmedi. Bu injeksiyonlar

dan sonra 5-30 uncu günlerde belirli aralarla taze preparasyonlar yaparak tripanozoma arandı. Fakat hayvanların hiç birinin kanında parazite rastlanmadı. Bu hayvanların hiç biri ölmedi.

Bundan başka etüvde ve terrariumda tutulan kaplumbağalar üzerindeki *Hyalomma aegyptium* kenelerinin fazla kan emmiş olan dişileri toplandı. Steril pastör pipeti ile bunlardan kan alındı. Fizyolojik tuzlu su ile sulandırıldı. Lâm - lâmel arasında taze preparasyon yapıldı. Mikroskopik muayenede canlı ve hareketli kamçılı protozoonlar görüldü. Bunların tripanozoma olup olmadıklarını anlamak için yapı özelliklerinin incelenmesi gerektiği kanısına varıldı. Aynı kandan yayma preparasyonlar yapıldı ve Giemsa boyası ile boyandı. İmmersiyon objektifi ile 1350 (ok. 15 x obj. 90) defa büyütülerek incelenen bu kamçılıları leishmanyaya benzer (*Leishmanoid*) ve kritidia (*Crithidia*) şekilleri bulundu. Tripanozomaya benzer (*Trypanosomoid*) veya tripanozoma şekilleri görülemedi. Bu protozoonların yapı özellikleri incelendi ve hepsinin *Crithidia hyalommae* O'Farrell, 1913 kamçılısı (5, 6, 8) oldukları sonucuna varıldı.

Bu kamçılıyı kaplumbağa kenesinin barsağında mı, yoksa vücut boşluğunda mı yerleştiği araştırıldı. Yine pastör pipetiyle ayrı ayrı alınan bağırsak multiteviyatından ve vücut boşluğu sıvısından yapılan preparasyonlardan bu kamçılıın *Hyalomma aegyptium*'un vücut boşluğunda yerleştiği tesbit edildi. Bu durum bu protozoonun kaplumbağaların kanına geçemeyeceği fikrini vermektedir.

Yaptığımız bu araştırmada birinci grup deney sonuçlarına göre, atların durin etkeni olan *Trypanosoma equiperdum* soğuk kanlı hayvanlardan kaplumbağalarda sub kutan ve intra venöz inokülasyonlardan sonra gerek dış ortam sıcaklığında (24° - 26°C de) ve gerekse 37°C etüvde bu hayvanlarda yerleşme veya gelişme (çoğalma) göstermediği düşünülmesini uyandırmaktadır.

İkinci grup deneylerde de dört tane kaplumbağa kullanıldı. Bunlardan birer tanesine deri altına ve damar içine, diğer ikisine ise kalb içine bol miktarda canlı *Trypanosoma equiperdum*'lu keme kanı yarı yarıya steril fizyolojik (0.85 %) tuzlu su ile sulandırılarak 1-er ml. şırınga edildi. Kaplumbağaların hepsi, sıcak kanlı hayvanların iç beden ısısı olan 37°C ye ayarlanmış etüve konuldu.

Yine sıcak kanlı deney hayvanlarından fare, keme ve kobayda inokülasyondan sonra çevre kanında *Trypanosoma equiperdum*'un

belirme ve bulunma süresi dikkate alındı. Böylece, inoküle edilen kaplumbağalardan 5 - inci gündən sonra 30 - uncu güne dek belirli aralarla kan alındı.

Lâm - lâmel arasında hazırlanan taze kan preparasyonlarından hiç birinde, sıcak kanlı deney hayvanlarında bulunduğu gibi canlı ve hareketli **Trypanosoma equiperdum** görülemedi. Aynı zamanda yayma kan preparasyonları da yapıldı ve Giemsa boyası ile boyandı. Bu preparasyonlarda da tripanozomlar bulunamadı. Ayrıca inoküle edilmiş kaplumbağalardan birer milimetre kan alarak ikişer fare, keme ve kobaya zerk edildi. İnjesiyonlardan sonra 6 - 30 uncu günlerde belirli aralarla kan muayeneleri yapıldı. Fakat **Trypanosoma equiperdum**'un alıcısı olan bu sıcak kanlı deney hayvanlarından hiç birinin periferik kanında tripanozomlar bulunamadı. Bu hayvanlarda ölüm de vukua gelmedi.

Ufak çapta yapılmış olan bu ilk araştırmada elde edilen sonuçlar göstermektedir ki, **Trypanosoma equiperdum** sıcak kanlı hayvanlarda konak labilitesi göstermesine karşılık, soğuk kanlı hayvanlardan kaplumbağaların vücut ısısı 37°C ye yükseltmekle bu omurgalıda tutunma ve yerleşme gösterememektedir. Kaplumbağada tripanozomların yaşanması için gerekli olan sıcak kanlı hayvan vücut ısısı seviyesini yükseltmekle direnç dengesi bozulmamaktadır. Bu durum kaplumbağa kanında başka biyolojik özelliklerin de rolü olduğu fikrini vermektedir. Çünkü kaplumbağa kanına veya serumuna in vitro katılan **Trypanosoma equiperdum**'lar sıcak kanlı hayvan kanına veya serumuna yatırılanlardan daha kısa bir süre içinde telef olmaktadır. Aynı zamanda kaplumbağa kanı veya serumuna yatırılanlarda kısmi bir kümelenme de dikkati çekmektedir.

Böylece, **Trypanosoma equiperdum** protozoonu infeksiyonuna karşı soğuk kanlı hayvanlardan kaplumbağanın doğal direncinin vücut ısısının sıcak kanlı hayvanların vücut ısısı seviyesi olan 37°C ye yükseltilmesiyle kırlamadığı ve kaplumbağa kanındaki bilinmiyen diğer direnç faktörlerinin daha büyük rolü olduğu fikrine varılmıştır.

Doğal (tabii) direncin geno tiplerle ilgili olduğu ve kalıtım faktörlerini taşıyan kromozomlarla nesillere geçtiği bilinmektedir. Canlılarda doğal (tabii) direncin fiziksel veya kimyasal etkiyle kısmen de olsa kısa bir süre düşürülebilmesi fenotip ile ilgilidir. Bu deneysel olarak da gösterilebilmiştir. Fakat dış etkilerle fenotip yönünden doğal direnç ayrı fertlerde kısa bir süre için düşürülebilmektedir. Bu-

nun için belirli bir etkene karşı belirli direnç faktörlerinin azaltılması gerekmektedir. Doğal direnci kısmen ve kısa bir süre için engelleyebilen dış faktörlerin etkisi kaldırılmakla doğal dayanıklılık yine normal ve sürekli halini alabilmektedir.

Araştırmalarımıza göre *Trypanosoma equiperdum*'un bazı biyolojik özelliklerini aşağıdaki şekilde özetleyebiliriz :

*Trypanosoma equiperdum* tipik bir hücre dışı kan parazitidir. Vücudu ince iğ biçiminde uzamış ve geniş kıvrımlıdır. Arka ucu yuvarlağımsı küt, ön ucu ince ve sivridir. Boyu 22,2 - 28,2 mikron, eni 1,4 - 2,12 mikrondur. Boyanmamış kan damlasında protoplazma yeşilimsi renktedir. İçinde parlak tanecikler görülür. Çekirdeği yuvarlağımsı oval olup arka ucun 5,6 - 8,8 mikron önünde yer alır. Blefaroplast nokta gibi veya biraz uzamış olup arka ucuna çok yakındır. Rizoplast kısadır. Dalgalanan zar geniş kıvrımlıdır. Kamçı (flagellum) ince, uzun ve az belirlidir. Blefaroplasttan başlar ve vücut boyunca dalgalı zarın kenarında ilerliyerek ön ucunda serbest kamçı şeklinde sonlanır. Hücre çeperi ince ve elâstiklidir.

Romanowsky boyama metodları ile boyanınca protoplazma ve dalgalı zar açık mavimsi renkte, çekirdek ve kamçı ise kırmızamsı - mor renkte boyanırlar.

Normal kanda statik hareketleri nispeten canlıdır. İlerleme hareketleri ise nispeten yavaştır. Oda sıcaklığında bırakılan kanda bir kaç saat hareketli olup canlı kalabilmektedir. Fakat ortamda ısı + 4° - 6° - 8°C ye düşünce hareketleri azalır.

Yaptığımız deneylere göre 0°C de, hattâ — 1° derecede ve + 2°C de 24 - 72 saat canlı kalabilmektedir. Bu suşlarla fareler infekte edilebilmektedirler. Fakat tekrar dondurularak eritilme ile *Trypanosoma*'lar da erimekteyirler. Memelilerin normal vücut ısısı olan 37°C nin üstündeki 42° - 45°C de ve daha yüksek derecelerde hızla ölmektedirler. Kanın kurutulma hızına paralel olarak ölürlür.

Çeşme suyu ve imbic suyu *Trypanosoma*'ları hızla öldürmektedir. Fakat hipotonik tuzlu sularda kısa süre (1 - 3 saat kadar) canlı kalabilmektedirler. Hipotonik tuzlu suyun yoğunluğu izotonik (0,85 %) düzeye yaklaştıkça ortamın yoğunluğuna uygun olarak yaşama süresi de uzamaktadır. Hipertonik tuzlu suda yoğunluk arttıkça yaşama süresi kısalmaktadır. Fakat 1,6 % ve bunun üstündeki tuzlu suda hızla ölmektedirler.

Kullanılan dezenfeksiyon eriyikleri, özellikle asit olanlar *Trypanosoma*'ları hızla öldürürler.

Tripanozomlu kan doğrudan doğruya güneş ışınlarına bırakılırsa *Trypanosoma*'lar 15 - 21 dakikada ölmektedirler. Tripanozomlu kan oda sıcaklığında güneş ışınlarından uzak bırakılırsa canlı kalma süresi 120 - 150 dakikaya kadar çıkabilmektedir.

*Trypanosoma equiperdum*'un çoğalması kanda hücre dışında sadece bir şekilde boyluboyunca ikiye ve dörde bölünmektedir. Tavşan, kobay, keme ve fare gibi deney hayvanlarında bu tripanozomun hücre içi *Leishmania*, *Crithidia* veya *Trypanosomoid* şekilleri görülebilmektedir. Diğer patojen tripanozom türleri gibi suni besi yerlerinde de şimdilik üretilmediği için *Leptomonas* şekli bilinmemektedir.

Suni besiyerlerinde üretilmesi üzerinde çalışılmaktadır.

Bugün için canlı olarak değişik sürelerle fare, keme, kobay, tavşan ve genç köpekte yaşatılabilmektedir. Lâboratuvarlarda suş fare, keme ve kobaylarda belirli sürelerle pasajlar yapılarak saklanabilmektedir.

Tripanozomiazdan ölen hayvanın cesetinde tripanozomlar kokuşma durumuna göre bir süre canlı kalabilmektedirler. Kışın soğuk aylarda ölü hayvanın cesetinde 18 - 30 saat kadar canlı kalabildikleri görüldü.

## TARTIŞMA

At frengisi (durin) etkeni olan *Trypanosoma equiperdum* Doflein, 1901 ekidelerden başka sıcak kanlı deney hayvanlarından beyaz fındık faresi, beyaz keme, kobay ve tavşanlarda parenteral inokülasyonlarla yerleşebilmekte ve bunların kanında gelişebilmekte ve çoğalabilmektedir.

Yaptığımız lâboratuvar deneyleri sonucu soğuk kanlı hayvanlardan kaplumbağada (*Tesdudo graeca* L.) larda deri altına, damar içine ve kalp içine yapılan inokülasyonlardan sonra gerek dış ortam sıcaklığında (26°C) ve gerekse sıcak kanlı hayvanların vücut ısısı olan 37°C sıcaklıkta yerleşme veya gelişme (çoğalma) gösteremediği fikrini uyandırmaktadır.

Bir çok helmint ve protozoon infeksiyonlarında çeşitli yönlerden immuno - biyolojik araştırmalar yapılmış ve yapılmaktadır. Bu araş-

tırmalarda bazı parazitlere karşı canlıların doğal direnci olduğu kesinlikle anlaşılmıştır. Alıcı olmayan kouvaklarda bazı hallerde özellikle helmint infeksiyonlarında allerjik görüntü olarak organizmada yerel veya genel eozinofili belirmektedir. Aynı zamanda alıcı olmayan organizmada az veya çok sellüler ve humoral tepki ile antikor husule gelebilmektedir. Bu tip reaksiyonların kaplumbağalarda da husule gelebildiği helmint infeksiyonları ile yapılan deneylerle gösterilmiştir (2, 3, 4, 7). Bu soğuk kanlı hayvanlar ve bunların keneleri *Rickettsia burneti* ile de bulaştırılabilmektedir (1). Fakat her hangi bir patojen protozoona bu tip çalışmalara parazitoloji literatüründe rastlıyamadık.

## Ö Z E T

Durum etkeni olan *Trypanosoma equiperdum* Doflein, 1901 protozoonuna karşı soğuk kanlı hayvanlardan kaplumbağa (*Testudo graeca* L.) nin direnci araştırıldı

1) *Trypanosoma equiperdum* ile sub kutan ve intra venöz inoküle edilen kaplumbağalarda 26°C oda sıcaklığında bu protozoona karşı sıkı bir doğal direnç olduğu görüldü.

2) *Trypanosoma equiperdum* ile sub kutan, intra venöz ve intrakardial inoküle edilen kaplumbağalarda 37°C (sıcak kanlı hayvanların vücut ısısı seviyesinde) olan sıcaklıkta bu kamçılı protozoona karşı sıkı bir doğal direnç olduğu müşahede edildi.

3) *Trypanosoma equiperdum* ile yapılacak biyo - immunolojik araştırmalarda önemi olabileceği sanılan parazitin bazı biyolojik özellikleri üzerinde duruldu.

### THE RESISTANCE OF TORTOISES, TESTUDO GRAECA L., AGAINST TRYPANOSOMA EQUIPERDUM INFECTION AND SOME BIOLOGICAL CHARACTERS OF THIS PARASITE

Prof. Dr. Ahmet MERDIVENCI

#### (Summary)

The resistance of the tortoise (*Testudo graeca* L.), which is one of the cold - blood animals, against the protozoon of *Trypanosoma equiperdum* Doflein, 1901, which is Durin effective, has been investigated.



1) It has been noticed that there is a close natural resistance of tortoises against this protozoon which are inoculated subcutaneous and intravenous with *Trypanosoma equiperdum* at 26°C. room temperature.

2) It has been observed that again there is a close natural resistance of tortoises against this flagelliferous protozoon which are inoculated subcutaneous, intravenous and intracardial with *Trypanosoma equiperdum* at 37°C. (Warm - blooded animals' temperature).

3) It has been worked out on some of the biological characteristics of these parasites which could be important in bio - immunity researches with *Trypanosoma equiperdum*.

#### LITERATUR

- 1 - - Blanc, G., Ascione, L., Bésiat, P., 1959, Rickettsiémie expérimentale de *Testudo mauritanica* avec *R. burneti* et infection de la tique *Hyalomma aegyptium*. Bull. Soc. Path. Exot., 52, 564-567.
- 2 — Matov, K.P., 1944, Über die Möglichkeit der Entwicklung von *Trichinella spiralis* bei Kaltblütern, Zeitschr. f. Parasitenkunde, 12, 2. 156-176.
- 3 — Matov, K.P., 1953, Zur Frage der Muskeltrichinellose der Kaltblütern, Acta Vet. Hungar., 3. 4. 329-335.
- 4 — Merdivenci, A., Sezen, Y., 1965, The resistance of tortoises, *Testudo graeca* L., against *Toxocara canis*. Türk Hij. Tec. Biyol. Derg., 25, 60-68.
- 5 — Neveu-Lemaire, M., 1943, Traité de Parasitologie Médicale et Vétérinaire. Vigot Frères, Ed., Paris.
- 6 — O'Farrell, W.R., 1913, Hereditary infection, with special reference to its occurrence in *Hyalomma aegyptium* infected with *Crithidia hyalommae*, Ann. Trop. Med. Parasitol., 7, 545.
- 7 — Pavlov, P., 1937, Recherches expérimentales sur la trichinose des volailles et des vertébrés à sang froid. Ann. de Parasitol., 15, 5. 440-447.
- 8 — Reichenow, E., 1952, Lehrbuch der Protozoenkunde (2. Band), Verlag Gustav Fischer, Jena.