

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

**T Ü R K**  
**H İ J Y E N ve D E N E Y S E L**  
**B İ Y O L O J İ D E R G İ S İ**

Cilt : 40 — Sayı : 2  
(1983)

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY  
□  
REVUE TURQUE D'HYGIENE ET DE BIOLOGIE EXPERIMENTALE  
□  
TÜRKISCHE ZEITSCHRIFT FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE  
BIOLOGIE

**T Ü R K H İ J . D E N . B İ Y O L . D E R G .**

Vol : 40 — No. : 2

# T ü r k

## Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi

Sorumlu Yayın Yönetmeni : Prof. Dr. Sedat ARITÜRK

Yayın Kurulu  
(Editorial Board)

Bes. Kim. Uz. Mehmet BOZKUR'İ

Bak. Çiğdem ARTUK

Doç. Dr. Orhan YALÇINDAĞ

Bak. Uğur ÇİTÇİ

Hal. Sağ. Uz. Abdullah İLERİ

ISSUED BY

PUBLIÈ PAR

HERAUSGEBEN VOM

REFİK SAYDAM HIFZISSIHHA ENSTİTÜSÜ (ANKARA)

Senede üç defa çıkar.

The Bulletin is issued three times a year.

Revue paraissent trois fois par an.

Die Zeitschrift erscheint dreimal Jearlich

## SAYIN YAZARLARA : YAYIN KURALLARI

1 — Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, hijyen, epidemiyoloji, kimya, mikrobiyoloji, immünoloji, farmakoloji, entomoloji, parazitoloji, patoloji, fizyopatoloji ve benzeri bilim dalları ile halk sağlığını ilgilendiren çeşitli konular üzerinde yapılmış orijinal laboratuvar çalışmalarını ve bu konularla ilgili görüş ve gözlemleri yayımlar.

Klinik araştırma ve gözlemler derginin çerçevesi dışındadır.

2 — Yukarıdaki bilim dalları ile ilgili toplantıların gündem ve tutanakları tarih, isim ve yer belirlemek koşulu ile özet olarak yayımlanabilir.

3 — Güncel bir konu üzerinde çeşitli görüşleri yansıtan derleme yazılar, kaynak göstermek koşulu ile kabul edilir. Tek makeden yapılmış çeviri yazılar kabul edilmez. Başka yerlerde yayımlanmış yazılar dergiye alınmaz.

4 — Dergiye, yazıların makine ile yazılmış aslı ile okunaklı bir sureti gönderilmelidir. Yazılar beyaz kâğıda ve sahifenin bir yüzüne iki makine satırı açıklık bırakılarak daktilo edilmeli sol tarafta 3, sağ tarafta 2 cm, altta 3 cm. boşluk bırakılmalıdır. Paragraflar arasında üç makina satırı aralık olmalı, satır başları üç harf yeri kadar içerden başlamalıdır. Yazılar temiz bir Türkçe ile yazılmalı, yazı ve gramer hataları bulunmamalı, silintili ve üzerinden düzeltmeli olmamalıdır. Tüm olarak 15 sahifeyi (bir sahife ortalama 200 kelime) geçen yazılar kabul edilmez.

5 — Dergide yayımlanan yazılar için 30 adet ücretsiz ayrı baskı verilir.

6 — Fotoğraflar parlak kontrast kâğıda basılmış ve arkaları numaralanmış olmalıdır. Şekil ve grafikler, siyah çini mürekkebi ile aydınlar kâğıdına veya beyaz kâğıda şablonda çizilmeli ve aynı şekilde numaralanmalıdır. Şekil, grafik ve fotoğraflar «Şekil 1, 2, ...» olarak sıraya konmalı, metin içinde yeri gelince bu sıraya göre belirlenmeli ve her şeklin altında, şekil numarası

ve şekli açıklayan bir yazı bulunmalıdır. Metindeki tablolara da sıra numarası verilmeli ve hepsinin üstünde tabloyu açıklayan kısa bir başlık bulunmalıdır.

7 — Dergiye verilecek orijinal yazılar şu sıra gözönünde tutularak düzenlenmelidir :

Özet (ortalama 120 kelime), Giriş (ortalama bir sayfa), materyal ve metodlar, bulgular, tartışma ve sonuç, yabancı dilde yazılmış bir özet, teşekkür, kaynaklar (ortalama 15 adet).

8 — Yabancı dil olarak, İngilizce, Almanca veya Fransızca'dan birini veya birkaçını seçmekte yazar serbesttir. Bütün makale 15 daktilo sahifesinin içinde kalmak şartı ile, Türkçe metnin tamamı bir yabancı dilde tekrarlanabilir.

9 — Makale başlıkları metne uygun, kısa ve açık ifadeli olmalıdır. Yazarın titri, ismi ve soyadı (soyadı büyük harflerle yazılacak) başlığın alt ve ortasına konur. Çalışmanın yapıldığı yer ismin altında belirlenir. Yazarlar birden fazla ise, isimleri yan yana yazılır. Çalışma yerleri farklı olduğu hallerde birinci sahifenin altında ayrı ayrı gösterilir.

10 — Kaynaklar metnin içinde numaralanmalı ve bu sıra ile yazılmalıdır. Sıralama aşağıda olduğu gibidir :

Flexner, S. Nouguchi, H., Snake venom in relation to haemolysis, bacteriolysis and toxicity. *J. Exper. Med.*, 6 : 277 - 301, 1901.

Metinde konusundan söz edilmeyen yazarlar kaynak bölümüne konulmaz.

11 — Dergide yayımlanması istenen yazılar bir dilekçe ile Enstitü Müdürlüğüne gönderilir.

Enstitü yayım komisyonu gönderilen yazıların yayımlanıp yayımlanmaması konusundaki kararında serbesttir. Yayımlanmayan yazılar geri verilmezler.

Yayım komisyonu şekle ait gerekli değişiklikler yapmaya yetkilidir.

Yazıların fikir ve kapsam sorumluluğu yazara aittir.

**YAYIN KOMİSYONU**

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
1. Atıla DİKMEN., Serpil ÖNDER, Firuz BAYSAL. Geliştirdiğimiz Bir Metoda Göre Hazırlanan Ventrikül Şerit- lerinde Efedrinin Etkisinin İncelenmesi ... ..	135
2. A. Tevfik CENGİZ., Lügen CENGİZ. Anne ve Kordon Serumlarında Anti-Steptolysin «O» (ASO) Antikorları ... ..	152
3. Erdoğan BERKMAN. Yeni Antimikrobik Ajanlar ... ..	164
4. Erdoğan BERKMAN., Nursel KURTER Yeni Ümitler, Yeni Antibiyotikler I: Mezlocillin'le Yapılmış Bir Araştırma ... ..	174
5. Sabahattin PAYZIN. Değişen Çevre ile Gelişen İnsan Patolojisi ve Endüstrileşen Türkiye'deki Çevre Sorunları ... ..	182
6. Pınar BULUT., Fatih TÜRELİ. Hidroklorotiazid-Amilorid. HCl Karışımının Spektrofotometrik Tayini ... ..	208
7. Semra KUŞTİMÜR. Dermatofitlerde Bağışıklık ... ..	214
8. Orhan N. YALÇINDAĞ. Bazik Azot Atomu Taşıyan Bazı Organik İlaçların Mikros- kristalloskopik ve Kimyevi İdentifikasyonları XII ... ..	220

## CONTENTS

	<u>Page</u>
1. Atila DİKMEN, Serpil ÖNDER, Firuz BAYSAL. A Study About Ephedrine on The Ventricular Strips of Prepared According to Our Method. ....	135
2. A. Tefvik CENGİZ, Lügen CENGİZ. Anti-Streptolysin -O- (ASO) Titers in Maternal and Cord Serums. ....	152
3. Erdoğan BERKMAN. New Antimicrobial Agents. ....	164
4. Erdoğan BERKMAN, Nursel KURTER. Mezlocillin Sensitivity of Various Isolated Gram Negative Bacilli. ....	174
5. Sabahattin PAYZIN. Development of Human Pathology with Changes in Environ- ment and Environmental Problems in Turkey, an Industrially Developing Country. ....	182
6. Pınar BULUT, Fatih TÜRELİ. The Spectrophotometric Determination of Hydrochlorothiazide and Amiloride. HCl in Combination ....	206
7. Semra KUŞTİMÜR. Immunology of Dermatophytes. ....	214
8. Orhan N. YALÇINDAĞ. Identification Microcristalloscopique et Chimique de Certains Medicaments Organiques Contenant de L'Atome D'Azote Basique XII. ....	220

**GELİŞTİRDİĞİMİZ BİR METODA GÖRE HAZIRLANAN  
VENTRİKÜL ŞERİTLERİNDE EFEDRİNİN  
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Atıla DİKMEN,      Dr. Serpil ÖNDER,      Prof. Dr. Firuz BAYSAL  
Ç. Ü. Tıp Fakültesi, Farmakoloji Kürsüsü

Bu çalışmada, kaplumbağa ventrikülünden kendi yöntemimize göre hazırladığımız şeritler üzerinde efedrinin etkisi incelendi. Deneyler kış ve ilkbahar aylarında yapıldı. Şeritler elektriksel olarak uyarıldı. Preparat elektriksel uyarıya düzenli ve tekrarlanabilir cevaplar verdi. Dokunun aktivitesi deney süresince oldukça stabil bir seyir gösterdi. Deneylerin büyük kısmında 1-efedrin kullanıldı. Efedrin 2.5, 10 ve 25 mikrogram/ml uygulandı. İlaç pozitif inotrop etki hasil etti. Bunu izleyen efedrin ilâvelerinde taşiflaksi gelişti. Mamafih, bazı preparatlarda ilk ilâveye bile cevap alınamadı. Bazan negatif inotrop etkiler ortaya çıktı. Sonucu etki özellikle ilk ilâvelerden sonra gelişti. 25 mikrogram/ml efedrin konsantrasyonları bazan atipik olarak vasıflandırılan bir etkiye neden oldu. Burada pozitif inotropik tesir vardı, fakat 2 veya 3 uyarıya ancak cevap alınabiliyordu. Sonucu durumda taşiflaksi bazan görülmüdü. Rezerpin muamelesinden sonra efedrin etkisi görülmeye devam etti. Bir gece buzdolabında muhafaza edilen strip ertesi gün çalışmaya ve ilâca cevap vermeye devam etti. Taşiflaksi yeniden görüldü. D1-Efedrin 1-efedrine benzeyen tesirlere neden oldu. Çalışmada 30° C lık ısı uygulanmıştı. Bazı deneylerde 25° C lık ısı da tatbik edildi. Isı değışikliğı efedrinin etkisinde görünüşe göre siyifikan bir fark hasil etmedi. Yıkama dokunun aktivitesini anlamlı bir ölçüde değıştirmedü.

Reptil ventrikülünün sinirsiz olduğı konusunda yaygın bir kanı vardır, zira asetilkolin ve adrenaline nisbeten duyarsız bu-

lanmıştır (2). Atropin muvacehesinde, vagal uyarı veya asetilkolinin aynı türün izole atriyumunda pozitif inotrop etki husule getirdiği kaydedilmiştir (8). Kaplumbağa ventrikül dokusu üzerinde yapılan bir çalışmada (9) ise bu dokunun alfa adrenerjik reseptörleri içermediği farzedilmiştir. Amfibi kalbinin de alfa adrenerjik reseptör ihtiva ettiği hususunda ciddi şüpheler vardır (3). Bu bulgular muvacehesinde karma etkili olduğu kabul edilen (4) efedrinin mulkemel tesirinin kaplumbağa ventrikül dokusu üzerinde incelenmesi bize ilginç göründü. Efedrin klasik taşiflaksi cismidir (6). Çalışmada bu olgunun da değerlendirilmesi düşünüldü.

Daha önce yapılan ön çalışmalarda ventrikül dokusu literatürde tarif edilen bir metoda (7) göre hazırlanmış ve bazı cisimlerin etkisi bu preparat üzerinde incelenmeye çalışılmıştı. Bu preparat spontan aktivite gösterdi ve elektriksel uyarı ile senkron çalışmadı. Van Harn ve arkadaşlarının (9) yaptığı araştırmada ise ventrikül bütünü ile perfüze edilmiş ve elektriksel olarak uyarılmıştı. Yeni bir metod geliştirmek için yapılan girişimimizin amacı bir ventrikülden basit bir yöntemle çok sayıda preparat hazırlama clanağını sağlamak ve dolayısıyla daha ekonomik çalışabilmektir. Dokunun elektriksel uyarı ile senkron çalışması, ilâçlara duyarlı yanıtların alınması ve in vitro koşullarda aktivite azalmadan uzun süre düzenli olarak devam etmesi de preparattan beklenen diğer özelliklerdir.

Yazıda yaptığımız densesel girişimler sonuç ve yorumu ile birlikte sunulmuştur.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Deneylerinizde kırsal kesimden toplanan kara kaplumbağaları kullanıldı. Deneyler kış ve ilkbahar aylarında yapıldı. Hayvanlar uretan (25 % lik solüsyondan 5-7 ml/kg) ile anestezi edildi. Kaplumbağa dış kabuğunun ventral yüzü kesilerek açıldı. Kalp çıkarıldı. Modifiye Ringer, solüsyonu (NaCl 111, KCl 2.70 CaCl, 1.09, NaH<sub>2</sub>PO, 0.70, NaHCO, 2.40 ve Glukoz 11 mM) içerisine alındı. Atriyum dokusu ventrikülden kesilerek ayrıldı. Ventrikül ön ve arka yüze horizontal istikâmette kesiler uygulamak su-



retiyile şeritler haline getirildi. Doku tabandan itibaren apekse kadar kullanıldı. Şeritlerin ortalama uzunluğu 3-4 ve genişliği ise 0.5 cm idi. Preparat modifiye Ringer ihtiva eden tüp içerisine monte edilen 2 platin elektrod arasına yerleştirildi. Elektrodlar pleksiglas içerisine birbirine paralel şekilde karşılıklı gömülmüştü. Elektrodlar arasındaki mesafe 0.25 - 1.0 santimetre idi. Dokuya elektriksel uyarı tatbik edildi. Solüsyon sürekli oksijenlendi. Şerit izotonik yazıcıya bağlandı. Doku üzerine 1 g tansiyon uygulandı. Cevap takriben 7 defa büyütüldü. Deneylerin çoğunda 30° C ılık ısı tatbik edildi. Bazı gruplarda ise 25° C ılık ısı uygulaması yapıldı. Ekiilibriyum için takriben 1.5 saat beklendi. Elektriksel uyarı için rektangular puls veren telebe tipi stimulatör kullanıldı (Palmer ve yerli yapımı). Elektriksel uyarı 9 mV, 1-2 ms ve 0.75-0.90 Hz idi. Deneylerin çoğunda I-efedrin kullanıldı. Bazı deneylerde ise  $\alpha$ -I-efedrin tatbik edildi. Efedrin uygulamaları 45-60 dakika aralıklarla yapıldı. İlaç doku ile 3 dakika temasta bırakıldı. Doku aynı doz efedrin ile 4 defa muamele edildi. İlaç 2.5, 10 ve 25 mikrogramı, ml miktarlarında uygulandı. Efedrin ile muameleden önce şeritin elektriksel uyarı ile çalışması 15-30 dakika kaydedildi. Bazı deney gruplarında hayvanlar deneyden 24, 48 veya 72 saat önce rezepin (5 veya 10 mg/kg) ile muamele edildi. Kayıtlar isli kâğıt üzerinde yapıldı. Çalışmalarda 288 şerit değerlendirildi. İlaça alınan cevaplar kontraktii aktivitede değişikliğin % si olarak değerlendirildi. Ortalamalar ve standart hatalar hesaplandı. Değerlerin mukayesesinde Student t testi uygulandı.

Bazı şeritler 1 ci günü kullanılmıyayı müteakip buzdolabında muhafaza edildi ve ertesi gün aynı koşullarda tekrar denendi. İlginç olarak dokunun elektriksel uyarı ile yeniden düzenli olarak çalıştığı ve ilâca cevap verebildiği gözlemlendi.

## SONUÇLAR :

**Kış aylarında 1 efedrin ile yapılan kontrol çalışmaları.** Bu amaçla yapılan çalışmalarda efedrinin etkisi 2.5, 10 ve 25 mikrogramı, ml dozlar uygulanarak incelendi. Efedrinin ortama ilâvesi dokunun kasılma gücünde artışa neden oldu (Şekil 1). Genellikle ilk ilâve ile alınan cevap bunu izleyen ilâvelerde elde edile-

medi. Cevap gittikçe azaldı (Tablo 1 A). Yani taşıflaksi gelişti; hatla pozitif inotrop etki yerine negatif inotrop etkiler görülebilirdi. Bazı preparatlar ise ilk efedrin uygulamasına bile yanıt vermedi. Üç deney grubunda efedrin uygulamasına yanıt vermeyen preparat sayısı sırası ile 2, 6 ve 3 idi. 25 mikrogram/ml lik doza ait bir başka özellik bazı preparatlarda gözlenen atipik karakterde cevap idi. Kasılma gücünde artış olmakta fakat çoğunlukla 2 bazan da 3 veya 4 elektriksel lembihe bir cevap husule gelmekte idi. Böyle cevapların oluştuğu preparatlarda klasik taşıflaksi fenomeni bazan gözlenemeyenekte idi. Yani 2, 3 veya 4 cü ilaç ilâvelerinde yine atipik karakterde cevap hasıl olabilmekte idi. Bu şekilde atipik cevap 1 preparatta gözlendi. 3 şerit ise 25 mikrogram/ml efedrinin 1 ci ilâvesine kontraktıl aktivitede azalma şeklinde cevap verdi. Sonuncu dozun sonuçları çok değişken olduğu için bütün gruplarda istatistiksel olarak değerlendirilmedi. Burada 13 şerit kullanıldı.

**İlkbahar aylarında 1 efedrin ile yapılan kontrol çalışmaları.** Deneylerde önceden belirtilen efedrin dozları uygulandı. Benzer sonuçlar elde edildi (Tablo 1 B). İlk efedrin ilâvesine alınan cevap bunu izleyen ilâvelerde genellikle elde edilemedi. Cevap gittikçe azaldı. Taşıflaksi durumu ortaya çıktı. Yine bazı preparatlarda ilk efedrin ilâvesine bile yanıt alınamadı. Deney gruplarında ilk efedrin uygulamasına cevap vermeyen preparat sayısı sırası ile 1, 6 ve 2 idi. 25 mikrogram/ml ile 2 şeritte atipik cevap kaydedildi. 1 şerit 25 mikrogram/ml efedrinin ortama ilk ilâve edilmesine kontraktıl aktivitede azalma şeklinde cevap verdi. Burada 5 şerit kullanıldı.

**Kış aylarında önceden rezepin (5 mg/ml) ile muamele edilmiş gruplarda I-efedrin ile yapılan çalışmalar.** Hayvanın 24, 48 ve 72 saat önceden rezepin aldığı muhtelif deney gruplarında yine aynı doz I-efedrin uygulamaları yapıldı. Rezepin muamelesinden sonra ilk efedrin uygulamasının etkisi görülmeye devam etti (Tablo 2). Bunu izleyen diğer efedrin ilâvelerinde cevap ortadan kalktı hatta ilâcın etkisiyle bazı şeritlerde negatif inotrop etki kaydedildi. 24 saat önce rezepin verilen gruplarda ilk cevaba yanıt alınamayan şerit mevcut değildi. 48 saat önce rezepin alan bazı preparatlarda ilk uygulamaya yanıt alınamadı. Böyle şeritlerin sayısı 25 mikrogram/ml in uygulandığı durumda 2 idi. 10 mik-

rogram/ml uygulandığında ise 1 şerit ilk ilâç ilâvesine yanıt vermedi. 72 saat önceden rezerpin alan grupta da ilk ilâç ilâvesine yanıtız kalma durumu gözlemlendi. Böyle şeritlerin sayısı 2.5 ve 10 mikrogram/ml in uygulandığı durumlarda 1 er adet olarak tesbit edildi. 25 mikrogram/ml lik dozun kullanıldığı grupta yine atipik cevaplar oluştu. 24 saat önce rezerpinin uygulandığı deney gruplarında (5 şerit, n = 5) 1 şeritte atipik cevap kaydedildi.

48 saat önce rezerpinin uygulandığı deney grubunda (7 şerit, n = 7) 2 şeritte atipik cevap müşahade edildi. Bir şeritte ilk verilif pozitif inotrop etkiye neden oldu, 3 şeritin ilk cevabı inotropik aktivitede azalma şeklinde idi. 1 şeritte ilk uygulamaya yanıt alınamadı. 72 saat önce rezerpinin uygulandığı deneylerde (6 şerit, n = 6) atipik cevap kaydedilmedi. Bütün deney gruplarında birinci ilâveyi izleyen ilâç verilifleri genellikle negatif inotrop yanıtla neden oldu.

**İlkbahar aylarında önceden rezerpin (10 mg/ml) ile muaniele edilmiş grupta 1-efedrin ile yapılan çalışmalar.** Burada yapılan deneylerde kış aylarındakine benzeyen sonuçlar alındı (Tablo 3). Bazı şeritlerde ilk ilâveye yanıt alınamadı. Böyle şeritlerin sayısı 24 saat önce rezerpin alan ve 2.5 ve 10 mikrogram/ml efedrinin uygulandığı grupta sırasıyla 0 ve 2 idi. 48 saat önce rezerpin alan ve aynı doz efedrin uygulanmasına maruz kalan şeritlerde ise yanıt vermeyenlerin sayısı sırasıyla 1 ve 2 idi. 72 saat önce rezerpin alan grupta ise bahis konusu rakamlar 2 ve 5 olarak bulundu. 25 saat önceden rezerpin alan 25 mikrogram/ml nin uygulandığı grupta (şerit sayısı 6, n = 6) 2 şerit atipik cevap gösterdi. 3 şerit ilk efedrin uygulanmasına cevap vermedi. 48 saat önce rezerpinlenmiş grupta ise (şerit sayısı 6, n = 6) 1 şerit atipik cevap verdi. 1 şeritte ise ilk efedrin uygulaması cevapsız kaldı. 72 saat önceden rezerpin almış grupta (şerit sayısı 5, n = 5) 2 şerit atipik cevap gösterdi. 2 şerit ilk efedrin uygulanmasına yanıt vermedi. Birinci uygulamayı izleyen efedrin ilâveleri genellikle negatif inotrop etki hasil etti.

**Hayvanın kırsal kesimden toplanmasını müteakip birbirini izleyen haftalarda kullanılan hayvanlarda 1-efedrin ile yapılan**

çalışmalar. Deneyler toplamayı izleyen 1, 2, ve 3 cü haftalarda yapıldı. 10 mikrogram/ml I-efedrin kullanıldı.

Efedrine duyarlılık bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 4). Taşiflaksi buradaki gruplarda da gözlemlendi. Keza bazı preparatlarda ilk efedrin uygulamasına cevap alınmadı. Bunların sayısı sırası ile 5, 3, ve 5 idi.

İlkbahar aylarında aynı ventrikül şeridi 1 ve 2 ci günler kullanıldığında dl-efedrin ve l-efedrin ile alınan sonuçlar. Deneylerde dl ve l-efedrin 10 mikrogram/ml dozunda kullanıldı. Birinci gün kullanılan ventrikül şeritlerinde dl ve l-efedrin ile taşiflaksi fenomeni gözlemlendi. Akşam buzdolabında muhafaza edildikten sonra aynı şerit üzerinde 2 ci gün deney tekrarlandı. Eklilibriyum için 1 ci güne nazaran biraz daha uzun süre beklendi. Ortalama ilk efedrin ilâvesi yapıldığı zaman duyarlılığın genellikle geri döndüğü müşahade edildi (Tablo 5). Mamafih taşiflaksi fenomeni 2 ci gün de oluştu. Bazı preparatlarda dl-efedrine 1 ve 2 ci gün ilk zerkle bile cevap oluşmadı. Böyle yanıt vermeyen preparatların sayısı sırası ile 1 ci gün 5 ve 4 ve 2 ci gün ise 2 ve 4 idi.

İlkbahar aylarında değişik ısı dereceleri kullanılmak suretiyle dl ve l-efedrin ile yapılan çalışmalar. Bu deneylerde 25 ve 30° C lik ısı kullanıldı. 10 mikrogram/ml dl ve l-efedrin tatbik edildi. Dl-efedrine karşı taşiflaksi fenomeni uygulanan iki ısıda da oluştu (Tablo 6). Bazı preparatlarda efedrin zerkine yanıt hasıl olmadı. Böyle preparatların sayısı 25 ve 30° C de sırası ile 2 ve 3 idi. l-efedrin aynı şekilde değişik ısı dereceleri tatbik edilerek uygulandı. 10 mikrogram/ml l-efedrin tatbik edildi. Taşiflaksi fenomeni iki ısıda da teşekkül etti (Tablo 6). Bazı preparatlarda ilk efedrin zerkine cevap hasıl olmadı. Böyle preparatların sayısı 25 ve 30° C de sırası ile 2 ve 3 idi.

İlkbahar aylarında ilâçsız yapılan kontrol çalışmaları. Bu deneylerin amacı deney süresince yıkama sonucu kontraktil aktivitede bir değişme olup olmayacağını belirlemek idi. 6 şerit kullanıldı. İlâç uygulaması yerine doku fizyolojik solüsyonla yıkandı. İlk yıkamayı izleyen kontraktil aktivitenin ortalama değeri (mm) ve standart hatası  $27.5 \pm 6.8$  idi. 4 cü yıkamada aynı parametre

24.3 ± 6.0 olarak bulundu. Bu duruma göre kontraktil aktivitede ortalama azalma % 11 idi. Değişme istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $P > 0.70$ ).

## TARTIŞMA :

Çalışmamızda uyguladığımız kesi tekniği ile hazırlanan stripler elektriksel uyarı ile düzenli çalışma göstermiştir. Spontan aktivite pek az preparatta gözlenmiştir. Teknik basittir ve her laboratuvarında uygulanabilir. Bir ventrikülden çok sayıda şerit hazırlayabilme olanağı vardır. Bu nedenle ekonomik bir metodudur. Hanson ve Magill'in (7) önerdiği ventrikül apeksinden arka yüz tabanına kadar giden V şeklindeki kesi tekniğinde ancak mahdut sayıda şerit hazırlama olanağı vardır. Ayrıca bu tekniği uygulayarak hazırladığımız şeritlerde spontan aktivite gözledik. Bu durum preparatın elektriksel uyarı ile senkronize edilmesini güçleştirmekte idi.

Efedrinin kasılma gücünü artırıcı tesiri beklenen bir etkidir. Keza taşıflaksinin oluşması da efedrinin diğer dokular üzerinde sık olarak gözlenen bir özelliğidir. Taşıflaksi mediyatör tüketilmesinden ziyade reseptör afinitesi ve yoğunluğunun ilaç muamelesi dolayısıyla yeniden düzenlenmesi sonucu hasıl olabilir (5).

Bazan gözlenebilen negatif inotrop etki ilginçtir. Mamafih literatürde (1) dual etkili adrenerjik cisimlerin mevcut olduğu kaydedilmiştir. Diğer yandan bazı şeritlerde ilk efedrin uygulamasında bile cevap oluşmamıştır. Bu durum dokunun değişik şartlara bağlı olarak oluşan bireysel duyarlılığı ile ilgili bir özelliği olabilir. 25 mikrogram/ml ile bazı preparatlarda atipik olarak vasıflandırdığımız cevaplar hasıl oldu. Bu durum efedrinin toksik etkisi olarak yorumlanabilir. Yüksek doz bazı şeritlerde dokunun fizyolojik parametrelerini bozmuş olabilir. Mamafih tesir reversibldir. Dokuyu yıkamakla giderilebilmektedir. İlkbahar aylarında birbirine benzer sonuçlar elde edilmiştir. Görünüşteki cevabın özelliklerine bakılarak yapılan yüzeysel değerlendirme mevsimsel faktörün önemli bir etken olmadığı kanısını uyandırmaktadır. Mamafih mevsimsel faktör konusunda kesin kanı ileri sürebilmek için daha ayrıntılı ve temele yönelik araştırmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Önceden rezorpin ile mu-

mele edilen hayvanlardan hazırlanan şeritlerde efedrinin etkisi görülmeğe devam etmiştir. Efedrinin rezepin ön muamelesi ile etkisinin görülmeğe devam etmesi reptil dokusunda da ilâcın karma etkiye sahip olabileceğini telkin eden bir delildir. Kaplumbağanın doğal olmayan koşullarda muhafaza edilmesi görünüşe göre efedrine duyarlılığında anlamlı bir değişme yapmamıştır.

İlginç olarak aynı şerit buzdolabında muhafaza edildikten sonra 2 ci günü kullanıldığında cevap vermeye devam etmektedir. Bu durum dokunun memeli kalp dokusuna göre in vitro koşullara çok daha dayanıklı olduğunu telkin etmektedir. 1 ci günü duyarlılığımı yeniden kazanmaktadır. Bu delil muvacehesinde duyarlılığın veya taşiflaksinin neden olduğu değişikliğin zamanla düzelen bir olay olduğu telkin edilebilir.

Dl ve l-efedrin etki yönünden benzerlik göstermektedir. Bu beklenen sonuçtur. Zira l ve dl efedrin tedavi yönünden benzer değere sahip iki bileşiktir (10).

25 ve 30° C lik ısı uygulaması yapıldığında verilen cevaplar yönünden önemli bir farkın gözlenmemesi bulgusu Adana koşullarında soğutucu uygulamak suretiyle ancak 25-26° C lik bir ısıyı sağlanabildiği yaz koşullarında preparatın verimli çalışabileceğini telkin etmektedir.

Şeritlerin kontraktil aktivitesinin in vitro koşulda beklemekle ve fizyolojik solüsyonda mükerrer yıkama ile anlamlı ölçüde azalması dokunun deney koşullarına dayanıklılığını ortaya koyan bir başka bulgudur.

## **A STUDY ABOUT EPHEDRINE ON THE VENTRICULAR STRIPS OF PREPARED ACCORDING TO OUR METHOD**

**Dr. Atila DİKMEN**

**Dr. Serpil ÖNDER**

**And Prof. Dr. Firuz BAYSAL**

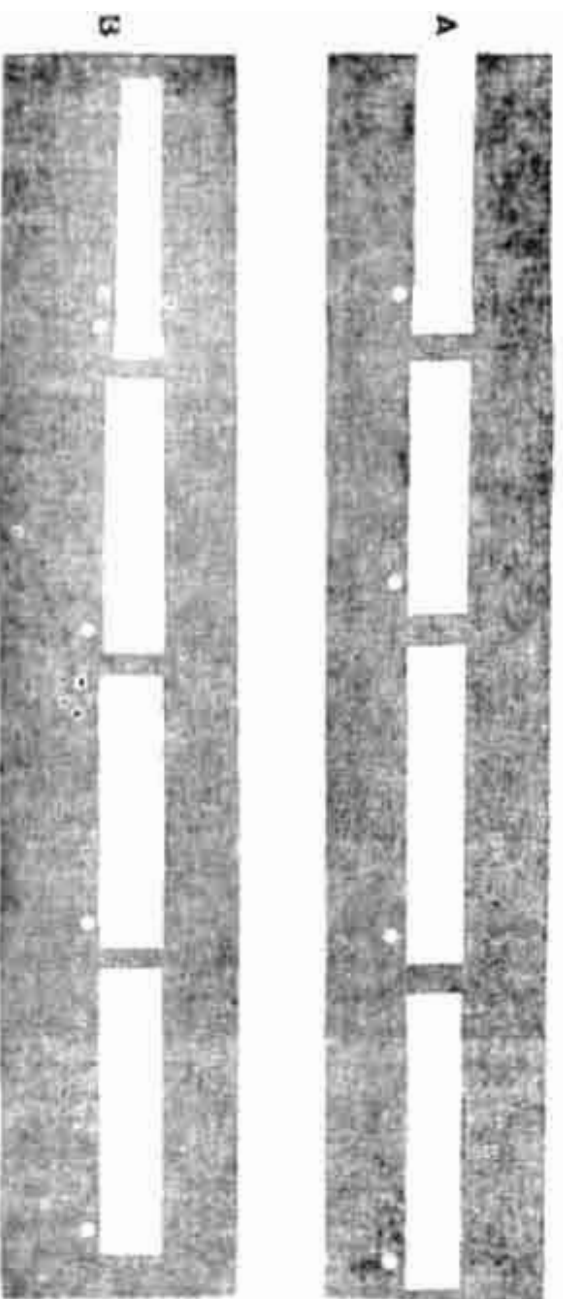
### **SUMMARY**

**Dept. of Pharmacology Faculty of Medicine (Numune Hospital)  
Adana - Turkey**

In this study, strips of turtle ventricle about 3-4 cm long and 0.3 cm wide were prepared by cutting horizontally the muscle.

The strips thus prepared showed no spontaneous activity but were able to be electrically driven. From the base to the apex has been used and in this a lot of strips could be obtained from one ventricle. Bath contained Ringer solution (NaCl 111, KCl 2.7, CaCl<sub>2</sub> 1.00, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.07, NaHCO<sub>3</sub> 2.4 and Glucose 11 mM) and oxygenated. The temperature was maintained at 30° C. In some preparation 25° C was applied. Strip was placed between a pair of electrodes embedded in perspex, connected to a stimulator (Palmer's student type) which will deliver rectangular wave pulses of 1-2 msec duration. The other stimulation condition were 9 mV and 0.75-0.90 Hz. Strips showed regular and consistent responses and isotonic contractions thus obtained were recorded by an isotonic lever which magnified them about 7 times on smoked drum. Tissue was equilibrated for about 1.5 hrs. The number of strips which was evaluated was 288 strips. Experiments were made during the winter and spring months. 2.5, 10 and 25 microgram/ml ephedrine concentrations were used. Each concentration was tried 4 times on the same strip; and a separate strip group was used for each concentration. Ephedrine usually produced positive inotropic effect. However, some strips was unable to respond to the drug. Desensitization was observed after the first addition of drug. Sometimes, the drug slightly reduced the contractile force. The latter concentration (25 microgram/ml) produced unusual responses called atypical (positive inotropic response and the some deprivation of tissue sensitization to electrical stimulation) in a few preparations. Desensitization could not be always observed in this situation. The action of ephedrine continued on strips taken from reserpine (5-10 mg/kg, injected intramuscularly 24 to 72 hrs. before experiment) treated animals. These results suggested that ephedrine had also direct effects on adrenergic receptors.

In spite of storing the strips one night in the refrigerator about at 4° C, they survived next day, and responded again to the drug. However tachyplaxis reappeared. In a separate group of experiment dl-ephedrine was tried. Its effect was found to be similar to that of l-ephedrine. Apparently no significant difference was observed in the responses of preparation both at 25 and 30° C. The washing of preparation through the experiment did not significantly alter the contractile activity.



Şekil 1 - A) 48 saat önce 10 mg/kg rezepin ile (ilkbahar) muamele edilmiş kaplumbagadan hazırlanan ventrikül şeridinde 2.5 mikrogram/ml efedrinin etkisi. 1 - B) Rezepin alınmış (ilkba-har) bir kaplumbagadan hazırlanan ventrikül şeridinde 10 mikrogram/ml efedrinin etkisi.





I - C) Rezerpin almamış (kış) bir hayvandan hazırlanan ventrikül şeridinde 25 mikrogram/ml efedrinin etkisi. Atipik cevap oluştu. Sonuncu durum hariç, ilk ilâveden sonra efedrine cevap ortadan kalkmaktadır (duyarsızlık veya taşiflaksi).

**Tablo I — A. Kış aylarında I efedrin ile yapılan kontrol çalışmalarının sonuçları.**

I efedrin n mikrogram/ml	I ci	II ci	III cü	IV cü uygulama
10	12.5* ± 4.7	0.81 ± 1.8	-0.87 ± 1.3	-1.75 ± 1.3
27	12.7 ± 2.7	-1.9 ± 0.6	-2.8 ± 0.8	-2.5 ± 0.7

**Tablo I — B. İlkbahar aylarında I efedrin ile yapılan kontrol çalışmalarının sonuçları.**

I efedrin n mikrogram/ml	I ci	II ci	III cü	IV cü uygulama
9	6.73* ± 1.27	1.31 ± 0.67	0.19 ± 1.0	-0.32 ± 0.1
15	8.53 ± 0.32	0.75 ± 0.83	0.43 ± 0.54	-1.26 ± 0.71

\* Kontraktıl aktivitede % değişme  
30° C lık ısı uygulandı  
n = Değerlendirilen şerit sayısı.

Tablo 2. Önceden rezerpın (5 mg/kg) ile muamele edilmiş hayvanlardan hazırlanan ventrikül şeritleri üzerinde yapılan efedrin uygulamalarının sonuçları. Deneyler kış aylarında yapıldı.

	n	mikrogram/ml	I cı	II cı	III cü	IV cü uygulama
24 saat	5	2.5	21.1* ± 6.7	-5.25 ± 3.9	-1.2 ± 3.9	-1.25 ± 1.25
önce muamele	6	10	8.7 ± 5	-1.2 ± 1.2	0	-3.6 ± 2
48 saat	8	2.5	0.65 ± 2.5	1.1 ± 0.6	-0.1 ± 0.75	-1.25 ± 0.9
önce muamele	7	10	10.3 ± 4.1	-0.5 ± 0.5	-1.9 ± 1	-2 ± 0.8
72 saat	9	2.5	1.2 ± 3.9	0.8 ± 1.2	-0.8 ± 1.2	-0.5 ± 1.1
önce muamele	7	10	7.2 ± 4	-2.5 ± 1.7	-1.7 ± 1.1	-1.1 ± 1.1

\* Kontraktıl aktivitede % değişme 30°C luk ısı uygulandı n = Değerlendirilen şerit sayısı

Tablo 3. Önceden rezepin ile (10 mg/kg) ile muamele edilmiş hayvanlardan hazırlanan ventrikül şeritleri üzerine yapılan efedrin uygulamarının sonuçları. Deneyler İkbahar aylarında yapıldı.

	n	Mikrogram/ml	I ci	II ci	III cü	IV cü uygulama
24 saat	6	2.5	9.81* ± 1.4	2.13 ± 1.36	-4.76 ± 4.76	-2.3 ± 1.86
önce muamele	6	10	5.00 ± 1.93	-3.08 ± 0.99	-3.71 ± 1.65	0
48 saat	8	2.5	9.78 ± 2.57	-2.48 ± 1.45	-0.51 ± 0.92	0
önce muamele	5	10	4.22 ± 2.06	0	0	1.12 ± 1.12
72 saat	9	2.5	5.43 ± 0.47	0.87 ± 0.63	0.05 ± 0.87	-0.03 ± 0.54
önce muamele	6	10	0.23 ± 0.78	-0.86 ± 1.49	-3.75 ± 1.02	-0.82 ± 0.33

\* Kontraktıl aktivitede % değişme

30°C ılık ısı uygulandı

n = Değerlendirilen şerit sayısı

**Tablo 4. Kırsal kesimden toplamayı müteakip birbirini izleyen haftalarda kullanılan deney hayvanlarından hazırlanan şeritlerde 10 mikrogram/ml I efedrin uygulamasının sonuçları.**

	n	I ci	II ci	III cü	IV cü uygulama
I ci hafta	14	4.01* ± 0.94	-0.12 ± 0.44	-0.14 ± 0.64	-0.49 ± 0.33
II ci hafta	10	1.59 ± 0.68	-1.83 ± 0.74	-1.07 ± 0.57	-0.75 ± 1.73
III cü hafta	8	2.71 ± 2.06	0	-0.81 1.28	0

**Tablo 5. Aynı ventrikül şeridi I ci ve 2 ci gün kullanıldığında di ve I efedrin ile elde edilen sonuçlar.**

	n	I ci	II ci	III cü	IV cü uygulama
di-efedrin	7	1.11* ± 0.23	-0.65 ± 0.45	1.08 ± 1.95	-0.74 ± 0.24
10 mikrogram/ml	6	4.21 ± 1.97	-1.53 ± 0.76	-1.0 ± 0.60	-0.65 ± 0.66
I - efedrin	9	2.33 ± 0.25	-1.03 ± 0.42	-0.53 ± 0.87	-0.52 ± 0.32
10 mikrogram/ml	7	0.98 ± 4.55	-2.28 ± 0.95	-2.07 1.12	-1.43 0.69

30° C ılık ısı uygulandı. Deneyler ilkbahar aylarında yapıldı.

n = Değerlendirilen şerit sayısı

\* Kontraktül aktivitede % değişime

Tablo 6. Değişik ısı dereceleri kullanılmak suretiyle yapılan dl ve l efedrin uygulamalarının sonuçları.

Uygulanan ısı	n	I ci	II ci	III cü	IV cü uygulaca
dl efedrin	5	5.16* ± 2.47	1.16 ± 1.16	-1.16 ± 1.18	-0.82 ± 2.2
10 mikrogram/ml	7	5.17 ± 2.37	-1.21 ± 0.58	-0.65 ± 0.43	-1.0 ± 0.48
l efedrin	4	3.62* ± 2.96	-2.26 ± 1.48	-2.17 ± 1.5	-4.17 ± 1.40
10 mikrogram/ml	15	8.53 ± 2.28	0.73 ± 0.83	-0.43 ± 0.54	-1.26 ± 0.73

\* Kontraktıl aktivitede % değişme

Deneyley ilkbahar aylarında yapıldı

n = Değerlendirilen şerit sayısı.

## K A Y N A K L A R

- 1 -- Ariens, EJ.: Affinity and intrinsic activity. In the theory of competitive inhibition part. 1. Problems and theory., Arch. Int. Pharmacodyn., 99: 32-49, 1954
- 2 -- Burnstock, G.: Evaluation of the autonomic innervation of visceral and cardiovascular systems in vertebrates., Pharmacol. Rev. 21: 247-324, 1969
- 3 -- Benfey, BG: Cardiac alpha adrenoceptors, Can. J. Physiol. Pharmacol. 58: 1145-1157, 1980
- 4 -- Carlsson, A: Pharmacological depletion of catecholamine stores., Pharmacol Rev. 18: 541-549, 1966
- 5 -- De Meyts, P. and Rousseau, GG: Receptors Concepts, A century of evolution., Circ. Res., 1. 48: 1-3-1-9, 1980
- 6 -- Goldstein, A., Aranow, L and Kalman, SM.: Principles of drug action, the basis of pharmacology. Harper Int. Ed. N. Y, 1969 pp. 565-572.
- 7 -- Hanson, As, and Magill, TG.: Effects of epinephrine and 5-hydroxytryptamine on strips of frog and turtle ventricle. Proc. Soc. Exp Biol. Med. 109: 323-333, 1962
- 8 -- In Kim, Y and Chang Shun, P.: Effects of acetylcholine, vagal stimulation and tyramine on the isolated atria of tortoises., J. Pharm. Pharmacol., 17: 356-361, 1965
- 9 -- Van Harn, GL, Emaus, TL and Meestor, WD: Adrenergic receptors in turtle ventricle myocardium, Eur. J. Pharmacol, 24: 145-150, 1973
- 10 -- Weiner, T: Norepinephrine, epinephrine and the sympathomimetic amines. The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ed. by Gilman, AG, Goodman, LS and Gilman A, Macmillan Publ. Co. Inc. N. Y., 1980, pp. 138-178

Teşekkür : 1 ve dl efedrini göndermek nezaketini gösteren Merck firmasına teşekkürlerimizi sunarız.

## ANNE VE KORDON SERUMLARINDA ANTI-STREPTOLYSİN «O» (ASO) ANTİKORLARI

A. Tefvik CENGİZ (\*)

Lügen CENGİZ (\*\*)

### Ö Z E T

Bu çalışmada sağlıklı görünen annelerden, miadında ve normal doğumla dünyaya gelen 100 yenidoğanın kordon serumlarında Anti-Streptolysin «O» (ASO) antikorları araştırıldı. Bu titrelere, Anne serumlarının ASO düzeyleri ile birlikte incelendi.

### G İ R İ Ş :

Günümüze değin, yenidoğanın fizyolojik birçok özelliği incelenmiş ve yenidoğan-anne ilgisini belirlemek için, kordon kanında çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Yenidoğanın, doğumu izleyen ilk altı ay içinde, çeşitli infeksiyonlara karşı korunabildiği, çok eskiden bu yana bilinen bir gerçektir ve bu olgu, anneden yavruya geçen koruyucu cisimlerle sağlanmaktadır. Plasentadan geçen antikorlar ve intrauterin hayat içinde gelişen kompleks bir immün mekanizma, yenidoğanın dış dünyaya uyumunda etkin olmaktadır.

(\*) Doç. Dr. A.Ü.Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi

(\*\*) Doç. Dr. A.Ü.Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilim Dalı Öğretim Üyesi

A.Ü.Tıp Fakültesi 3. sınıf öğrencilerinden Yunus Öztürk, Aydan Asyalı, Mukaddes Doğan ve İnci Berçim'e yardımlarından dolayı teşekkür ederiz.



Todd ve diğ er bazı araştırıcılar (1, 2, 3, 4, 6, 11), Streptokokların alyuvarları eritici Streptolysin-O ve Streptolysin-S salgıladığını açıklamışlardır. Todd (6, 17, 28), 1932 de, Streptolysin-O'nun antijenik olduğunu bildirerek, ASO titreleme yöntemlerini açıklamıştır. Belirtili veya belirtisiz Streptococcus infeksiyonlarında meydana gelen ASO, poststreptokoksik hastalıkların özellikle akut romatizma ve karditisin tanımında ve izlenmesinde, önemli bir laboratuvar yöntemi olma özelliğini günümüzde de korumaktadır (3, 5, 11, 22, 29). ASO, Immunglobulin G de taşımaktadır (2, 4, 7, 19). Immunglobulin G ise, anneden yeni doğana geçebilmekte ve miadında, yeni doğandaki düzeyi, annedekine çok yakın bulunmaktadır. Yeni doğan kendi Immunglobulin G'sini ancak 2. aya doğru sentezlemeğe başlamakta ve bu aylarda anneden gelen Immunglobulin G ise, azalmaktadır (19, 20, 28). ASO antikörlerinin plasentadan passif transferi, yenidoğan kordon serumunda, ölçülebilir değişik ASO titresi meydana getirmektedir (15, 23, 25).

Biz de bu çalışmamızda miadında ve normal doğumla dünyaya gelen 100 bebeğin ve annelerinin serumlarında ASO düzeyini belirlemeyi ve bulgularımızı karşılıklı irdelemeyi amaçlamış bulunuyoruz.

## **GEREÇ VE YÖNTEM :**

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniklerine, miadında gebelik le gelen 100 anneden, normal doğumla dünyaya gelen 100 bebeğin kordon serumunda ASO antikörleri araştırıldı. Bu titreler, anne serumlarının ASO düzeyleri ile karşılaştırıldı.

Bu amaçla, 20-35 yaşları arasında, sağlıklı görünen 100 anneden 8-10 ar cc venöz kan alınarak, serumları ayrıldı. Bu annelerden doğan 100 bebeğin kordon serumu örnekleri de hazırlandı. Bu serumların ASO düzeyleri, kolorimetrik Liao yöntemi ile belirlendi.

Serumların ASO titrasyonu (Kolorimetrik Liao yöntemi) : (9, 10, 12, 14, 16, 18, 24).

Hasta serumları 56°C de 30 dakika inaktive edildi. Her has-

ta serumu için süporlara 5'er tüp dizilerek, serumların 1,50, ..... 1,800 dilüsyonları hazırlanır. Bu işlemten sonra, ünitesi bilinen stok toksinden, yeterli miktar dondurdan çıkarıldı ve bir hacim Streptolysin-O, bir hacim tampon-cysteine ile redükte edildi. 0.5 cc de 1 T.T.D. (Test toksin doz) bulunması için, gerekli miktar tampon eklendikten sonra tüplere, 0.5'er cc toksin konuldu, 15 dakika inkübasyona bırakıldı. Bu sürenin sonunda 0.5'er cc % 6 lık tavşan alyuvar suspansiyonu dağıtıldı ve 37°C de benmaride 15 dakika beklendi. Tüpler hafifçe çalkalanarak, benmaride 30 dakika daha bırakıldıktan sonra, % 50 hemoliz sınırı saptandı. % 50 den fazla ve az hemolizi bulunan, yan yana duran iki tüp ayrılarak, titreleri yazıldı. Bu tüpler 1000 devir/dakika da 3 dakika süre ile santrifüj edildi ve berrak üst sıvıdan 1 cc alınarak, 2 cc damıtık su ile karıştırıldı ve Beckman kolorimetresinde, transmittance değerleri okundu. Probites analysis (27) yöntemi yardımıyla ve % 50 konversiyon faktörlerine bakarak (TABLO-1), serumların ASO titreleri belirlendi. Yan yana duran tüplerden birine r, diğerine r + 1 denilmektedir ve birbirleri arasındaki titre farkı, 2 katı kadardır. Örneğin % 10 ve % 50 hemoliz oluştuğuna ve ilk tüpün titresi 400 olduğuna göre, serumun ASO titresi  $1.62 \times 400 = 648$  ünitedir.

1. Stok tampon suspansiyonu :

M 0.145 NaCl eriyiği (500 cc damıtık suya 4 gr 240 mg)

M 0.200  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  eriyiği (500 cc damıtık suya  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ' dan 16 gr)

M 0.200  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  eriyiği (500 cc damıtık suya  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ' dan 18.200 gr)

2. Tampon suspansiyonu (Çalışma) : 100 cc için.

Stok NaCl'den : 60.4 cc

Stok  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 'den : 12.6 cc

Stok  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 'den : 27 cc alınır ve pH: 6.8'e ayarlanır.

3. Alsever suspansiyonu :

Dekstroz : 2 gr 0.50

Sodyum sitrat : 0 gr 420

Sitrik asit : 0 gr 0.55

Damıtık su : 100 cc

4. Toksin redüksiyon maddesi (Tampon-cysteine suspansiyonu):

Tampon eriyiği : 8.3 cc

Cysteine-1 : 50 mg

Cysteine ile pH asit olacağı için, karışıma 1 damla N/10 NaOH eklenir ve nötrlenir. Brom timol indikatörü kullanılarak pH : 6.8 yapılır. Redüksiyon için hazırlanan bu suspansiyon 30 dakika içinde kullanılmalıdır.

5. Streptolysin-O (S.O): % 5.3 maltozlu Hartley boyyonuna (12), A grubu, tip: 3, no: 9994, Collindale, London Streptococcus'un 6 saatlik genç kültürü inoküle edilmiş ve 16 saatlik kültür filtratı elde edilmiştir. % 0.1 cysteine eklendikten sonra, test toksin doz 50 (T.T.D.<sub>50</sub>) belirlenerek, -20°C sinde saklanmıştır. (T.T.D.<sub>50</sub> : Bir Todd Unitesi antitoksin karşısında, 15 dakika bileşimden sonra, 0.5 cc standart eritrosit suspansiyonundaki eritrositlerin % 50 sini eriten toksin miktarıdır.)

6. Standart eritrosit suspansiyonu : Bu amaçla hiç kullanılmamış tavşanların kalbinden 10 ar cc olmak üzere, 5 tavşan kalbinden kan alarak, Alsever suspansiyonu üzerine aktarıldı. Tavşan kanı ve alsever karışımı, 44°C de 3 gün bekletildikten sonra, 2 kez tampon ile yıkandı. Paket eritrositlerden % 6 lık eriyik hazırlandı. Bu eriyiğin 0.5 cc'si 5.5 cc damıtık su ile karıştırılarak, hemoliz derecesi Beckman kolorimetresinde yeşil filtrede (520 mikron) okundu. 1.00 optik dansite vermek üzere, tampon veya eritrosit eklenerek standardize edildi. 1.00 optik dansiteyi gösteren hemoliz, esas deneyimizdeki % 100 hemolizin karşılığıdır.

7. Streptolysin-O'nun redüksiyonu : Bu amaçla 1 hacim S.O, bir hacim tampon cysteine karıştırılır. 12 dakika beklenir. 1 cc de mevcut T.T.D.<sub>50</sub> bilindiğine göre, O.S. cc de 1 T.T.D.<sub>50</sub> bulunması için gerekli tampon miktarı belirlenerek, karışıma eklenir ve deneyde kullanılır.

**TABLO — 1 : KONVERSİYON FAKTÖRLERİ**

r-1	60	70	80	90	99.9
r					
0.1	1.89	1.81	1.71	1.62	1.41
10	1.79	1.62	1.51	1.41	1.23
20	1.71	1.53	1.41	1.32	1.16
30	1.60	1.41	1.30	1.23	1.10
40	1.41	1.25	1.16	1.12	1.06

r : % 50'den az hemolizi olan tüp

r + 1 : % 50'den fazla hemolizi olan müteakip tüp

**BULGULAR :**

Anne ve yenidoğanın serum ASO düzeyleri TABLO-2'de gösterilmiştir.

**TABLO — 2: ANNE VE YENİDOĞANIN SERUM ASO DÜZEYİ**

ASO titresi (Todd Ü)	Olgu sayısı	
	Anne	Yenidoğan
50 Todd Ü altında	38	52
51—75	2	10
76—100	7	9
101—125	10	3
126—150	10	4
151—175	3	—
176—200	1	1
200 Todd Ü üstünde	29	21
Toplam olgu sayısı	100	100

TABLO-3'de ise, 200 Todd ünitesinin üstündeki dağılım gösterilmiştir.

**TABLO — 3: ANNE VE YENİDOĞAN SERUMUNDA 200 TOD ÜNİTESİNİN ÜSTÜNDE ASO TİTRESİ DAĞILIMI**

ASO Titresi (Todd Ü)	Olgu sayısı	
	Anne	Yenidoğan
201—225	3	5
226—250	1	—
251—275	2	—
276—300	4	3
301—325	2	2
326—350	3	1
351—375	1	—
376—400	1	1
401—425	—	—
426—450	1	1
451—475	1	—
476—500	—	—
500 Todd Ü. üstünde	10	8
Toplam olgu sayısı	29	21

Çalışmamızda, seçilme koşulları materyal ve yöntem bölümünde açıklanmış olan değişik yaş gruplarındaki 100 olguda, anne ve yenidoğanın serum ASO düzeyleri araştırılmıştır. Bulgularımızın istatistiksel değerlendirmesi TABLO-4'de yapılmıştır.

**TABLO — 4: ANNE VE KORDON SERUMU ASO TİTRELERİNİN**

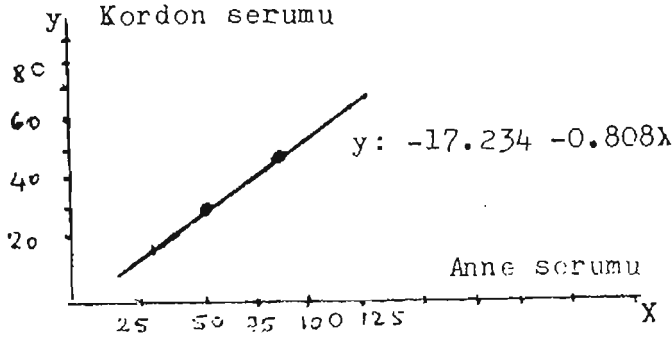
**İSTATİSTİKSEL İNCELEME SONUÇLARI**

	n	$\bar{x}$	S $\bar{x}$	Sd	r
Anne serumu	100	164.58	18.285	182.851	—
Kordon serumu	100	115.70	15.833	158.334	0.933

n: Olgu sayısı  $\bar{x}$ : Ortalama değer S $\bar{x}$ : Standart hata  
Sd: Standart sapma r: Korelasyon katsayısı

Çoklu regresyon analizi yapılarak, kordon serumu faktörünün anne serumu ile ilişkisi araştırıldı. ASO için, anne serumu ile kordon serumu arasında (r: 0.933) ve (F < 0.001) ilişkisi saptandı. Anne ve çocuk eşleştirilerek, t testi yapıldı ve ASO'nun annelerde daha yüksek olduğu saptanarak, fark önemli bulundu. (P < 0.001)

Anne serumu ASO düzeyi 164.58  $\pm$  18.285 ve kordon serumu ASO düzeyi 115.70  $\pm$  15.833 bulundu. Anne ve kordon serumu ASO düzeyleri arasında çok önemli korelasyon bulunmaktadır ve korelasyon katsayısı (r: 0.933) olarak saptanmıştır. Bu olumlu uyumun doğrusal denklemi (tahmin denklemi) Grafik - 1 de gösterilmiştir. Anne (X) ve çocuk (y) ise  $y = -17.234 + 0.808 X$  denklemi elde edilir.



**Grafik — 1: ASO İÇİN, ANNE VE KORDON SERUMU ARASINDAKİ DOĞRUSAL İLİŞKİ.**

## TARTIŞMA :

Literatürde yapılan çalışmalarda serum ASO değerleri, sağlıklı bireylerde, değişik araştırmacılar tarafından farklı olarak bildirilmiştir. Dış kaynaklı literatürlerde 125 Todd Ü (21), 71 Todd Ü (21), 112 Todd Ü (17), 85-170 Todd Ü (13) yaklaşık, ortalama değerleri bildirilmiştir. Ülkemizde bu konuda yapılan çalışma sonuçları ise 125 Todd Ü (11), 127.8 Todd Ü (21), 160.37 Todd Ü (7) şeklinde açıklanmıştır. Bu çalışmamızda ise sağlıklı görünen 18-45 yaş grubunda 100 kadının serum ASO ortalaması 164.58 = 18.285 şeklinde belirlenmiştir.

Sağlıklı 120 bireyin serum ASO ölçümünü kapsayan bir çalışmamızda (7), 96 olguda (% 80) 200 Todd ünitesinin altında, 24 olguda (% 20) 200 Todd ünitesinin üstünde değerler elde edilmiştir. Lowell ve ark. (17) ile Shone-Steen (21) ve Faber (21) ise, 200 Todd ünitesi üstündeki oranları, sırasıyla % 10.1, % 5 ve % 4.4 şeklinde bildirmişlerdir. Özsan (21) da, serum ASO'su 200 Todd ünitesinin üstünde bulunan olgunların dağılımını, % 10.5 olarak vermiştir. Bizim bu çalışmamızda 18-45 yaş grubunda, sağlıklı görünen 100 kadından 29 unda (% 29), serum ASO düzeyi 200 Todd ünitesinin üstünde saptanmıştır.

Geçirilmiş belirtili veya belirtisiz Streptococcus infeksiyonlarında, insanlarda ASO antikoları meydana gelmektedir. Bu antikolar serumun gamma ve beta-2 globulin bölümünde bulunmaktadır. (2, 5, 6, 28). Maternal immüniteyi yansıtan IgG, düşük ölçüde de olsa, 4. aydan itibaren fôtusa geçmeğe başlamakta ve 9. ayda anne düzeyine ulaşmaktadır. Bu IgG'nin miktarı, gebelik yaşı ile orantılı olarak artmaktadır. Miadında yeni doğanlarda IgG düzeyi, hemen hemen, anneninkine yakın bulunmakta ve pasif transfer ile anneden sağlanmaktadır. Yenidoğan, kendi IgG sini ancak 2. aya doğru sentezlemeğe başlamakta ve bu aylarda anneden gelen IgG ise azalmaktadır. IgG'nin yenidoğana ait bölümünün hemen hemen hiç yok düzeyde olması, diplasenter olarak geçen anne IgG'nin, baskılamasına bağlanmak istenmiştir. (19, 20, 23, 24, 26, 28). IgM ise, fôtal orijinli bulunmştur ve spesifik IgG annenin, IgM ise fôtusun geçirdiği

infeksiyonlu yansıtmaktadır (19, 20). IgG ile taşınan ASO, yenidoğan kordon serumunda değişik titrelerde bulunmaktadır. Bu çalışmamızda 100 sağlıklı annenin, miadında normal doğumla dünyaya gelen 100 yenidoğanın kordon serumunda, ASO ölçümleri yapılmış ve ortalama ASO titresi,  $115.70 \pm 15.833$  şeklinde saptanmıştır. Bu bulgumuz anne ve kordon serumu ASO düzeyleri arasında çok önemli bir korelasyonu yansıtmaktadır ve korelasyon katsayısı ( $r: 0.933$ ) bulunmuştur. Anne serumu ile kordon serumu ASO düzeyleri arasındaki  $p < 0.001$ 'lik yaklaşım, literatürde bildirilenlerle uyumu göstermektedir. Anne ve kordon serumu ASO ortalama değerleri arasındaki farklılıkların önem kontrolü, Student's t testi ile incelendi ve ASO'nun, anne serumlarında daha yüksek olduğu anlaşılarak, aradaki farkın önemli olduğu görüldü ( $P < 0.001$ ). Bu olayda ASO'nun plasentadan pasif transferi rol oynamaktadır ve ASO, intrauterin hayatta, anneden fötusa geçebilmektedir. Anne-kordon serumu arasındaki ilişki (ASO yönünden) Grafik - 1 de gösterilmiştir.

Streptolysin-O, oksijen karşısında, reversibl olarak, inaktive olan bir hemolizindir. İndirgenmiş hemolizin, hemolitik ve letaldir. Hewitt ve Todd (1, 6, 8, 11), kolesterol ve benzeri maddelerin, Streptolysin-O'nun bu etkinliğini önlediğini bildirmişlerdir. Streptolysin-O (NAD-Glycohydrolase), alyuvar NAD'nın yıkımına neden olmakta ve hemoliz meydana gelmektedir. Streptolysin-O, NAD'ın yıkımının başlamasında ve hemoliz olayında, bir anahtar görevi yapmaktadır (1, 3, 4, 8, 13, 28). Streptolysin-O, alyuvar membranının kolesterol içeren bölgesinde, membrana bağlanmakta ve  $500 \text{ \AA}$  büyüklüğündeki delikler, Streptolysin-O-kolesterol kompleksi ile ilgili bulunmaktadır (1, 4, 8, 29). Streptolysin-O'nun diğer bir özelliği de, SH komponentleri ile aktive olabilmesidir (4, 6, 8). 2-mercaptoethanol, dinitrothreitol cystein ve 2, 3-dimercaptopropanol'un uygun konsantrasyonları da aktivite üzerine olumlu etkiler yapmaktadır. Ultrasontrifügasyon, dondurma, eritme ve liyofilizasyon ise Streptolysin-O'nun etkinliğini azaltmaktadır (1, 2, 4, 8, 28).

Streptolysin-O'nun kalp üzerine akut toksik etkisi bulunmaktadır. Bu toksin, indirgenmiş durumda,  $0^\circ\text{C}$  de eritrositlere bağlanabilmesine karşın, hemoliz olayı, ısının yükselmesi ile birlikte başlamaktadır. Okside Streptolysin-O ise, eritrositlere bağlanma-



maktadır. Bu toksin polinükleer lökositleri de etkilemekte ve kan plaketlerini, hücre kültürlerini, mitokondria, lizozomlar ve protoblastları da eritebilmektedir (1, 4, 6, 8).

Özellikle A grubu beta hemolitik streptokoklar tarafından meydana getirilen Streptolysin-O, antijenik nitelikte bir proteindir ve Anti-Streptolysin-O ((ASO) oluşumuna neden olur. Bu toksin, AŞO ile kantitatif olarak birleşebilmektedir. Akut romatizma, karditis, akut glomerulonefritis, korea minor ve erythema nodosum gibi toksiallerjik hastalıkların tanımı, romatizmal hastalıkların aktivitesi, ASO ölçümleri ile belirlenebilmektedir (3, 5, 6, 10 ,22). ASO antikorları, passif transfer ile plasentadan geçebilmekte ve kordon kanında, ölçülebilir düzeylere ulaşabilmektedir. Bu çalışmamızda, mladında, sağlıklı doğan 100 bebeğin, kordon serumu ASO ortalaması  $115.70 \pm 15.833$  şeklinde belirlenmiştir. Anne serumu ASO düzeyi ise  $164.58 \pm 18.285$  Todd Ünitesi olarak bulunmuştur. Yeni doğanın Streptokoksik infeksiyonlarının açıklanmasında ASO, kıymetli bir serolojik tanı aracıdır. Yeni doğan serum ASO düzeyinin kıymetlendirilmesi sırasında, aneden geçen ASO antikorlarının varlığı ve bu antikorların yıkımı, yeni ASO antikorlarının yapımı ile ilgili süreler üzerinde durulması gerekmektedir. ASO'nun yapımı ve yıkımı, toksin ile organizmanın karşılaşma süresine, toksin uyarımının devam süresine ve bireyin tepkisine bağlı bulunmaktadır.

## ANTI-STREPTOLYSİN-O (ASO) TİTERS IN

### MATERNAL AND CORD SERUMS

A. Tevfik Cengiz

Lügen CENGİZ

### SUMMARY

In this study, Anti-Streptolysin-O (ASO) are measured from the cord sera of the 100 newborns who were born normally on term from the healthy females. These results compared with the Anti-Streptolysin-O (ASO) levels of the mother's sera.

## K A Y N A K L A R

1. Aoluf, J.D., Raynaud, M.: The action of Streptolysin O upon cellular membranes. 1. Fixation on erythrocytic membrane., *Ann. Inst. Pasteur* 114: 812, 1968.
2. Andersen, B.R., Vanaier, W.E.: Sedimentation properties of the skin sensitizing antibody of ragweedsensitive patients., *J. Exp. Med.* 12: 31, 1964.
3. Ayoub, E.M., Wannamaker, L.W.: Evaluation of the Streptococcal deoxyribonuclease B and diphosphopyridine nucleotidase antibody tests in acute rheumatic fever and acute glomerulonephritis., *Pediatrics* 29: 527, 1962.
4. Bernheimer, A.W.: Hemolysins of Streptococci: Characterization and effects on biological membranes., *Streptococci and Streptococcal diseases.* (Wannamaker, L.W., Matson, J.M.) 19-29, A.P. 1972.
5. Briody, B.A., Gillis, R.L.: Streptococcal infections., *Microbiol. and Infect. Dis.* 315-329, 1974.
6. Birol, I.K.: Romatizmal karditlerin teşekkülünde Streptolysin-O'nun kardiyotoksik etkisi üzerine çalışmalar., Doçentlik tezi, 1967, Ankara.
7. Cengiz, T., ve ark.: Günümüz toplumunda antistreptolysin-O (ASO) nun normal değeri. *Mikrobiol. Bült.* 17: 13, 1983.
8. Fehrenbach, F.J.: NAD-Glycohydrolase (Streptolysin-O), EC 3, 2, 2.5 and its role in cytolysis., *Biochemical and biophysical Research Communications* 48: 629, 1972.
9. Gooder, H.: Antistreptolysin-O: Its interaction with Streptolysin-O, its titration and a comparison of some standart preparations., *Bull. Wild. Hlth. Org.* 25: 173, 1961.
10. Gooder, H., Williams, R.E.O.: Titration of antistreptolysin-O principle association of clinical pathologist., *Broadisheet No:* 25, 1959.
11. Gülmezoglu, E.: Çeşitli klinik tablolarda tesbit edilen ASO titreleri., *Mikrobiol. Bült.* 2: 85, 1967.
12. Kılıçtırgay, K., ve ark.: Streptolysin-O elde edilmesi ve standardizasyonu., *Mikrobiol. Bült.* 179.
13. Klein, G.C., ve ark.: Upper limits of normal- antistreptolysin O and antideoxydibonuclease B titers., *Appl. Microbiol.* 21: 999, 1971.
14. Klein, G.C., ve ark.: Comparison of antistreptolysin O latex screening test with the antistreptolysin O hemolytic test., *Appl. Microbiol.* 19: 69, 1970.
15. Köhler, W., Schimit, W.: Das verhalten des antistreptolysin-O titers im wahren des intra und extra uterinen lebens bis zum ende des ersten lebens jahres., *Zsch. Imm. Forsch.* 114: 253, 1957.
16. Liao, S.J.: A modification of antistreptolysin test., *J. Lab. Clin. Med.* 38: 648, 1951.

17. Lowell, A., Rantz, L.A., Joeseeph, C.: Antistreptolysin-O and antihyaluronidase in healt and various diseases., Am. J. Med. Sci. 224: 194, 1952.
18. Mathies, H., Grædicke, H.: Die latex-ASL. Reaction zur groben differenzierung normaler und pathologischer antistreptolysin titer., Med. Clin. 63: 165, 1968.
19. Nişli, G., Nişli, N.: Fötus-yenidoğanda bağışıklık mekanizması ve gelişmesi., İzmir Devlet Hast. Mec. XIV: 251, 1976.
20. Onul, M., Tekeli, M.E., Onul, B.: Gebelik esnasında oluşan viral hepatitlerde anne ve fetus yönünden prognostik., A.Ü.T.F.M. 32: 201, 1979.
21. Özsan, M.: Normal kimselerde bulunan antistreptolysin-O titreleri., Türk Hij. Tec. Biol. Derg. 24: 227, 1967.
22. Pasternack, S., Taranta, A.: Risk of rheumatic fever. Recurrens after Streptococcal infections., N. Eng. J. Med. 285: 641, 1971.
23. Poche, A.: Recherche sur le taux de l'antistreptolysine dans les serumes des meres de nouveaux-nés et des enfants., Bol. Ist. Siccrrata. Milano, 18: 618, 1938.  
(Özsan, M.: Akut ve kronik glomerulonefritli ve nefrotik sendromlu hastaların kan ve idrarlarında ASO titreleri ile laboratuvar bulguları arasındaki münasebetler., Doçentlik tezi, Ank. 1963, isimli kaynaktan alınmıştır.).
24. Rantz, L.A., Randall, E.: Modification of technic for determination of anti-streptolysin-O titer., Proc. Soc. Exp Biol. 59: 22, 1945.
25. Spaun, J., ve ark.: International standart for antistreptolysin O., Bull. Wld. Hlth. Org. 24: 271, 1961.
26. Stucch, B., Siloman, R.: Comparative studies on the ASO content of blood of mothers during pregnancy and labor and their nevborn., Woch. Schr. Klinik heil. 10: 8, 1960.
27. Tinney, D.J.: Probits analysis, London, 1947. Cambridge Univ. Press.
28. Van Epps, D.E., Andersen, B.R.: Streptolysin-O: Sedimentation coefficient molecular weight determinations., J. Bacteriol. 100: 526, 1969.
29. Wannamaker, L.W., Ayoup, E.M.: Antibody titers in acute rheumatic fever., Circulation 21: 598, 1960.

## YENİ ANTİMİKROBİK AJANLAR

Erdoğan BERKMAN

### AMİNOGLUKOZİD ANTİBİYOTİKLERİ

#### A. Takdim ve Terimlerin Tanımları :

##### a. Aminoglycosidic aminocyclitol'lar.

##### I. Streptidine çekirdeği

1. Streptomycin, dihydrostreptomycin.

##### II. Deoxystreptamine çekirdeği

1. Neomycin, paromomycin, kanamycin, gentamicin, sisomicin, tobramycin, amikacin.

#### B. Etki Mekanizmaları :

##### a. Bakteriyostatik olmayıp bakterisittirler.

##### b. Ribozom fonksiyonu üzerine etki gösterirler (30S alt birim).

##### I. Genetik kod'un yanlış okunması.

##### II. Protein sentezinin inhibe edilmesi.

##### III. Hücre metabolizması ve bütünlüğü üzerinde diğer etkiler.

---

Doçent Dr. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü.

**C. Aminoglycosidic Aminocyclitol'lara Karşı Dirençlilik Şekilleri :**

- a. İlaçın bakteriye girmesini önleyen hücre yüzeyi veya zarfı değişiklikleri.
  - I. Misaller: Enterococci, Pseudomonas aeruginosa.
- b. Ribozomlardaki değişiklikler (Muhtemelen klinik önemleri sınırlıdır).
  - I. Misaller: Penicillin-streptomycin sinerjizmine dirençli enterococci, Pseudomonas aeruginosa'nın laboratuvar mutantları.
- c. İnaktive edici enzimler (phosphorylation, acetylation, adenylylation)
  - I. Misaller: R-faktörü taşıyan Enterobacteriaceae, Pseudomonas, aeruginosa; Staphylococci, Enterococci.

**D. Aminoglycosidic Aminocyclitol'ların Antibakteriyel Spektrumları :**

- a. Anaeroplara.
  - I. Genellikle anaeroplara etkisizdirler (Fakültatif mikroorganizmalara karşı da anaerop koşullarda etkisizdirler).
- b. Gram pozitif mikroorganizmalar.
  - I. Kanamycin, gentamicin, tobramycin stafilokoklara in-vitro etkilidirler. Ancak in-vivo durumda bu her zaman doğru olmayabilir. Aynı şey amikacin, sisomicin ve netilmicin için de doğrudur.
  - II. Pneumococci de dahil olmak üzere streptococci'lerin çoğunluğu aminoglukozidlerin klinikte ulaşabilecek yoğunluklarına dirençlidirler.
- c. Gram negatif basiller (aeroplara ve fakültatif).

- I. Genellikle Enterobacteriaceae'ye karşı etkilidirler.
  1. Amikacin > gentamicin ve tobramycin kanamycin > streptomycin.
- II. Pseudomonas aeruginosa'ya karşı ancak bazıları etkilidirler.
  1. Streptomycin ve kanamycin genellikle etkisizdirler.
  2. Tobramycin > gentamicin (her ikisi de etkili)  
Amikacin  $\cong$  tobramycin

**E. Yeni (Araştırma sürecindeki) İlaçlar :**

- a. Sisomicin. Spektrumu gentamicin'in aynıdır, fakat P. aeruginosa'ya daha etkilidir.
- b. Netilmicin. Sisomicin'in N-ethyl türevidir. ANT (2") ve bazı AAC (3) enzim türlerine sahip oldukları için gentamicin'e dirençli olan mikroorganizmalara etkilidir. P. aeruginosa üzerindeki etkisi zayıftır. Daha az nefrotoksiktir (?).
- c. Butikacin, BBK-311, fortimicin, 5 episisomicin, dibekacin vs. Geniş etki alanları olan enzimlere dirençli yeni preparatlarıdır.

**F. Aminoglycosidic Aminocyclitol'ların Kötü Etkileri :**

- a. Atotoksisite (vestibüler ve/veya işitsel).
- b. Nefrotoksisite.
- c. Nüromusküler blok.
- d. Aşırı duyarlılık (nadir).

**G. Aminoglukozidlerin Toksisitelerindeki Önemli Farklar :**

- a. Ototoksisite. Gentamicin, tobramycin ve amikacin'le ya-

plınınş klinik çalışmalarda önemli bir farklılık gösterilememiştir.

- b. Nefrotoksisite. Delillerin çoğu tobramycin'in gentamicin'den daha az nefrotoksik olduğunu göstermektedir. Gentamicin ve amikacin eşit düzeyde nefrotoksik gzlmektedirler. Ancak bu farklılıkların klinik önemi aşıkr değildir ve literatürde sonuçları uyuşmayan birsr çalışma mevcuttur.

## **YENİ BETA-LACTAM ANTİBİYOTİKLERİ :**

### **A. Etki Mekanizmaları :**

- a. Bakteri duvarı sentezinde nc basamağı inhibe ederler.
- b. Penicillin bağlıyan proteinlerin ve otolitik enzimlerin önemi vardır.

### **B. Dirençlilik Mekanizmaları :**

- a. Beta-lactamase'lar.
- b. «Entrensek» dirençlilik - permeabilite vs.
- c. Penicillinleri bağlıyan proteinlerdeki (Penicillin binding protein —PBP—) değişiklikler.

### **C. Penicillin'ler.**

- a. Aktivite spektrumları :  
Azalmış geçirgenliğe ve/veya beta-lactamase yapımına bağlı dirençlilik. Penicillinase yapan *S. aureus* suşlarıyla bir dereceye kadar Enterococci dışındaki Gram pozitif kokların çoğunluğu Penicillin G'ye oldukça yüksek düzeyde duyarlıdır. Keza *B. fragilis*'in bazı suşları haricindeki anaeroplarda öyledir. Ancak son zamanlarda penicillin'e dirençli pneumococci suşlarının ortaya çıkması

bu tabloyu bozmuştur. Penicillin molekülü üzerinde beta-lactamase'a dirençlilik kazandırmak için yapılmış olan değişiklikler (methicillin, oxacillin, nafcillin, carbenicillin, ticarcillin) beta-lactamase yapmayan bakterilere karşı entrensek aktivite kaybına sebep olmuştur. Gram negatif bakterilere karşı etkili, genişletilmiş spektrumlu penicillin'ler: Ampicillin, amoxycillin (*H. influenzae*, *salmonellae*, *shigellae*, *E. coli*, *P. mirabills*), carbenicillin, ticarcillin, bütün proteus'lar, enterobacter, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *E. coli*, *B. fragilis* (?), mezlocillin, azlocillin, piperacillin (etkileri carbenicillin ve ticarcillin'kine benzer fazla olarak *Klebsiella* türlerine de etkilidirler). Piperacillin, pseudomonad'lara karşı en yüksek entrensek aktiviteye sahip olanıdır.

b. Bazı yeni ajanlar hakkında ilâve bilgiler :

1. Amoxycillin. Ampicillin'le çok yakın ilişkilidir. İn-vivo spektrumları aynıdır. Ona yegâne üstün tarafı gastroentestinal kanaldan daha iyi absorbe olması ve bu yüzden daha yüksek kan ve idrar düzeyleri sağlayabilmesidir. Tek dozla idrar yolu enfeksiyonu (sistit) ve gonore tedavisinde yararlıdır. Otit media ve alakalı solnum yolları enfeksiyonları tedavisinde kullanımı uygundur.
2. Bacampicillin. Ampicillin'in esteri olup gastroentestinal kanaldan daha iyi absorbe olduğu için kanda daha yüksek düzey sağlar. Günde iki defa verilebilir. Ampicillin'den daha az diyareye sebep olur. Halen Amoxycillin'e üstünlüğü gösterilememiş olup ondan daha pahalıdır.
3. Cyclacillin. Etki spektrumu ampicillin ve amoxycillin'inkilere benzer, ancak onlardan daha az tesirlidir. İn-vivo daha az polimerize olduğu için allerjik yan etkisinin daha az olduğu söylenmiştir.
4. Carbenicillin. Aktivite spektrumu ampicillin'inkine



çok yakın olup, ağırlık esas alınırsa ondan daha etkindir. Kimyasal yapıları benzer. Bir NH<sub>2</sub> grubu yerine COOH konulması carbenicillin'i A. aeruginosa, enterobacter ve indol pozitif proteus'ların yaptıkları bazı beta-lactamase'a karşı dirençli yapmıştır. Bu S. aureus suşları için geçerli değildir. Mutat dozu IV olarak 24 saatte 24-30 gm'dir. Ağırlığının % 10'u kadar Na ihtiva etmesi dolaşım yetmezliği olan hastalar için komplikasyon çıkartabilir. Keza carbenicillin'in yüksek dozları trombosit fonksiyonlarını inhibe edebilir, hipokalemi ve metabolik asidoz'a da sebep olabilir. Endikasyonları: P. aeruginosa, enterobacter ve indol pozitif proteus enfeksiyonları (muhtemelen B. fragilis). Oral şekli carbenicillin indanyl sodlum olup mutat dozu günde 4 defa 1-2 tablettir (382 mgr'lık). Kullanım yeri de yukarıdaki bakterilerle meydana gelmiş idrar yolu enfeksiyonlarıdır.

5. Ticarcillin. Genel antimikrobik etki spektrumu carbenicillin'ininkinin benzeridir. Ancak ağırlık esasına göre P. aeruginosa'ya iki defa, bazı Enterobacter suşlarına da (hepsine değil) biraz daha etkilidir. Farmakokinetiği carbenicillin'ininkinin benzeridir. Ağırlıkça % 12 Na ihtiva eder. Mutat günlük dozu 12-24 gm. dir. Fakat doza bağlı etkinliği düşük dozlar için az belirgin olabilir. Endikasyonları: Esasında carbenicillin'inin aynıdır. Potansiyel olarak P. aeruginosa'ya daha etkilidir, ancak bu henüz klinik çalışmalarla ispatlanmamıştır.
6. Mezlocillin. İn-vitro etkisi carbenicillin ve ticarcillin'ininkinin aynıdır. Ancak bazı Klebsiella ve bazı başka Enterobacteriaceae türleri üzerinde daha etkilidir. P. aeruginosa'ya etkisi ticarcillin'ininkine eşittir.
7. Piperacillin. Halen kullanılmakta olan penicillin'ler arasında P. aeruginosa'ya en etkin olanıdır. Ancak ciddi pseudomonas enfeksiyonlarının tedavisinde yalnız olarak kullanılmamalıdır.

**D. Geliştirilmiş Farmakokinetik Özellikleri Olan Araştırma Sahhasındaki Penicillin'ler :**

1. Pivampicillin, Talampicillin. Bu ampicillin türevlerinin (ester) ana bileşiğe göre gastroentestinal kandan daha iyi absorbe oldukları ve daha iyi kan düzeyi sağladıkları bildirilmiştir.

**E. Araştırma Sahhasındaki Geniş Spektrumlu Penicillin'ler :**

1. Pirbenicillin, azlocillin. *P. aeruginosa* ve *Klebsiella* türleri üzerine dirençli *Gm* negatif basiller üzerinde artmış etki.
2. Mecillinam. Bakteriyostatik etkili anidino penicillin. Gram pozitifler üzerinde etkisi zayıftır. Değişik etki şekli (penicillin binding protein 2 ye karşı selektif affinite), dirençli gram negatif mikroorganizmalar üzerinde diğer beta-lactam'larla kombine edildiği zaman sinerjik etki meydana gelmesinde önemli olabilir.

**F. Beta-lactamase İnhibitörleri :**

1. Clavulanic acid, CP 45899, CP 47904. Bu maddeler penicillin G, amoxicillin, ampicillin vs ile beraber kullanıldıkları zaman, hepsine karşı olmamakla beraber bir çok beta laktamaz yapan bakteriye karşı etkinliğin artmasına sebep olmaktadır.

**G. Thienamycin'lar :**

1. Thienamycin, N-formamidoyl-thienamycin. Thienamycin beta-lactamaz inaktivasyonuna çok dirençlidir. Anaeroplara da dahil olmak üzere Gram pozitif ve negatif mikroorganizmalar üzerinde geniş etki spektrumuna sahiptir. Ancak in-vivo çok dayanıksızdır. N-forminidoyl türevi ise (MK 0787) in-vivo

daha stabil olduğu gibi ana madde ile kıyaslanabilir in-vitro aktiviteye sahiptir.

#### H. Monobactam'lar :

1. Azothreonam. Bacteroides türleriyle Gram pozitif bakterilere karşı etkili değildir. Buna karşılık P. aeruginosa da dahil olmak üzere aerob ve fakültatif Gram negatif basillere çok etkindir.

#### I. Diğerleri :

1. SCH 29482. Oral yolla absorbe olan ve geniş etki spektrumuna sahip bir penem'dir.

### CEPHALOSPORİN'LER ve CEPHAMYCİN'LER

#### A. Benzer Etki Spektrumuna Sahip Cephalosporin'ler. (Birinci nesil) :

Cephalothin	Cephapirin
Cephaloglycine	Cephacetrile
Cephalexin	Cephaloridine
Cephradine	Cefazolin

1. Geniş etki spektrumu. Stafilokok beta-lactamase'una dirençli. Bu şekilde Enterococci ve methicillin'e dirençli S. aureus hariç olmak üzere bütün Gram pozitif koklara etkili. Keza E. coli, P. mirabilis ve K. pneumoniae'ya da tesirli.

#### B. Genişletilmiş Etki Spektrumuna Sahip Cephalosporin'ler (+ Cephamicin'ler) : İkinci Nesil.

Cefoxitin

## Cefamandole

## Cefuroxime

1. Etki spektrumları içine *H. influenzae* (cefamandole, cefuroxime), birçok cephalosporine dirençli gram negatif basil (her üçü de), *B. fragilis* (cefoxitin) girmektedir. Her üçü de beta-lactamase'lara karşı daha dirençlidirler. Cefuroxime ve cefoxitin, penicillin'e dirençli gonokoklara karşı çok etkilidir.

### C. Yeni Oral Cephalosporin'ler :

1. Cefadroxil. Etki spektrumu cephalixin'in aynıdır ancak sermu-yarı ömrü daha uzundur.
2. Cefaclor. *H. influenzae*'ya karşı cephalixin ve cephadrine'den daha etkilidirler. Etki alanı çocuklarda akut otit media meydana getiren bütün mikroorganizmalar girmektedir. (Pneumococci, A grubu beta haemolytic streptococci, *H. influenzae*)

### D. Üçüncü Nesil Cephalosporin'ler :

Cefotaxime	Cefmenoxime
Moxalactam (LY 127935)	Ceftazidime
Cefoperazone	Ceftriaxon
Ceftizoxime (FK 749)	Cefsulodin
Ceforanide	vs.

1. Üçüncü nesil cephalosporin'lerin üstünlükleri :
  - a. Beta-lactamase'a dirençli (Bilhassa ceftazidime, moxalactam)
  - b. Geniş etki alanı. Aralarında *P. aeruginosa*, enterobacter, serratia, anaeroplara da bulunan *Gm.*

negatif baslıların çoğuna etkilidirler. Cefsulodin ve ceftazidime *P. aeruginosa*'ya karşı en ümitli olanlar.

- c. Uzun yarı ömür (Bilhassa ceforanide, ceftriaxon ve daha az olmak üzere cefoperazone ve moxalactam)
  - d. Safraya iyi geçiş (en fazla cefoperazone).
  - e. Beyin omur ilik sıvısına iyi geçiş (Bilhassa moxalactam ve ceftriaxon).
2. Üçüncü nesil cephalosporinlerin dezavantajları :
- a. Üst enfeksiyon (Enterococci, fungi)
  - b. Dirençlilik meydana gelmesi (*P. aeruginosa*, Enterobacter).
  - c. Toksikite (kanama, normal floranın yok edilişi, disulfiran etkisi - moxalactam, cefoperazone, cefamandole -).
  - d. Spektrumdaki bazı açıklıklar.
  - e. Maliyet yüksekliği

---

Bu derleme makale Robert C. Moellering Jr. un 25.8.1982 tarihindeki Massachusetts General Hospital'daki «Internal Medicine Course» undaki konferansı notlarından çıkarılmıştır.

# YENİ ÜMİTLER, YENİ ANTİBİYOTİKLER 1: MEZLOCİLLİN'LE YAPILMIŞ BİR ARAŞTIRMA.

Erdogan Berkman (\*)

Nursel KURTER (\*\*)

## Ö Z E T

1981 Kasım ayında laboratuvarımızda izole edilmekte olan Gram (—) basiller üzerinde yeni penicillin türevlerinden mezlocillin'in etkinliğini araştırmak üzere bir çalışma başlatıldı. Yaklaşık 4 ay devam etmiş olan bu araştırmada 470 bakteri suşu üzerinde çalışılmış ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir. 118 *Escherichia coli*'den % 77.9'u, 107 *Pseudomonas*'dan % 62.2'si, 72 *Klebsiella-Enteribacter* grubu org. dan % 55.5'i 68 tanımı yapılmamış Gram (—) çomakçık'dan % 66.1'i 48 *Proteus*'dan % 50.00'si, 29 *Salmonella typhi*'den % 100.0'ü, 14 *Shigella flexneri*'den % 100.0'ü, 7 *Salmonella typhimurium*'dan, % 28.5'i ve sırasıyla 3 *Shigella sonnei*, 2 *Alcaligenes faecalis*, 1 *Providencia*, 1 *Shigella boydii* suşunun da % 100.0'ü mezlocillin'e duyarlı bulundular. Habluki aynı bakterilerin ampicillin'e duyarlılıkları sırasıyla % 27.9, % 1.8, % 5.5, % 14.7, % 16.6, % 100.0, % 92.8, % 14.2 ve son bakteri için ise % 100.0 idi. Ayrım yapılmaksızın sonuç verilecek olursa 470 suşun mezlocillin'e duyarlı olanları % 68.0, ampicillin'e duyarlı olanları ise % 22.5 olarak saptandı.

## G İ R İ Ő :

Fenicillin G klinikte uygulanmaya başlandıktan sonra devamlı olarak nitelikleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu şekilde enjeksiyon yerinden absorpsiyonunun yavaşlatılması ile kan düzeyi

(\*) Doçent Dr. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü.

(\*\*) Teknisyen, Hacettepe Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Bölümü Mikrobiyoloji laboratuvarı.

daha uzun süre devam edenler, mide asidine dirençlilikleri ile ağızdan alınabilenler, penicillinase inaktivasyonuna dayanıklı olanlar ve genişletilmiş spektrumular kullanıma sunulmuşlardır. Bu son grupta ampicillin, amoxycillin, carbenicillin, ticarcillin, mezlocillin, azlocillin ve piperacillin gibi türevler bulunmaktadır. Bunlardan son 3'ü acylainno penicillin'ler olup etkinlik spektrumları en geniş olanlardır. Ancak mikroorganizma duyarlı ise, türevlerinden hiç biri penicillin G'den daha büyük bir entrensek etkinliğe sahip değildir. Penicillin'in yapısındaki beta-lactam halkasını hidrolize ederek onu etkisiz hale dönüştüren penicillinase'lara dirençli kılmak için yapılmış olan formül değişiklikleri (methicillin, oxacillin, nafcillin, carbenicillin, ticarcillin) beta laktamaz yapmayan bakterilere karşı entrensek aktivite kaybına sebep olmuştur (1). Bihlassa hastahane ortamında bulunan antibiyotiklere çoklu dirençli enterobakterilerdeki en yaygın penicillin dirençliliği sebebi yapımı plazmidce kodlanan TEM beta-lactamase'nin olduğu için bu yeni ajanların da bu enzime duyarlı oldukları bilinmelidir (2). Mezlocillin ve piperacillin'in genellikle Enterobacteriaceae ailesinden bakterilere en etkin oldukları bildirilmiştir (2). Bu etki düzeyi en aşağı carbenicillin ve ticarcillin'inki kadardır. Klebsiella türlerine karşı olan tesir üstünlükleri ise farkın sebebidir. Proteus mirabilis'e carbenicillin ve ampicillin gibi çok etkili oldukları gibi İndol (+) Proteus türlerine de en az onlar kadar etkilidirler. Bu yeni penicillin türevlerinin en önemli kullanım alanlarından biri pseudomonas enfeksiyonlarının tedavisidir (2). Mezlocillin, daha önceki en etkili antipseudomonal penicillin, ticarcillin kadar, piperacillin ise onun 4 katı etkilidir.

#### MATERYAL VE METOT :

Bakteri susları, klinik ve polikliniklerden gönderilmiş olan gaita (69), idrar (265), boğaz (15) ve muhtelif (121) kaynaklı numuneden elde edilmişlerdir. Eosin methylene mavisi (EMB) besiyerinde oluşan koloninin morfolojik özellikleri ile konulan ön tam, üç şekerli demirli besiyeri (TSİ), üreaz, indol, simmonds sıratı, lysine'li demirli besiyeri (LIA), phenylalanine deaminase, acetate, malonate, sellers ve cetrimide agarı besiyerlerindeki so-

nuçlarına bakılarak ve Salmonella ve Shigella suşlarının agglutinasyonla serolojik tanımları yapılarak kesinleştirildiler. Ancak Klebsiellae obasındaki Klebsiella ve Enterobacter türleri ile EMB besiyerindeki laktoz negatif koloniler yukarıda özetlenmiş olan çalışmalarla tanımlanamazlarsa daha detaylı incelenememişler ve Klebsiella-Enterobacter grubu mikroorganizma (KA gr org) ve Tanımlanmamış Gram (--) çomakcıklar diye bildirilmişlerdir. Numuneler rutin olarak kanlı agara ve thioglycollate'lı sıvı besiyerine de ekilmiş oldukları halde bu besiyerlerinden elde edilmiş olan sonuçlar konu dışında kaldıkları için bu metne alınmamıştır. Antibiyotik duyarlılık deneyleri Mueller Hinton besiyerinde ve «Agarda disk diffüzyonu» yöntemi ile yapıldılar. Kullanılmış olan disklerden ampicillin'inki 10 mcg'lık olup laboratuvarımızda hazırlanmış, mezlocillin'inki ise 75 mcg'lık olup Oxoid firmasının hazır diskidir.

## **BULGULAR :**

24.11.1981 - 28.3.1982 döneminde laboratuvarında izole edilmiş olan 470 mhtelif Gram (--) basillin antibiyotik duyarlılık deneylerine mezlocillin (Mez) diski de ilâve edildi. Sonuçları ampicillin'inkilerle (A) beraber tabloda görülmektedir.

## **TARTIŞMA :**

Genellikle bir antibiyotik tedavi sahasında kullanılmaya başlandıktan kısa bir süre sonra bakterilerde ona karşı dirençlilik oluşturan R faktörleri de ortaya çıkmaya başlar. Bir çok halde bu «yeni» plazmid daha öncede varlığı bilinen belirli bir uyumsuzluk (incompatibility) grubundan bir R faktörü olup sadece bir veya birkaç dirençlilik determinantı ilave olmuş şeklidir (3). Gram (--) bakteriler normal olarak penicillin türevlerine Gram (+) bakterilerden daha az duyarlıdırlar. Ancak bunlara etkili ampicillin, carbenicillin, ve cephalosporin grubundan antibiyotiklerin bulunmaları bunlara karşı da dirençli bakteri suşlarının meydana çıkmalarına sebep olmuştur. Bu gelişimin sebebi R faktörleri denilen ekstra kromozomal genetik yapıların



**TABLO**

**470 Gram (—) Basilin Ampicillin ve Mezlocillin'e Duyarlılıkları.**

Bakteri Türü	Suş sayısı	A Duyarlı Mez Duyarlı	A Dirençli Mez Duyarlı	A Direnç Mez Direnç
<i>Escherichia coli</i>	118	33 % 27.9	59 % 50.0	26 % 22.0
<i>Pseudomonas</i>	107	2 % 1.8	65 % 60.7	40 % 37.3
<i>Klebsiella — Enterobacter</i>	72	4 % 5.5	26 % 50.0	32 % 44.4
Tanımlanmamış Gm (—) basiller.	68	10 % 14.7	35 % 51.4	23 % 33.8
<i>Proteus</i>	48	8 % 16.6	16 % 33.3	24 % 50.0
<i>Salmonella typhi</i>	29	29 % 100.0	0	0
<i>Shigella flexneri</i>	14	13 % 92.8	1 % 7.1	0
<i>Salmonella typhimurium</i>	7	1 % 14.2	1 % 14.2	5 % 71.4
<i>Shigella sonnei</i>	3	3 % 100.0	0	0
<i>Alcaligenes faecalis</i>	2	2 % 100.0	0	0
<i>Providencia</i>	1	0	1 % 100.0	0
<i>Shigella boydii</i>	1	1 % 100.0	0	0
<b>Toplam</b>	<b>470</b>	<b>106 % 22.5</b>	<b>214 % 45.5</b>	<b>150 % 31.9</b>

yapımlarını kodladığı beta - lactamase'lardır. Gram (+) bakterilerdeki aksine bu enzimler yapısal'dırlar. Besi yerine salgılanmayıp bakterinin hücreğine bağlıdırlar (4). Muhtelif R faktörlerinin substrat özgüllükleri farklı enzimlerin sentezlenmelerini teşviklediği anlaşıldı. Datta ve Richmond bunlardan bir tanesini saflaştırdılar (5). R<sup>+</sup>TEM denmiş olan bu beta lactamase enziminin mol ağırlığı 16.000 Dalton idi. R faktörlerince yapımları teşviklenen beta laktamazların birbirlerinden farklı özelliklere sahip bir aile oluşturdukları anlaşıldı. Yapılmış olan çalışmalarla Gram (—) bakterilerin yaptıkları penicillinase'ların nitelikleri saptandı (6, 7). Bunlar da :

1. Benzyl penicillin, ampicillin, cephaloridine, cephalixin ve carbenicillin gibi değişik substratları hidrolize etme yetenekleri.
2. E. coli R<sup>+</sup>TEM faktöründen elde edilmiş olan saflaştırılmış enzimin antiserumu ile immunolojik çapraz tepkime verme nitelikleri.
3. pH 8'deki elektroforetik mobiliteleri.
4. Sulfhydryl miyarı p-mercuribenzoate'a karşı duyarlılıkları.
5. Cloxacillin'e duyarlılıkları.

Bu özelliklerine bakılarak 8 belirgin enzim varyetesi 4 ana grupta toplanabilir :

1. Sınıf : Bazik proteindirler. Bilhassa cephalosporin türevleri üzerine etkilidirler, p-mercuribenzoate'la inaktive olmazlar, Cloxacillin'e duyarlıdırlar. R<sup>+</sup>TEM beta-lactamase'i serumu ile çapraz tepkime vermezler.
2. Sınıf : Asidik proteindirler. Öncelikle penicillin'leri hidrolize ederler, p-mercuribenzoate'a dirençlidirler, cloxacillin'e duyarlıdırlar. R<sup>+</sup>TEM antiserumu ile bazıları zayıf bazıları olumsuz tepkime verir.
3. Sınıf : Asidik proteindirler. Hem penicillin'leri hemde

cephalosporinleri hidrolize ederler, p-mercuribenzoate'a dirençlidirler, cloxacillin'e duyarlıdırlar ve E. Coli'nin R<sup>+</sup>TEM antiserumu ile çapraz tepkime verirler.

4. Sınıf : Nötral proteinler olup 3'cü sınıfinkine benzeyen bir substrat profiline sahiptirler, ancak P-mercuribenzoate tarafından inhibe edilirler, cloxacillin inhibisyonuna dirençlidirler.

R faktörlerinin çoğunluğu Tip 3 özelliklerine sahip enzim oluşumunu teşvikler. Datta ve Kontomicholau ise R faktörlerinin yapımları kodlanan Beta lactamase'ları iki sınıfta toplamışlardı (8). Bunlardan birincisine TEM tipi beta -lactamase'lar denilmektedir ve etkileri de benzy penicillin'e karşı her 10<sup>7</sup>R<sup>+</sup> bakteri için 60 ~ 1700 mU. beta -lactamase absolu aktivitesi düzeyinde bulunmaktadır. Bu tip, ampicillin ve cephaloridine substratları üzerinde de aynı şekilde etkin olup buna karşılık cloxacillin ve methacillin gibi isoazolyl penicillinleri üzerinde zayıf etkiye sahiptir. TEM tipi, R faktörlerince yapımları kodlanan beta -lactamase'ların en yaygın olarak bulunanı olup tabiattaki bir çok R faktöründe gösterilmiştir. R faktörlerince yapımları kodlanan diğer beta -lactamase ise cloxacillin'i hidrolize eden (O) tipi olup, TEM'den benzyl penicillin'e absolu aktivitesinin düşük oluşu buna karşılık cloxacillin'i oldukça yüksek düzeyde hidrolize etmesi ile ayrılır. Methicillin üzerindeki etkinlikleri ve molekül ağırlıklarına bakılarak iki geniş gruba ayrılmışlardır.

Translokasyon (yer değiştirme) olgusu : TEM beta -lactamase geninin bazı hallerde bir replikon'dan bir başkasına transloke olabilen bir DNA dizisi üzerinde ycr almış olduğu anlaşılmaktadır. Datta ve Ark. TEM belirteninin RP4 plazmidinden I uyumsuzluk grubundan R64 plazmidine translokasyonunu gösterdiler (9). Richmond ve Sykes'de TEM'ın RP1'den E. coli kromozoluna translokasyonunu saptadılar (10). Hedges ve Jacob'da çalışmalarında TEM belirtenini RP4'den almış bir seri plazmid türevi elde ettiler (11). Bu plazmid türevlerinde ampicillin'e dirençlilik kazanmaya paralel olarak molekül ağırlığında da bir artma meydana gelmiştir. Araştırmacılar daha sonra TEM belirtenini başka plazmidlere naklettiler. İşte RP4'den bu plazmid derivelerine transloke olmuş ve oradan da başkalarına nakledilebilmiş olan bu dizi Transpozon A (TnA) diye isimlendirildi, TEM

beta-lactamase'ı üretimi için gerekli genetik bilgiyi içermekte idi (11). Plazmidlerdeki bakterinin fenotipinde meydana çıkan karakterleri kodlayan gen dizilerinin transfer ve replikasyonların sağlıyan bölümlerden bağımsız olarak gelişmiş oldukları kabul edilmektedir. Buna karşılık bazı genlerin, mesela R faktörlerindeki antibiyotik dirençlilik belirtenlerinin, ki bunlar bakteriye ancak geçici bir dönem için selektif avantaj sağlamaktadırlar, sınırlı ve transloke olabilen DNA segmentlerinden oluşmuş bir yığından gelmekte oldukları düşünülebilir.

Laboratuvarımızda rutin olarak kullanılmakta olan ve bu çalışmaya alınmış olan sonuçların elde edildiği Kirby-Bauer'in tek disk kullanarak suşları duyarlı ve dirençli (Pratik olarak ara zondakilerde dirençli olarak alındılar) olarak sınıflandırma yöntemi, bilindiği gibi kriterlerini hasta serumunda emniyetle ulaşılabilecek antibiyotik düzeylerinden almaktadır. Bulgularımızda mezlocillin, ampicillin'den tedavide % 36 vak'ada daha etkin bulunmuştur. Ancak bu ilaçlarda inokulum'un önemi kesinlikle belirtilmiş olup MIC ve MBC değerleri arasında da farklılıklar saptanmıştır (2). Aralarında *P. aeruginosa*'nın da bulunduğu bir çok mikroorganizma için bunun klinikteki değeri tesbit edilmelidir. Ayrıca tedavi sırasında dirençli suşların ortaya çıkabilmeleri olasılığı ciddi enfeksiyonların tedavisinde (mesela *pseudomonas*) yalnız kullanılmamalarını gerektirmektedir. Tedavideki etkinlikleri aminoglycoside'lerle, üçüncü nesil cephalosporinlerle ve beta-lactamase inhibitörleriyle beraber kullanıldıkları zaman önemli ölçüde artabilir.

## MEZLOCILLIN SENSITIVITY OF VARIOUS ISOLATED GRAM NEGATIVE BACILLI

Erdoğan BERKMAN

Nursel KURTER

### SUMMARY

A study was carried out in order to determine in-vitro mezlocillin sensitivity of Gram (—) bacilli which were isolated from various clinical specimens. 470 strains of bacteria were tested from November 1981 to March 1982. The sensitivity tests were carried out on Mueller Hinton agar medium according to the

standardized disc-agar plate method. The discs used, contained 75 mcg mezlocillin and 10 mcg ampicillin.

118 *Escherichia coli*, 107 *Pseudomonas*, 72 *Klebsiella* - *Enterobacter* gr org, 68 unidentified Gram (---) bacilli, 48 *Proteus*, 29 *Salmonella typhi*, 14 *Shigella flexneri*, 7 *Salmonella typhimurium*, 3. *Shigella sonnei*, 2 *Alcaligenes faecalis*, 1 *Providencia*, 1 *Shigella boydii* strains were shown % 77.9, % 62.2 % 55.5, % 66.1, % 50.0, % 100.0 % 100.0, % 28.5, % 100.0, % 100.0, % 100.0 and % 100.0 sensitive to mezlocillin but % 27.9, % 1.8, % 5.5, % 14.7, % 16.6, % 100.0, % 92.8, % 14.2, % 100.0, % 100.0, % 100.0 and % 100.0 sensitive to ampicillin respectively.

#### K A Y N A K L A R

1. Moellering Jr., R. C. New antimicrobial agents. Massachusetts General Hospital. Internal Medicine Course June 25, 1982.
2. Eliopoulos, G. M. Moellering Jr., R. C. Azlocillin, mezlocillin, and piperacillin: New broad-spectrum penicillins. *Ann. Int. Med.* 97: 755, 1982.
3. Heffron, F. Sublett, R. Hedges, R. W. ve ark. Origin of TEM beta-lactamase gene found on plasmids. *J. Bacteriol.* 122: 250, 1975.
4. Benveniste, R. Davies, J. Mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. *Ann. Rev. Biochem.* 42: 471, 1973.
5. Bilgi 4 nolu kaynaktan alınmıştır.
6. Bilgi 4 nolu kaynaktan alınmıştır.
7. Bilgi 4 no lu kaynaktan alınmıştır.
8. Datta, N. Kontomichalou, P. Penicillinase synthesis controlled by factors in *Enterobacteriaceae*. *Nature (London)*, 208: 239, 1965.
9. Datta, N. Hedges, R. W. Shaw, E. J. ve ark. Properties of an R factor from *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Bacteriol.* 108: 1244, 1971.
10. Richmond, M. H. Sykes, R. B. The chromosome integration of beta-lactamase gene derived from the P-type Of R factor. *RPI in Escherichia coli*. *Genet. Res.* 20: 231, 1972.
11. Hedges, R. W. Jacob, A. Transposition of ampicillin resistance from PR4 to other replicons. *Mol. Gen. Genet.* 132: 31, 1974.

**DEĞİŞEN ÇEVRE İLE GELİŞEN İNSAN PATOLOJİSİ**  
**VE**  
**ENDÜSTRİLEŞEN TÜRKİYE'DEKİ ÇEVRE SORUNLARI<sup>1</sup>**

Prof. Dr. Sabahattin PAYZIN

**G İ R İ Ő :**

Endüstrileşen ülkelerde hava, su, denizlerin ve bunlara ek olarak toprağın kirlenmesi, özellikle II. Dünya Savaşı sonrasında, 1952 Londra sisi (smog) nedeni ile 5.000 kişinin ölümü üzerine dikkatleri üzerlerine toplamıştır. Bu durumlar gitgide artarak çok ağır sorunlar yaratmıştır. Bu olaylara KIRLENME : POLLUTION terimi verilmiştir.

**ÇEVRE KIRLENMESİ SORUNU :**

Bu, 1961 de İtalya'da St. Vincent'te toplanan AMİEV'in (x) kongresinde uluslararası konu olarak ele alınmıştır. Tartışmalardan sonra hazırlanan komisyon raporu; **Kongre Kararı** olarak Birleşmiş Milletlere iletilmiştir. O zaman Birleşmiş Milletler'de kurulan ÇEVRE SORUNLARI PROJESİ SORUNLARI: United Nations Environment Project olarak ele alınmış ve ancak 8 Haz. 1972 de Stokholm'da Uluslararası Doğal Çevre Sorunları Konferansı toplanabilmiştir.

Hiroşima ve Nagazaki'ye atılan atom bombasının bıraktığı kirliliğin geç etkileri ise pek çok kimselerce incelenmiş ve bu arada Prof. Şiga ve diğerlerince hemen her kongrede ele alınmıştır.

1) Bu rapor Haz. 1982 de Kanser ve Çevre Simpozyomu'na sunulmuştur.  
(x) AMİEV, Assaciation Medical Intern. Etude de la Vie'nin kısa adı olup, yazar 1961 yılındanberi bunun icra komitesi üyesidir.

Onsekizinci yüzyılda Ramazzini (1633 - 1714) maden işçilerinin kurşun, civa, antimon ve boya işçilerinin mesleklerinden ileri gelen hastalıklarını tarif etmiştir (12).

## **ÇEVRE VE BAĞIŞIKLIK SİSTEMİMİZ :**

Doğada bulunan maddeler, karşı bağışıklık sistemimizde bulunabilen algıçlar ile tepkime göstererek bunlara korunmamız sağlanabilmektedir. Oysa yapay maddeler için bu durum farklıdır. Çeşitli kimyasal maddeler ve yapay gübreler için çok kez böyle bir korunağımız yoktur, zira akyuvar sistemimizde ve bağışıklıkla ilgili diğer organ hücrelerinde bu tür algıçlar ya yoktur veya özgülüdür. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) araştırma guru-bu 1974 yılı raporunda ...«endüstrinin ortama saldığı pek çok maddeler için, insan ve canlılar üzerinde, bunların etkilerini işçi ve çevrede yaşayanlarda oluşan ve süregen hastalıklar olasılığını ölçebilecek yöntemler henüz yoktur. Örneğin talidomit (Thalidomite) in teratogen etkisini saptamaktan yoksun kalmışızdır!» demektedir.

Bunu Birleşmiş Milletler'in çeşitli örgütleri, ulusal örgütler ve IIASSA (Uluslararası Sistem Analizleri Enstitüsü (x) gibi bilimsel kuruluşlar bu konuyu ele alıp incelemelerini sürdürmektedirler.

## **ÇEVREYİ NELER ve NASIL BOZUYOR?**

Çevrenin doğal durumu endüstrileşim ve kentleşim sonucu değişiyor. DSÖ AlmaAtadaki Assamble toplantısında: «2000 yılında herkese sağlık!» bildirisini yayınladı. Oysa bu amaca varmayı engelleyici faktörlerden en önemlilerinden birisi olarak çevre sorunları ve kirliliği ortaya çıkmaktadır.

Kanep, çevreyi: a) Birincil çevre (doğa), (primary nature) yani olduğu gibi bulunan doğamız, b) İkincil doğa (second nature) yani yapay olarak endüstrileşmiş ve kentleşim ile çok değişen ve hatta gece ve gündüz şartlarındaki çalışma yönünden bile değişen çevre olarak tanımlamaktadır (14).

Sağlık hizmeti modeli (nealth care model) geliştirilmek üze-

re 28-29 Ekim 1979 da Avusturya, Laksenburg (Laxenburg-Baden) de IISSA ve AMİEV'in ortaklaşa olarak tertipledikleri 20 ulusun temsilcilerinin katıldığı konferansta bu sorunlar ve değişen insan patolojisi tartışılmıştır (x). Bu toplantıya sunulan araştırma raporlarına göre insan patolojisini değiştiren çevreye bağlı etmenleri şöyle sınıflandırmak olasıdır;

İnsan patolojisini değiştiren faktörler :

### I — FİZİKSEL ETMENLER :

a — Işınlanım: radyasyon b — Titreşim: vibrasyon c — Gürültü : noise olarak üç öbekte toplanabilir.

### II — KİMYASAL ETMENLER :

Kimyasal etmenlerin bir bölümüne doğada rastlananlardır. Bunlara karşı az veya çok korunağımız vardır. Bir bölümü ise insanlarca biresimleri yapılan maddeler ve doğada bulunmayan kimyasallar: chemicals'dır. Bunlara karşı korunağımız yoktur. SO<sub>2</sub>, CO, CO<sub>2</sub>, kurşun berilyum, kadmiyum, florür, asbestos gibi doğada bulunan maddelerin bir düzeydeki miktarlarına karşı dayanıklılık gösterebilirsek te, bu düzeyi aştığı zaman ve yerlerde zararlı etkilere yol açabilirler.

İkinci öbek kimyasallar, insanlar tarafından biresimle (sentez) elde edilenlerdir. Her yıl binlercesi elde edilen bu yapay maddeler piyasaya sürülmektedir. Bunlardan kimyasal yapısı ile hastalık yapabilme, sayruganlık: disease inducer özelliklerinin illntileri kısmen aydınlanmıştır. Bazılarının ise sinergetik etkileri bildirilmiştir.

a — Organofosforlu insektisidler: Özgül enzimler ile rekabet eder ve onların yerlerini alırlar.

(x) Doğu ve Batı bloklarından 18 endüstrilemiş ülkenin birlikte kurup enerji, akarsu, hızlı tren, yerleşim ve çevre ile ilgili sorunların çözümünü için kurulmuş IISSA ile AMİEV in bu ortak toplantısı 1979 da Laksenburgta yapıldı. 59 üyenin çağrıldığı bu toplantıya yazar da davet edilmiş ve yeni endüstrileşen ülkelerin sorunları konulu bir rapor sunulmuştur. Konferansta yeni insan patolojisi tartışma konusu yapılmıştır.



- b — Organoklorür pestisidler: Bunların bazıları enzim oluşturan: enzim inducer dir.
- c — Bugün sadece tek halkalı aromatik bileşiklerin - eskiden sanıldığı gibi aksine iki halkalı aromatiklerde bu özellik olmadığı anlaşılmıştır - karsinogen olduğu belirlenmiştir. Tek halkalılar için en iyi örnek benzendir (1, 2), Aksoy.
- d — Biskloroalkil eter (Bischloro alkyl ether) ler yapısal karsinogenlik gösterirler. Bunların etkisine structure carcinogenicite: yapısal karsinogen ilirtisi denir.
- e --- Diepoksit (Diepoxyde) ler karsinogen oldukları halde monoepoksitler (monoepoxyde'ler) ya hiç veya pek az karsinogendirler.
- f — Laktonlarda uzun halka-dizini: (ring-strains) karsinogen olduğu halde, daha büyük ve düzensiz halkalar olanlarda karsinogenlik yoktur.

Avrupa Konseyi eksperler komitesi raporunda (Kimyasal madde ilişkileri bu biçimde açıklanmıştır) (28).

Kimyasal maddelerin kısa ve uzun süreli etkileri ve teratojen etkilerinin tam anlamı ile bilinip ölçilemediği belirtilen aynı raporda (28/sayfa 26), geriye doğru (retrospektive: Arda-yönelik) araştırmaların da zorunluluğuna değinilmiştir. Bu kimyasal maddelerin bu yönde basit sınıflandırımı şöyle yapılabilir :

### 2.1. — Plastik ve plastisizerler :

Plastik maddeler inşaat, ev eşyası, kap-kacak, taşıyıcılar, giyim eşyası v.b. alanlarda sık kullanılırlar. Genellikle bunlar monomer'lerin polimerize edilmesi ile elde olunurlar. Bunlardan bir kısmı, örneğin PVC (polivinil klorür) de olduğu gibi meslek hastalığı etmenidir. Polivinillerin ana maddesi vinil klorür (vinyl chloride) dir. VC ün kanser yaptığı keskinces biliniyor. Çok kez kap-kacak, su borusu gibi malzeme yapımında kullanıldığından, imalat sırasında içerisinde pe-kaz da olsa sızarak bu etkisini gösterebildiği saptanmıştır.

**Yanmaları :** Asıl sorun bu plastiklerin yanmaları ile ortaya çıkıyor. ABD de üç beş bin kişi her yıl bu yanmalar yüzünden ölmektedir (16). Bizde bunun miktarı hiç bilinmemektedir. Plastik sünger poliüretan yandıkça yangın daha kolay yayılmakta (otel yangınları) ve zehirli gazlar (kombüsyon gazları: CO, NH<sub>3</sub>, hidrojen siyanür, asetaldehid gibi çok zehirli ve yanıcı gazlar) çıkarmaktadır. Bu yanıcı gazlar yangını genişletmektedir. Çöplerin yakılması sırasında çıkan gazların zehiri yayılmaktadır. Yangında ölenlerin % 53 ünün kombüsyon gazlarını solumaktan, hastaneye ulaşabilenlerin % 42 sinin de solunum sistemlerinin zarara uğramasından öldükleri saptanmıştır. Fazla bilgi için kaynak (16) ve onun yangın dizinine bakılması.

Otomobil lâstikleri içinde PVC bulunduğundan teröristlerin yaktığı otolastiklerinden çıkan kara dumanların ne denli tehlikeli olabilecekleri açıktır.

ABD de her yıl inşaat için üretilen poliüretan 34.000 tondur. Gene ABD de 1978 de 3.5 milyon ton VC (PVM: polivinil monomer'i) üretilmiştir. Bunun 20.000 tonunun bu veya şu şekilde çevreye dağıldığı hesaplanmıştır. Bu madde kesin karsinogendir.

### **Poliklor bifenil (Polychlore biphenyl) (PCB) :**

General Electric firmasında 1929 da sentezlenip transformatorlerin yalıtımı için kullanılan bu madde, Hudson nehrine fabrika artıkları arasında sulara karışıyordu (1 kg PCB-günde). Balıkçıların yakınmaları önemsenmemişti. Oysa Niyuyork için 36.000 ton su nehirden çekiliyordu. Japonya'da bu madde bir fabrikada mısır yağı rafinasyonu sırasında yağa karışmış ve işçiler ve halktan 1550 kişi **Yuşo hastalığı - Yusho disease** adı verilen bir hastalığa yakalanmıştır. Japon hükümeti bu olaylar üzerine Japonya'da PCB üretimini yasakladı. Hudson nehrinde 1947-76 arasındaki sürede normalin (350 ppm) 70 katı üzerine çıktığı saptanmıştır, balıkları öldürdü. Fabrika ve sağlık idaresi mahkemece cezalandırıldı ve Hudson N. temizlendi (17).

**Table — 1 Gürültü ve titreşim vibrasyonun patolojik etkileri**

Etkilenen sistemler	Gürültü etkisi ile oluşan belirtiler (=)	Vibrasyonun vücutta etkisi
Özек sinir takımı (CNS)	Uyarılan etki (arousal reactin) Startle reaction: korku-ürküntü	Denge bozuklukları
Kalp-damar (CVS) sistemi	Vazokonstriksiyon BP ye eğginlik Kalp sisteki bozukluğu	Kan basıncı yükselmesi Bazı kan değişiklikleri
İçselgü bezlerinde (endokrin sistemde)	Sidikte kortikosteroid salgılamada değişikliği Katekolamin salgısı artışı	Dış (Ekstrauterin) gebelikler
Mide-barsak sistemi	Mide bezleri salgısında azalma	Mide-barsak bozuklukları
Psikoloji ile ilgili gidış	Bazı hallerde performans azalımı	Konsantrasyon güçlüğü Psikolojik performans azalması
Solumun sistemi	Solumun ritmi bozulur	Artan O <sub>2</sub> kullanımı Azalan solumun sayısı
Uyku ve annoyance	Uyku gürültünün türüne göre azalır Gürültü anlamına göre annoyance	Denge bozuklukları

(=) Mclean ve Tarnapolsky, Psychological Medicine, 7: 19, 1977 den

(+ +) Key A.F., Butler ve Ark. Occupational Diseases. A Guide to Their Recognition, USDHEW, Washington 1968 p 1977 ye Solinger, 1977 ye göre

## 2.2 — Yanma - geciktirgenler (fire - retardent) :

Bunlar yanıcı kumaş v.b. ların yanmasını geciktirmek amacı ile dokuma ipliğine katılırlar. İçlerinde antimon, fosfortrioksit vardır. Suya katılırsa ev halkına zararlı olurlar. Yüksek ısıda «modacrylic» iplikleri hidrogensiyaniür ve HCl açığa çıkarırlar. Bunlar çok toksiktir.

## 2.3 — Madenler :

Bunlardan platin, palladyum, rutenyum gibi asil madenler ve vanadyum, titanyum, nikel, kobalt ve manganez gibileri kimya sanayiinde katalizatör olarak ve özellikle polimerizasyon işleminde kullanılıyorlar. Bunların bir kısmının ve türevlerinin çok toksik olduklarını esasen biliyoruz. Organik bileşikleri de yeni sorunlar çıkarmaktadırlar. Özellikle cıva.

## 2.4 — Pestisidler (böcek öldürgenler) :

Bunlar a) klasik insektisidler b) kemosterilizant (chemosterilisent) lar, c) Böcek üremesi dizginleyicileri (insect growth regulators), ki bunlar böcek juvenile hormones larını taklid ederler, d) Phenormonlar : böcek cezbediciler : bunların 35 türü vardır. Bunlardan kemostretilizanlardan aziridinyl chemosterilisent' lar ve türevleri mütagendir.

## 2.5 — Deterjanlar :

Bunların bir çok türü çeşitli adlar altında piyasadadır. Esası dodosil sodyum sulfat olanlar sınır yüzü gerilimini azaltarak etki yaparlar. Sulara karışarak balıkların ve bilhassa yavrularının ölüme yol açarlar. Ayrıca kıyılarda köpükler yapmaktadırlar.

## 2.6 — Işığı duyarlatganlar (Photosensitizer) :

Bunlar kalgan (persisten) böcek öldürgenlerin yokedimi için kullanılan maddelerdir. Ancak dikkatle kullanılması gerekir. Örneğin ROTENONE, dieldrin ve fotodieldrine'in günışığı ile inaktivasyonunu sağlarsa da, parçalanma ürününü toksik maddelerin kalganlığını (persistance) artırır. Bunlardan bazıları çöplüklere

atılan polietilen, polipropilen, polistren ve PVC nin güneşte çözümü için denenmeğe başlanmıştır.

## 2.7 — Yapay gübreler :

Azotlu (amonyum sulfatlı, üreli v.b.), fosfatlı ve diğer tür kimyasal gübrelerin kullanımı için üretim gitgide artmaktadır. Üsulsüz kullanımı ile :

a) Toprağın çoraklaşması, b) Bilhassa güneşi az yerlerde prasa ve lahana ürünlerine geçip yerleşerek insanlarda hastalık yapmaları sağlık ve çevre sorunu yaratmaktadır.

## 2.8 — Yağlayıcı: lubricant'ler :

Bunlar da çevre ve sağlık sorunları yaratan çeşitli kimyasal ve petrol türevi maddelerdendir.

## 3 — BİYOLOGİK (DİRİMSSEL) ETMENLER :

Bunlar çevremizi kirleterek (sayıgahık: **disease inducer**) hastalık yapan canlı varlıklar veya onların salgıladığı toksinlerdir. Bakteriler, parazitler mantarlar, viruslar ve bunların bir kısmına aracılık veya konakçılık yapan böcek ve kemirgenler, evcil hayvanlar çevremiz ile sıkı ilintilidirler.

Bakteriyoloji, parazitoloji ve hijyen bilimlerinin ve onlara dayanarak gelişen epidemiyolojinin yardımı ile biyolojik etmenlerin etkileri çok iyi incelenmiştir. Kemirgen ve diğer hayvanların çevremizdeki durumu ve onların insanlara verdiği zarar ve geçirdikleri hastalıklar da zoonozlar bilimi yardımı ile yakınlarda etraflı bir biçimde incelenmektedir. Bunlara ait yayınlar artık klasikleşmiş sayılır. Yurdumuz içinde yapılan çalışmalarını da mikrobiyoloji dergi ve kitaplarında izlemek mümkündür (18, 24, 26). Bu konuda fazla durmak istemiyoruz. Ancak, kolera örneğinde (26), olduğu gibi değişen sosyal şartlarda biyolojik etmenin rolü açıkça belirginleşmektedir.

Yeni yerleşim alanları açıldığında o bölgede bulunan hayvanlar ve böceklerden insanlara bazı hastalıkların taşındığı gözlenmiş olaylardandır. Buna karşı Çin'de yapılan uygulamalarda

(MAO döneminde), meselâ serçelerin yok edilmesi, fare savaşı ile bir dereceye başarı sağlanmış, fakat bunda ileri gidildiğinden, fare-kuş-böcek dengesi bozulduğundan böcek artımı sonucu zararlı sonuçlara varılarak bu tür savaş yavaşlatılmıştır.

Toprakların tarıma elverişli hale gelmesi mikropların yardımı ile olur. Toprağın gübreli - besleyici bölümü ÜMÜS, bakterilerin topraktaki bitki artıkları ve diğer organik ve hatta madensel maddelerin bakterilerin yardımı ile parçalanması ve basit bileşikleri indirgenmesi ile oluşur\*. Hatta azotobakterler (baklagillerin yumrularında yaşarlar) tarafından havanın azotunun toprağa nitratlar halinde yerleştirilmesi ile toprak zenginleşir (2. ürün projesi).

Üst toprak katmanlarının madenler, yollar v.b. için kaldırılması, yarmaların derin katmanları ortaya çıkarılması ile üst toprak yok edilir. Ortaya çıkan derin toprak katmanları ise mikropsuz olduğundan bitki besininden yoksundur, gerekli mikrop florasının yerleşip toprağı islah etmesi çok yıllar alır. Bu nedenle yarmaların yüzeyleri yıllarca otsuz ve ağaçsız kalırlar. Bu durum insanlara elverişli alanların tahribine girer. Ayrıca zararlı madenlerin açığa çıkarak, örneğin asbest v.b., tozlarının rüzgârlar ile etrafa ve insanlara yayılmasına da sebep olur.

#### 4 — SOSYAL ETMENLER VE YERLEŞİM SORUNLARI :

İnsanlar toplum ve yerleşim yaşantısı ile bir çok toplumsal sorunlarla karşılaşır. Ayrıca yerleşim alanlarının çevrelerini de değiştirirler. Değiştirilen çevre doğa, insan sağlığı ve patolojisi üzerinde etki yapar.

Bunlar kentleşim (urbanisation), haber iletişimi (mass media), ticaret ve endüstrinin gelişmesi ile kendini daha çok ortaya koymuştur. Gelişmekte olan ülkeler, örneğin ülkemizde yeni yeni sorunlar görülmeğe başlamıştır.

Bunların başlıcaları :

(\*) Örneğin doğada pirit bakterilerce parçalanıp kükürt bileşikleri ile demir oksidlere dönüştürülür. Endüstride bundan yararlanılmaktadır.

#### 4.1 — Sahte kentleşim :

Kentlere ani ve engellenmesi mümkün olmayan göçler ile oluşan kentlerin köyleşimi olayı (gecekondular) (23).

#### 4.2 — Doğanın tahribi :

Plânsız, geleceği öngörmeden açılan yol, orman, kurulan yeni yerleşim alanları, yüzeysel ve yeraltı maden işletmelerinin artıklarının ve kazılarının yaptığı tahribat,

#### 4.3 — Tarım alanlarının düzensizliği :

Meraların tahribi, asırların geliştirdiği çayırların yok edilmesi, tarım için çok elverişli taban arazinin fabrikalar, depolar v.b. sanayi, ticaret tesisleri ile işgali, kent çevrelerindeki bağ, bahçelerin (yeşil kuşak) kent yerleşim alanı olarak yok edilmesi,

#### 4.4 — Altyapı eksikliği :

Altyapı (lağım v.b.) eksikliğinden kent artıkları ile suların, denizlerin ve toprakların çöp, lağım, fabrika artıkları ile kirletilmesi ile sorunların çıkması.

#### 4.5 — Kötü endüstri yerleşimi :

İlerisi öngörülmeden, zararları hesaplanmadan kurulan endüstrilerin hava, su, toprak, deniz kirlenmesi ve sahte kentleşime yol açması,

#### 4.6 — Kente göçenlerin uyumsuzluğu :

Kente yeni göçenlerin mevcut toplum gereklerine «uyumsuzluk: adapte olamama» sonucu ortaya çıkan sosyal ve psikolojik hastalık ve sorunlar ve hatta suçlar (13).

#### 4.7 — Foreman sendromu :

İşletmelerde becerikli işçilerin hızla eğitilerek çevreye uyanmadan yükseltilmesi sonucu yeni girdikleri üst düzey topluma

uyamama sonucu çıkan ruhsal bozuklukların oluşması (19).

Gibi daha da sıralayabileceğimiz bir çok faktörler ve bu arada :

#### 4.8 — Terrörizm :

Geleneksel (traditional) toplumdan «modern» topluma geçiş dönemlerindeki memleketlerde **GEÇİŞ AŞAMASINDA**: transisyonel» toplum kesiminin huzursuzluğu sonucu çıkan terör olaylarını sayabiliriz.

Bilhassa geçiş döneminde bir ülke olarak Türkiye'mizin bu tür sorunları üzerinde ilerde duracağız.

Yurdumuzda ortaya çıkabilecek ve çıkmakta olan sorunlar ile bizde de başlamış olan insan patolojisindeki değişme eğilimini incelememiz, ilerisi için önlemler alınabilmesi bakımından gereklidir.

### B — DEĞİŞEN İNSAN PATOLOJİSİ :

Doğada **Dirimsel-küre** (blosphore) sürekli olarak maddenin devinim ve dönüşümü (circluatlo) içindedir, ölüm - dirim savaşımı verir. Bir yandan basit elementlerin birleşimi: **synthesis** olurken, öteyandan ölen varlıkların organ ve dokuları parçalanarak - çok kez bakteriler ile - basit maddelere ve elementlere ayrıştırılır: **analysis**. Ama, doğada bu olaylar sırasında gerek son ürün ve gerekse ara ürün olarak ortama salınan bu maddeler karşı bağışıklık sistemimiz ile korunak sağlanabilmektedir. Oysa insanların endüstri yardımı ile **yapay-birleşim**: **artificial synthesis** ortaya attıkları ve doğada bulunmayan bu maddeler için korunağımız olmadığına yukarıda değinmiştik.

Çevreyi değiştiren etmenler radyasyon, gürültü, **titreşim**: **vibration**, kimyasallar ve artıkların umursanmadan ortama atılması ile ve endüstrileşmenin kötü uygulanışı sonucu bunlar, insan sağlığını bozmada rol oynarlar. Gitgide artan bu etkiler ile insan patolojisinde değişmeler olmaktadır :

a) Meslek hastalıkları oluşur. Bunlar ya kişiseldir veya küçük bir meslek öbeği insanı ilgilendirir.



b) Çok kez de geniş veya tüm insan toplumunu olduğu kadar hayvan ve bitkileri de ilgilendirir. Bunların etkisi ile akut, süregelen veya mütasyon, teratogen etkileri veya fiziksel ve psikolojik etkileşim ile bazı hastalıklar baş gösterir.

Bu tür hastalıkların doğal olaylardan ayrıcalıkları vardır. Bu konuda 1979 Baden IIASA konferansında sunulan bildirilerin ayrıntıları ışığı altında değişmekte olan insan patolojisini özetlemeye çalışacağız. Bu hastalıklar insanların doğadaki şartlara uymamasından ileri gelir. Zira «İnsanın çevreye uyum yeteneği çok yüksek olmakla beraber, sınırsız da değildir.» (14).

## A — FİZİKSEL ETMENLER İLE OLUŞAN HASTALIKLAR :

y — Gürültü ile oluşan hastalıklar :

Moskov ve Ettema (6) 1979'a göre, gürültü, insanda katalamin ve kortikosteroidlerin etkisini arttırmaktadır. Zihin yükü ve «reticular arousal system» : sempatik ve parasempatik sistemi aktive eder. Sinus aritmisi (vagus) ve yüksek vuruşu üzerine etki yapar.» diyerek açıklamışlardır (Moskov ve Ettema 1977). Gürültü «pulse: vuruş» biçiminde olursa çok etkilidir. 170 dB den yüksek ses şokları iç kulak sıvısı ile algıç hücreler: receptor cells'e kötü etki yapar. Şöyle ki :

- Sitrit asidi siklusu enzimlerine  $O_2$  yi azaltarak etkiler
- Lizozomal enzimleri arttırarak aşırı zarara uğratar.

Bürolardaki hava serinleticilerin ses ve titreşimleri de zararlı etki yaparlar.

Meslek hastalıklarının 1:3 ünün gürültü ile ilgisi saptanmıştır. Çalışanların % 18 inin 85 dB ses düzeyi ile (maden, besin, dokuma, kâğıt, v.b. endüstrileri) karşı karşıyadırlar (Rattanen). Kent nüfusunun % 80 ninin taşıt gürültüsünden uyku sorunları vardır. (Bak. Tablo 1)

Ettena ve ark., trafik gürültüsüne maruz kalanları bir ve üç saatlik süreler ile incelemiştir. Nabızda azalma, nabız basıncında: pulse pressure düşme, sinüs aritmisi, diastol kan basıncında artma gözlemişlerdir.

Amsterdam Şifol (Shiphol) hava alanı çevresi halkından 5828 kişide kalp-damar ilâçları alan ve almayanların durumlarını incelemişlerdir :

**Tablo 2 — Şifol hava alanı çevresi hakkında hipertansiyon durumu :**

İlaç alma durumu	UÇAK GÜRÜLTÜSÜ DURUMU	
	Düşük yerde 45 - 60 dB	Yüksek yerde Daha çok
İlaç alsın veya almasın toplam kişi s.	3595	2333
Kalp ve damar ilâci alanlar	% 5.5	% 7.5
Hipertansiyonu olanlar	% 10	% 15.5

Ettena ve ark. dan

Ses düzeyi yüksek olan bölümde oturanlardaki fark tabloda açıkça farklı olarak görülmektedir.

Japonya'da Hattori ve Ando, Osaka hava alanı çevresindeki gebe kadınların belirgin olarak 3000 gr altında daha az ağırlıkta bebekler doğurduklarını saptamışlardır. Kaikov (1968) ABD de 11 milyon yetişkin ve 3 milyon çocuğun gürültü nedeni ile işitmelerinde azalma olduğunu saptamıştır. Komerov (16) 1979'a, göre gürültülü yerlerde çalışanların % 75'i işitmelerini tam olarak yitirmektedirler. Zihin yükü ve gürültü bir arada olunca sadece işitme kaybına değil, **gerilim : stress syndrome** belirtilerine sebep olmaktadır. Bu da kalp ve damar hastalıklarını arttırmaktadır.

## 2 — TİTREŞİM, VİBRATIO HASTALIĞI :

Titreşim : vibratio'nun zararlı etkileri ağır taşıtları kullananlar, kompressör ile taş kıranlar, zincir testere kullanan orman işçilerinde görülür. Finlandiya'da Parvi ve Komi (20) zincir tereyeyi on yıl kullananlarda *N. radialis* in duyu dalında **iletim hızını : conductivity velocity**  $49.2 \pm 11.8$  m/s olarak bir ortalama hız saptadığını, oysa vibrasyona maruz olmayan işçiler gurubunda bunun  $62.2 \pm 7.9$  m/s olduğunu bildirmişlerdir ( $P < 0.001$ ). Bu araştırmacılar 40 M/s den az olan iletim hızının tam patolojik olduğunu belirtmişlerdir.

**Titreşim sendromu :** **Vibration syndrome** vazospastik nöbetler şeklinde ve Reyno hastalığını andıran belirtiler gösteriyor. Ağrılar, beyazlaşmış parmaklar parestezi, bağ dokusunda değişmeler bunun başlıca belirtileridir.

Bulgaristan'da traktör sürücülerinin **columna vertebralis** lerinde titreşim sonucu omurlarda yassılaşım ve **yozlaşım : degeneratio** belirlediğini bildirmişlerdir (34).

Finlandiya'da meslek hastalıklarının 1:3 ünün gürültü ve titreşim ile ilintili olduğu saptanmıştır (29). Traktör, ağır taşıt sürücülerinde **dikey-titreşim: veritcal vibration** nun somatik etkisi omurganın oynak yerlerinde görülmektedir. Korhonen 1977.

Endüstri memleketlerinde toplumun % 9'u 50 Hz ile 1000 Hz arasındaki titreşimlere maruz kalmaktadır. Araştırmalar 500-1000 Hz arası vibrasyona 900 saat, 100 Hz vibrasyona 5000 saat maruz kalınca **TVD (traumatic vasoprestic disease)** oluşturan patolojik etki yaptığı anlaşılmıştır.

### 3 — IŞINLANIM : RADIATION HASTALIĞI :

**İyonlaştırıcı ışınlanım : ionising radiation** ile insanlar iki türlü karşılaşmaktadırlar :

a) Yüksek dozda ışınlanım : çekirdek enerjisi ile çalışan endüstri, gemi, santral v.b. ile uranyum madenciliği sırasında,

b) Düşük doz radyasyon : Tıbbî muayeneler sırasında : X-ışınları, izotoplar, televizyon seyri... Derin su-kuyuları<sup>2</sup>, alüminalı beton inşaattan<sup>3</sup> alınan düşük dozda radyasyonlar da bu aradadır. Bunların dozunu ölçmek için **MAYÖNEZ AYGITI** (Mayönez 1978) geliştirilmiştir.

Plessas (D. Plessas 1974) Atom Enerjisi Komisyonun'un kabul ettiği radyasyon dozunun (0.17 rad/yıl) zararlı olmadığını bildirmiş olmasına rağmen, iş X-ışını, TV seyri sırasında alınan

(2) Su için açılan derin kuyulardan bazılarında radyasyon saptanmıştır.

(3) «Aprated alumina concrete» denilen betonların bazılarında bina kapıları açık olarak yapılan sayımlarda 2 gci/1 ve üstü radyasyon bulunmuş, havalandırma etkisiz.

bu miktar radyasyonun bağımsızlık sistemini baskılayarak kanserden ölümü arttırdığını bildirmiştir.

Işınlanımın yol açtığı lösemi, tiroid, akciğer, kemik, deri kanserlerinden başka uzun süreli etkileşimi sonucu teratogen etkisi üzerinde binleri aşan yayın yapılmıştır.

$H_2O \xrightarrow{\text{ag}} \cdot H + OH \cdot + C \cdot \text{ag}$   
 $e \text{ ag} \xrightarrow{O_2} \cdot O_2$   
 $\cdot O_2 + H^+ \xrightarrow{\quad} H_2O$  yani serbest radikallerin etkisini sağlar (7).

Radyolojik risk'in tabiatının saptanabilmesi için pek çok yayınlar yapılmıştır. Kanserojen, mütagen kimyasallar ve toksik maddeler için radyasyon ile eşdeğer olmak üzere RADİOEKUIVALENT: İŞİNDEĞER) terimi ortaya konmuştur. Bu konuda yurdumuzda da az çok yayınlar vardır, üzerinde fazla durmayacağız (7).

#### 4 — MORÖTESİ : ÜLTRAVİYOLE İŞINLANIMI HASTALIKLARI :

Morötesi : ultraviyole (MÖ : UV) ışınları mikropları öldürmek hiç, yoksa azaltmak amacı ile amaliyathane, laboratuvar, et kombinasi buz odaları, depolar ilaçları ampullere dağıtma atöyeleri ve diğer benzeri endüstrilerde kullanılır.

Kullanım alanı altmıştan çok meslektedir. Fakat en önemlileri maden kesme ve kaynak işleridir. MÖ=UV nin 200-280 nm dalga uzunluğunda olanları çok zararlı olurlar. Bu dalga boyu MÖ ışınları protein ve nükleoproteinler somurduğu: absorptlon için dirimsel - biyolojik yönden çok etkilidirler ve onların yapısını bozarlar. MÖ ışınlarının gözlere kötü etkisinden başka, deri kanserlerine yol açmaları da önemlidir. Deri yanıkları, konjunktivitis, keratitis, sade yapay MÖ ışınlarından değil, fazla güneşte kalmak ile de oluşur.

ABD inde % 12.5 oranda deri kanseri Detroit'te görüldüğü halde, Güney ABD inde bir kent olan Brimingam'da bu oran % 47.5'a çıkıyor. Sovyetler Birliği'nde kuzey illerinde oran % 6 iken, güney illerinde % 48 olarak UV ışınlarına açık olan kısımlarda görüldüğü saptanmıştır.

## 5 — MİKRODALGALAR : Magnetik Dalga Hastalıkları :

Bunlar başta metal kesme ve endüstrisi olmak üzere, çeşitli mesleklerde çalışanlarda görülüyor. Rantanen (29), Kallinaki ve Kallinaki (1976) nın bulgularına göre, elektromagnetik dalgaların kuvantum enerjisinin düşük olması nedeni ile biyomakromolekülleri iyonlaştıramadığını belirtmiştir. Ve,

- a) Isısal = termal                      b) ısısalsız = non - termal

etkisi olduğunu ve ısısalsız = nontermal etkinin vücutta sonu-  
rumu : absorbtion'u sonucu oluştuğunu saptamıştır.

**TABLO 3 — Elektromagnetik Mikrodalgaların Etkisi**

Isısal (termal) etkisi	Isısalsız (non -termal) etkisi	
	Subjektif etkisi	Objektif etkisi
Yerel yanıklar	Baş ağrısı	EEG değişiklikleri
	Bitkinlik	Duyu alım çeşinin yükselmesi
Katarakt	Bellek azalışı	Zamanlama yeteneğinde gecikme
	Seks gücü azalışı	Şartlı refleks gecikmesi
Retinanın haraplanması	Uykusuzluk	Bradikardiler
	Göğüs ağrıları	Sinüs aritmileri
	Irritabilite artışı	Mongolizm riski artışı
		Üreme ve gebelik görevi bozuluşu
		Teratogen etkiler

## B — KİMYASAL MADDELER İLE OLUŞAN HASTALIKLAR :

Bir çok kimyasallar (Chemicals), başta kanser olmak üzere (31) insan ve hayvanlarda çeşitli hastalıklar yaparlar. Burada geniş ölçüde kullanılıp çevreyi bozarak insan patolojisinde değişiklik yapanlardan söz açacağız.

«Çevrenin sorunu çevre için değildir, insan içindir. Damıtık

su çok arıktır ama insan sağlığı için yararlı değildir,» Komerov (17). Bu nokta göz önünde tutularak kimyasal maddeler daima kullanılacaktır; ancak zararlarına karşı denge kurularak.

## 2.1. PLASTİK VE PLASTİZER'lerden oluşan hastalıklar (4)

**Polivinil (Polyvinyl) plastikler :** PVC: Oto lâstiği, hortum v.b. kullanılır.

Bundan ileri gelen hastalık plastiğin kendinden değil, içinde az miktarda kalan **monomer vinil klorür (VC)** den ileri gelir. VC ile yapılan çalışmalar bunun ur-yapıcı olduğunu göstermiştir.

Maltoni 700 mg/M<sup>3</sup> VC buharına maruz bırakılan kemeler (rattus) de angiyosarkoma oluştuğunu bildirmiştir. Gebe kemeler 16.8 g/M<sup>3</sup> VC buharına maruz bırakılınca ' **angiosarcoma**'lı yavrular doğurmuşlardır.

Vinil klorür işçilerde meslek hastalığı olarak karaciğer, parmak uçları ve tabanlarda dolaşım bozuklukları da yapmaktadır.

### **Poliklorür bifenil (Biphenyl polychlorure) :**

Poliklorür bifenil (BP) barbitüratlarda olduğu gibi karaciğer hücre enzimlerinde zararlıdır. Porfirin metabolizmasını bozar. Az dozlarını uzun süre alma ile timus, lenf bezleri ve immün sisteme zarar verir. Gonadlara etki ile kısırlık yapar. Keza hipotalamus bozuklukları belirtileri de yapabilmektedir.

## 2.2. PESTİSİD : BÖCEK ÖLDÜRGENLER'in etkileri :

Bu konuyu Avrupa Konseyi 1977'nin PESTİSİDES'ler adlı raporu (4. baskısından S.S. Yrd. Bak. çevirisi, mimograf baskı) nın ışığı altında gözden geçireceğiz.

Komisyonun bu raporuna göre «pestisid» terimi şunları kapsamaktadır : İnsektisidler, kene öldürgenler, nematisidler (**nematicide**), Fungusidler, bakterisidler, herbisidler (**herbicide = bitki öldürgen**), kuş ve yabancı hayvan öldürücüler.

(4) Plastikler, adlarından anlaşılacağı üzere, monomerlerin polimerleridir. Polietilen, polistren, polifenol, poliüretan, galivinil... gibi. Asıl sorun bunların yanması ile ortaya çıkıyor : ABD de her yıl bu yüzden 200000 kişi hastalanıp 2000-3000 kişi ölüyor (16).

Bunların tanım alanında ve sıtma gibi bazı hastalıklarla savaşa kullanıldıklarını biliyoruz. Keza yiyeceklerin korunması için depolar ve bizzat yiyeceklerin ilâçlanması da kullanılırlar. Yurdumuzda salgın şeklinde patlak veren KARAYARA - PEMBE YARA hastalıkları ile bunlar toplumun dikkatini üzerlerine toplamıştır. Nihayet Çam, Diyarbakır ve bilhassa Bismil bölgesinde ilk karayara ve pembe yara olgularını yayınlamıştır. Bir çok hastalar Ankara'daki kliniklere incelenmek üzere yatırılmıştır. Doğramacı, Rey (WRay) ve ben Bismil Sağlık Ocağında bizzat gördüğümüz 28 kadın, erkek ve bebekten (bebekler daha çok pembe yara tipinde belirtiler gösteriyordu) aldığımız materyeli Ankara'ya getirerek, Ankara'ya kliniklere gelen diğer olguların nümuneleri ile birlikte inceledik. Ben hücre kültürlerinde viroloji yönünden incelemeler yaptım ve her hangi bir virus üremesi elde edilemedi. Diğer viroloji testleri de sonuç vermediğinden, dekanlığa hastalığın virusları ile ilintisi olmadığını belirten bir rapor vermiştik (27). İncelemelerin sonucu hastalığın, tohumlukların fosforlu insektisidlerle ilâçlandığı ve bu buğdayların kıtlık nedeni ile yenilmesi sonucu ortaya çıktığı saptandı. Hastalıkta porfirinüri karakteristik olduğundan TÜRK PORFİRİNÜRİSİ adı verildi (Bkn. Doğramacı ve başkalarının yayınları).

Akut ağulanmalara (toksemi) genellikle fosforlu böcek - öldürgenler yol açıyor.

Başta DDT, heksaklorobenzen, cıvalı böcek öldürgenler ile yirmi yıldır gerek Yakın-Doğu ülkeleri ve gerekse yurdumuzda sık sık ölümlerle sonuçlanan olaylar patlak vermiştir. Günlük gazetelerde bu tip hastalık haberlerine her zaman için rastlanmaktadır. (Follidol zehirlenmeleri)

**Tiroidea bezi kanserine sebep olduğu için DDT'nin kullanılması DSÖ'ünce kaldırılmıştır.**

**Cıvalı mantar-öldürgenler :** fungicides toprakta kalıntı: residue bırakırlar. Bunlar sular ile dere ve ırmakla ve denize akar. Balıklarda metil merkür (metlyl mercure) birikir, miktarı 1 mgr/Kg ı aşar. Bu yüzden İskandinavia ve ABD lerinde metil merkürün yol açtığı salgınlar görülmüştür. Bunun üzerine piyasaya tüketim için sunulan balıklarda kilogram başına miligram

olarak en çok bulunabilecek metil-merkür düzeyleri bazı ülkelerde şu şekilde saptanmıştır :

	ABD	Almanya	İtalya	Fransa	Japonya	İsveç
Metil merkür mg/Kg olarak	0.5	0.5	0.5	0.7	1	1

Memleketimizin balıklarında bir araştırma yapan Türkân Sungur (33) un bulguları ise şöyledir :

Kefal (% 34), İstavrit (% 38) ve Yayın (% 60), balıklarının cıva ile bulaşkın olduğu ve kilo başına 0.6 ile 1.2 arasında cıva kapsadıkları saptanmıştır. Bu durum ile yukardaki normlar karşılaştırılınca durum dikkati çekicidir. Yazıya, ayrıca, Sakarya Irmağı, balıklarının Karadeniz balıklarına göre daha çok cıva kapsadıkları ve bu farkın anlamlı bulunduğuna da kayıtlıdır.

### 2.3. KONEKLORÜR : CONECLORURE zehirlenmeleri :

Koneklorür 400 adlı kimyasal insanlarda akne, aşırı boya artışı (Hyperpigmentation), deri bezlerinin aşırı salgılamaları, tırnak ve sümeysarlar (mucosa) larda yaralar başlıca ağulananın belirtileridir. İştahsızlık, bulantı, bitkinlik, gebe kadınlarda erken ve sağlığı az bebek doğumu görülür.

Bu yazı yazıldıktan sonra gelen Weakly Epid Rec. (Who) 25 Ağ. 1981 sayısında Sri Lanka Kolombo Tıp Fak. since yapılan bir araştırma bildirilmiştir. Sri Lanka (Seylan) da 1975 - 80 arasında 13327 pestisit zehirlenmesi olgusu hastaneye yatırılmış ve binde dokuzu ölmüştür. Yarıdan çoğunda fosforlu pestisitler (organofosfor) sebep idi.

### 2.4. MİKOTOKSİN (ALFATOKSİN)'ler ve hastalıklar :

Bazı tür mantarların (aspergillus, penicillinum) otomikoziz, dermatomikozis, bronşit, pnömoni yaptıkları biliniyordu. Oysa İngiltere'de başka bir hastalık türü 1961 de görüldü. Brezilya'dan alınan yemleri yiyen 200 000 hindi bilinmeyen bir hastalıktan öldü. Ölüm sebebinin belirlenememesi üzerine, birinin tavsiyesi ve Rusça yayınlı kaynak göstermesi üzerine, bu alanda çalışan



Sovyet araştırıcı uzmanları davet edildiler. Sonuçta Oranyenburg salgınında olduğu gibi, bunun da, besiyerlerinde üreyen mantarların salgıladığı **aflatoksin**'lerden ileri geldiği saptandı. Serin ve kötü, nemli depo şartları altında saklanan, fasulye, fındık, piring, antepfıstığı gibi ürünlerimizde de bunların olduğu ifadelerden anlaşıldı. Dışsatım yaptığımız ülke gümrüklerinde aflatoksin dozağı yapılmakta idi ve normlar üstünde aflatoksin bulunan bu ürünlerimiz, Kanada, ABD ve Almanya'dan lade edilmişlerdir.

Aflatoksinler öncelikle karaciğer kanseri (**hepatoma**) lara sebep olurlar. Aflatoksinlerin genç ördeklerde  $LD_{50} = 18 \text{ mgr/Kg.}$  lık miktarı karaciğer kanseri yapar. Bu akut dozu olup ölümlü: subletal dozları da altı ayda kanser yapabilmektedir.

Hamsterlerde teratogen etkisi incelenmiştir. Sekiz günlük gebe hamsterlere  $4 \text{ mg/Kg}$  aflatoksin verilenlerin % 24.4 ünde **bozukbiçimli = malformation** yavrular olduğu ve % 17.6 sının ise öldüğu belirlenmiştir.

Üzölerek belirtelim ki, ABD ve Kanada'ya yollayıp ta bize geri yollanan aflatoksinli fındık ve Antepfıstıklarımızı kendi bilinçsiz halkımıza yedirmiş bulunuyoruz. Bu konuda Övat, Payzın (9-25) ve diğer yayınlara bakılmalıdır.

## 2.5. Polisiklik hidrokarbonlar : **BENZPİREN VE KANSER :**

Benzpiren (3.4. benzpyrence =  $C_{20}H_{12}$ ) beş halkalı bir hidrokarbondur. Zift ve katranların yüksek ısıda damıtımı ile ortaya çıkar. şikago, Paris, Detroit, Los Ancelos, Kopenhag, Osaka ve diğer büyük kentlerin havasında çok bulunmuştur.

Benzpirenin aşırı derecede kanserogen olduğu (Bogovski 1960, Detrie 1969 v.b) saptanmıştır. Bunun akciğer kanseri oluşumunu iki kat arttırdığını pek çok yazarlar bildirmişlerdir (Bknz. Kome-rov 2 - 17).

## 2.6. YAPAY GÜBRELER :

Nitrogenli gübrelerin çok kullanıldığı lahana, prasa ve ıspanak tarlalarında, güneşi az K. Almanya, İskandinavya memleketlerinde bu tür kimyasalların sebze ve topraklarda birikimi ol-

maktadır. Lahana ve ispanak yiyenlerde, özellikle çocuklarda me-  
tehmoglobini, siyanoz ile belirgin hastalık salgınları ve ölümler  
görölmüştür.

ABD de yeşil hastalık denilen bir hastalık ineklerde süt azal-  
ması ve diğer belirtiler ile ölümlere yol açmıştır. Kullanılan güb-  
relerde arsenik bulunması bu (green-grass) hastalığının nedeni-  
ni açıklamıştır. Arseniğin ise akut ve süregelen etkileri hekimleri-  
mizin mâlumudur ve romanların konusudur.

## 2.7 METİL MERKÜR ZEHİRLENMESİ :

Japonya'da yüzden çok ölüm ile sonlanan salgında : Beyinci-  
ğin ağır haraplığı, beynin haraplığı, «diencephalon» nun mesaras-  
yonu, çevre sınırlarının paralizi, böbrek, karaciğer hücrelerinin  
yozlaşımı ve sindirimi aygıtının haraplığı görölmüştür. Konuşma  
ve iştahın bozulması ve tam felçler ile ölüme gitmiştir hasta-  
lar (Takekukhi). Minimata körfezine bir fabrikadan karışan cıva-  
lı lağım suları cıvanın metilleşimi ile balıklara geçmesi ve onla-  
rın yenilmesi ile bu salgın çıkmıştı.

Gemlik körfezinde artan cıva oranıtısı bizi böyle bir felâket  
için hazırlıklı olmamızı gerektirmektedir, düşündürücüdür.

## 2.7 — Deterjanlar

En azından 2000 yıllık geçmişi olan ve yağ asitlerinin sod-  
yum ve potasyum hidroksid ile birleşimi ile elde edilen sabun-  
lardan çok farklıdır DETERJAN'lar.

Bunlar, temizlik amacı ile belirli bir işi gören, özel olarak se-  
çilmiş, esasını Na-dodosil sulfat veya lauril-sulfat oluşturun kar-  
maşık kimyasallardır. (Bknz. R. Karapars 15).

Kar Pars'ın (S: 858) bildirdiğine göre yurdumuzda kullanı-  
lan deterjanlar «sert» denilen ve doğada mikroorganizmalarca par-  
çalanması geç ve güç olan veya olmayan birikici türlerdir, eski tip-  
lerdir. Oysa çabuk parçalanıan alkil sulfonatlar (LAS) on yıldan-  
beri ileri memleketlerde bunların yerini almıştır.

Dodosil sulfat farelerde tereyağ asidi : butirik asid 4-(55 S)  
sulfat haline ve sonra da (ø-butirilaceton) alfa butirilaktön'a dö-

nüştüğü saptanmıştır. Bu maddelerin depresyon yapıcı etkisi uzun zamandanberi bilinmektedir.

Deterjanların Ankara sularındaki durumunu inceleyen Karapars, yağışlı havalarda  $0.158 \pm 0.017$  mgr/lt ve kurak havalarda ise  $0.123 \pm 0.016$  mgr/lt deterjan bulunduğunu saptamıştır. DSÖ'nün saptadığı azami bulunacak miktar için norm 0.5 ppm (= m.b.k. = milyonda bir kısım) odluğuna göre üst düzeye yaklaşma durumu açıktır.

## 12.8. ATMOSFER VE KİRLİ HAVANIN ETKİLERİ :

Atmosferin hastalıklar ile ilişkisi çok eski çağlardanberi dikkati çekmiştir. Sanırım ki hava ve iklim şartları ile ilişkilerine ait klasik en iyi yazı İbn-i Sina'nın Kanunu Tıb'ında görülebilir (\*). Güneşin aktivitesi ile (solar activity) atmosfer basıncı, ısı, nem oranında değişiklikler olur. Keza magnetosfer : magnetosphere ve iyonosfer : ionosphere çalkantılara ve yerin elektromagnetik alanında gerginliğe yol açarak organizmalarda değişiklikler yapar. Bunlar da özellikle kalp-damar, ve sinir sistemi hastalıklarına yol açar.

İlk olarak Mur (Moore 1886) güneş aktivitesi ile hastalık salgınları arasında bir ilinti bulmuştur. Bu aktivite her 11 yılda bir gaga-peak yapmakta olup devrîdir. Bu dönemlerde yalnız canlılara etki yapmakla kalmaz, deprem, buzul ve buzdağlarının hareketlerini de etkiler. Siklon, anti-siklon, tayfunların da bu dönemlerde arttığı saptanmıştır. Kuraklıklar da bu nedenle devrîdir.

Normal durumda kış aylarında çocuk ve 60 + yaş gurubu kimselerin kalp-damar ve solunum hastalıklarından daha çok öldükleri bilinmektedir. Ancak, Komerov (1979) tarafından ayrıntıları ile bildirilen bu normal etkileri incelemek konumuz dışındadır.

Kentleşen ve gelişigüzel endüstrileşen ülkelerin sorunu olan hava kirliliğinin sebep olduğu ve önüne geçilmesi mümkün olan tehdit sonucu olan hastalıklar burada kısaca incelenecektir.

---

(\*) İbn-i Sina'nın Kanunu Tıb'ı yeniden İngilizceye çevrilmiş olup, Tıp Tarihi K. da mevcuttur.

Hava kirliliği hastalıklarının başlıcası Niyu Orleans astması ve Tokyo - Yokohoma solunum hastalığı :

Havada, özellikle SO<sub>2</sub> çoğaldığı zaman, hava kirliliğinin sebep olduğu solunum hastalıklarıdır. Bilhassa erkek çocukların hava kirliliği sonucu bronşit, sinüzit ve pnömoniden daha çok müteessir oldukları gösterilmiştir.

### **KOGAI HASTALIKLARI** (Japonca hava kirliliği hastalıkları) :

Japonya Sağlık Bakanlığı nüfusun binde 127 sinin (KOGAI) solunum hastalıklarından zarar gördüklerini saptamıştır. Astma, nöroz ve böbrek hastalıklarının bir kısmının çevre kirliliğinden ileri geldiğini ve bunlara kogai : çevre kirliliği hastalığı adının verilmesini kabullenmiştir. Çevre kirliliği belirli normları aşan bölge halkına özel bir sosyal prim verilmektedir (Komerov 16 da S: 17).

Hava kirliliğinde SO<sub>2</sub>, ekzoz gazları (CO), kurşun (satürizmm yapar) ve mikroelementler rol oynar. Batı Almanya'da Mores ve Vayzenşutter (Welsenschutter) 1977, havadaki kükürt gazları ile bronşit arasında matematiksel ilinti bulmuşlardır. Makfarian (McFarlan) 1977 havada kükürt gazları ile bronşit ve astmadan ölüm ile, Londra'da kesinkes ilinti saptamışlardır. Menfis (ABD, Memphis) de yapılan araştırmada solunum hastalığı olmayan kalp - damar hastalıklarında, solunum hastalığı başlamadıkça, hava kirliliğinin artması ile ölüm-oranının kalp - damar hastalıkları yönünden artmadığı anlaşılmıştır.

Surzhikov (1978) uzun yıllar hava kirliliği ile meteorologil bulguların ilintisini ve hastalık oluşumuna etkisini incelemektedir. Ve,

A	B	C	D
Yüksek sertlikte hava	Yüksek derece sert	Düşük sertlikte	Düşük sertlikte hava
Yüksek derece kirlil	Az derecede kirlil	Yüksek derece kirlil	Düşük derece kirlil

Bunlardan en tehlikelisinin A durumu olup yılda % 64 günde görülmesine karşı hastalık artışındaki payını % 13 oranında bulmuştur. Azamî düzeye ulaşan gazlardan 7 gün sonra akut olguların miktarı azalmağa başlamaktadır.

Havada CO artışı kanda karboksihemoglobin artışına yol açar. Trafikğin yoğun olduğu semtlerde, özellikle yer altındaki pa-

sajlarda çalışan kişiler için bu durum önemli tehlikeler yaratır.

Hava kirliliği için Londra sis felaketinde ölen en az 5000 kişilik felâketten sonra pek çok yayın (yurdumuz dahil) yapıldığından üzerinde kısaca duruyoruz.

Türkiye'deki hava kirliliği normları ile ilgili bu güne dek yapılan araştırmaların sonuçlarını aşağıda vereceğiz.

Hava kirliliğinden ölümlerin solunum hastalıklarından ileri geldiği bilinmektedir. Astmadan ölüm nadirdir denilmesine rağmen ABD de yapılan araştırmalarda astmadan ölümün sanıldığından çok olduğu ve astmalıların hava kirliliğinden çok zarar gördükleri saptanmıştır.

**Hava kirliliğinden anı ölümlerin beyinde ödem oluşmasına bağlı olduğu da anlaşılmıştır.**

## HİDROKLOROTİAZİD - AMİLORİD HCl KARIŞIMININ SPEKTROFOTOMETRİK TAYİNİ

Ecz. Pınar BULUT (\*)

Ecz. Fatih TÜRELİ (\*)

Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Müessesesi

### Ö Z E T

Hidroklorotiazid-Amilorid HCl karışımında hidroklorotiazid miktarı, karışımın 270 nm ve 293 nm deki absorbsiyon farkını, standard hidroklorotiazidin aynı dalga boylarındaki absorbsiyon farkı ile karşılaştırmak suretiyle tayin edilmiştir. Amilorid HCl miktar tayini ise 360 nm deki maksimum absorbsiyonundan yararlanılarak yapılmıştır. Ayrıca hidroklorotiazidin İnce Tabaka Kromatografisi yöntemi ile kantitatif tayini çalışılmıştır.

Hidroklorotiazidin önerilen spektrofotometrik yöntemle tayininde, 1-10 mcg/ml konsantrasyonları arasında Lambert - Beer yasasına uyulmaktadır. ( $r = 0,999$ ,  $P > 0,05$ ) Spektrofotometrik yöntemin varyasyon katsayısı % 0,79. İnce Tabaka Kromatografisi yönteminin varyasyon katsayısı ise % 3,6 bulunmuştur.

### G İ R İ Ş :

Hidroklorotiazid ve Amilorid HCl kombinasyon halinde kullanılabilen diüretiklerdir. (Şekil I) Tabletleri 50 mg hidroklorotiazid ve 5 mg amilorid HCl içerecek şekilde formüle edilirler (1).

Hidroklorotiazidin yalnız veya reserpinle kombinasyonlarına uygulanan çeşitli miktar tayini yöntemleri vardır. Merkürimetrik (2), Bromatimetrik (3), Kompleksimetrik (4) Potansiyometrik (5), Susuz titrasyonla (6), Spektrofotometrik (7, 8, 9, 10), Ko-

(\*) İlaç Kontrol Lab. Grup Başkanlığı.

lorimetrik (11, 12, 13), Polarografik (14), GLC (15), HPLC (16, 17, 18) yöntemleri ile farmasötik preparatlarda ve biyolojik sıvılarda miktar tayinleri yapılmıştır.

Karışımların spektrofotometrik miktar tayinleri için, spektrofotometrik analizin değişik uygulamaları vardır. Karışımın iki farklı pH daki çözeltisinin tek dalga boyundaki absorpsiyonları arasındaki absorpsiyon farkına (10, 19), iki dalga boyundaki absorpsiyonların oranına (20), karışımdaki maddelerin iki dalga boyundaki  $E^1$  değerlerinden elde edilen denklemlere (21, 22) dayanan yöntemler uygulanmıştır. Bu çalışmada R.C. Shah ve Arkadaşları tarafından uygulanan aynı çözücüde iki dalga boyundaki absorpsiyonların farkına ( $\Delta A$ ) dayanan spektrofotometrik yöntem uygulanmıştır (23).

#### **MATERYAL VE METOD :**

Hidroklorotiazid (RSMHM İlaç Kontrol Lab. Gr. Bşk. çalışma standardı)

Amilorid HCl dihidrat Merck Sharp and Dohme Research Lab.)

Kullanılan diğer maddeler analitik saflıktadır.

Spektrofotometre, Varian, Seri 634

UV lambası (254 + 366 nm)

Plak, 20 cm x 20 cm boyutlarında camdan yapılmış, Silicagel HF<sub>254</sub> ile 0,3 mm kalınlığında kaplanmış ve 110°C de 1 saat aktivite edilmiştir.

Taşıyıcı çözelti; Etil asetat : su (100 : 1,5) (24)

A) Spektrofotometrik yöntem :

Çözelti 1 — Hidroklorotiazidin metanoldeki 1 mg./ml çözeltisi

Çözelti 2 — Amilorid HCl nin metanoldeki 0,1 mg./ml çözeltisi

Çözelti 3 — Karışım çözeltisi : 5 ml çözelti 1,5 ml çözelti 2 ile

karıştırılıp, metanolle 25 ml ye tamamlanmıştır. Çözeltiden 1 ml alınmış ve metanolle 25 ml ye tamamlanmıştır. (8 mcg/ml Hidroklorotiazid ve 0,8 mcg/ml Amilorid HCl içerir.)

Çözelti 4 — Standard Hidroklorotiazid çözeltisi : 5 ml çözelti 1 metanolle 25 ml ye tamamlanmış, çözeltiden 1 ml alınmış ve metanolle 25 ml ye tamamlanmıştır. (8 mcg/ml Hidroklorotiazid içerir.)

Karışım ve standard çözeltinin absorpsiyonu 270 nm ve 293 nm de metanole karşı ölçülmüştür. Karışım ve standard çözeltinin absorpsiyon farkı  $\Delta A = A_{270} - A_{293}$  bağıntısından bulunmuş ve karışım çözeltisinin absorpsiyon farkı standard çözeltinin absorpsiyon farkına oranlanarak karışımın hidroklorotiazid içeriği yüzde olarak bulunmuştur.

#### B) İnce Tabaka Kromatografisi Yöntemi

Çözelti 5 — Hidroklorotiazidin metanoldeki 4 mg/ml çözeltisi

Çözelti 6 — Amilorid HCl nin metanoldeki 0,8 mg/ml çözeltisi

Çözelti 7 — Karışım çözeltisi : 10 ml çözelti 5,5 ml çözelti 6 ile karıştırılmış, metanolle 25 ml ye tamamlanmıştır.

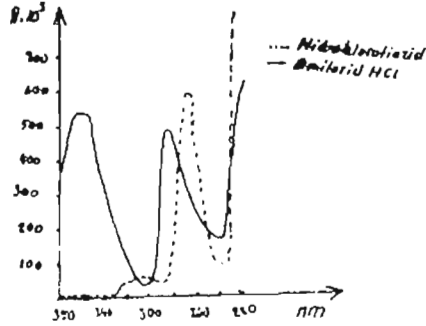
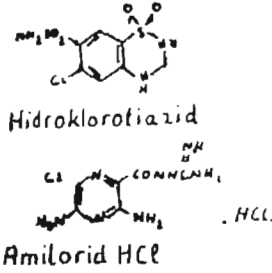
Çözelti 8 — Standard Hidroklorotiazid çözeltisi : 10 ml çözelti 5 metanolle 25 ml ye tamamlanmıştır.

Plak; karışım, standard ve kör olarak 3 eşit kısma ayrılmış, birinci kısma çözelti 7 den, ikinci kısma çözelti 8 den 0,05 ml tatbik edilmiş, taşıyıcı çözelti 15 cm yükseldikten sonra plak tanktan çıkarılmıştır. Taşıyıcı çözelti oda sıcaklığında uçurulduktan sonra, hidroklorotiazidin bandı UV 254 nm ışık altında incelenip her 3 kısımdan eşit genişlikte kazanmıştır. Herbirine 10 ml metanol katılarak kuvvetle çalkalanmış ve Whatman 42 süzgeç kağıdından süzülmüştür. Karışım ve standard çözeltilerindeki hidroklorotiazidin absorpsiyonu, hidroklorotiazidin maksimum absorpsiyon gösterdiği 270 nm de ölçülmüştür.



## BULGULAR :

1 — Hidroklorotiazid ve Amilorid HCl nin UV spektrumları Şekil 2 de görülmektedir.



Şekil - I: Kimyasal Yapıları

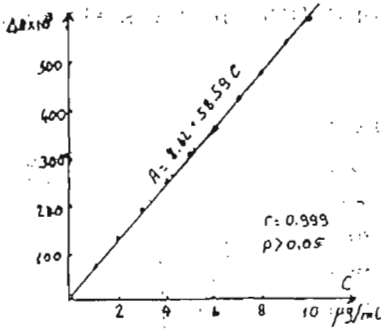
Şekil - 2: U.V.Spektrumları  
(10 g/ml.)

2 — Hidroklorotiazidin metanoldeki çözeltisi 270 nm de maksimum absorpsiyon göstermiştir. 270 nm de Amilorid HCl nin absorpsiyonu tayin edilmiş ve Amilorid HCl nin bu dalga boyundaki absorpsiyonuna hemen hemen eşit absorpsiyon gösterdiği ikinci dalga boyunun 293 nm olduğu bulunmuştur. (Tablo 1) Tabloda bu iki dalga boyunda görülen 8 birimlik fark, karışımda 0,8 mcg/ml Amilorid HCl bulunduğu gözönüne alındığında 1 birim kadar olmaktadır. Böylece bu iki dalga boyunda Amilorid HCl nin absorpsiyonları birbirine yakın olduğu için, Karışımın bu iki dalga boyundaki absorpsiyon farkı, karışımda bulunan Hidroklorotiazidin absorpsiyon farkına eşdeğerdir. Böylece standard Hidroklorotiazid çözeltisi ile karışımın 270 nm ve 293 nm deki absorpsiyon farkları karşılaştırılarak, karışımdaki Hidroklorotiazid miktarı saptanabilmektedir.

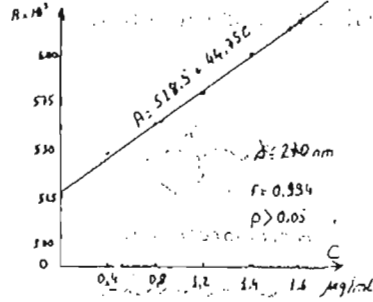
Tablo - 1: 9 ug/ml. Amilorid HCl. nin absorpsiyon değerleri

nm	268	269	270	271	272	291	292	293	294	295
A.10 <sup>5</sup>	346	357	370	386	397	466	427	378	331	282

3 — Hidroklorotiazidin 270 nm ve 293 nm absorpsiyonlarının  $\Delta A$  farkları Lambert - Beer yasasına uymaktadır (Şekil 3)



Şekil - 3: Hidroklorotiazidin  
( $\Delta A - C$ ) ilişkisi



Şekil - 4: Amilorid HCl nin  
(A - C) ilişkisi

4 — Herbirinde 8 mcg/ml Hidroklorotiazid ve ml de 0.4-0.8-1.2-1.6 ve 2 mcg/ml Amilorid HCl içeren karışımların 270 nm'deki absorpsiyonları doğrusaldır (Şekil 4). Bu yüzden bu karışımların 270 nm ve 293 nm'deki absorpsiyon farklarından, karışımların Hidroklorotiazid içerikleri hesaplanabilmektedir ( $\bar{x} = \% 100.46$ ,  $S = 0.55$ ,  $n = 5$ )

5 — 270 nm'deki karışımların absorpsiyonu, standart Hidroklorotiazidin absorpsiyonuna oranlanmış ve Amilorid HCl'nin interferans etkisi ortalama (+ % 3,73) bulunmuştur.

6 — Yöntem, 50 mg Hidroklorotiazid ve 5 mg Amilorid HCl içeren tabletlere uygulanmış ve laktoz, nişasta, Mg stearat ile F.D. and C. yellow No: 6 boya maddesinin yöntemi etkilemediği görülmüştür.

7 — İnce Tabaka Kromatografisi yöntemiyle yapılan Hidroklorotiazid miktar tayininde ortalama uygun bulunmuştur, ancak yöntemin standard sapması uyguladığımız spektrofotometrik yönteme göre yüksektir (Tablo 2).

8 — 360 nm'de Hidroklorotiazidin absorpsiyonu olmadığından, karışımın Amilorid HCl içeriği, karışımın 360 nm'deki maksimum absorpsiyonu ölçülerek tayin edilebilmektedir. 8 mcg/ml Amilorid HCl ve 80 mcg/ml Hidroklorotiazidin metanoldeki karışımının Amilorid HCl içeriği standard Amilorid HCl'ye karşı tayin edilmiş ve ortalama % 99,99 bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo - 2: Yöntemlerin istatistik değerleri

YÖNTEM	$\bar{x}$ (%)	S	V	n
Hidroklorotiazid için spektrofotometrik yönt.	100,29 ± 0,25	0,79	% 0,79	10
İnce tabaka kromatografisi ile hidroklorotiazid tayini	101,84 ± 1,17	3,7	% 3,6	10
Amilorid HCl için spektrofotometrik yöntem	99,99 ± 0,18	0,45	% 0,45	16

### TARTIŞMA VE SONUÇ

Hidroklorotiazid-Amilorid HCl karışımında Hidroklorotiazid miktar tayini, karışımın iki dalga boyundaki absorpsiyon farkları ölçülerek yapılmıştır. Yöntem basit ve çabuk olup, Amilorid HCl nin 270 nm deki interferansını ortadan kaldırmaktadır. Karşılaştırma yöntemi olarak İnce Tabaka Kromatografisi ile karışım ayrılarak miktar tayini uygulanmıştır. Kromatografi ile, karışım kolayca ayrılmış (Hidroklorotiazid  $R_f \cong 0,41$ , Amilorid HCl  $R_f \cong 0$ ), ancak uyguladığımız spektrofotometrik yöntem üstün bulunmuştur.

### THE SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF HYDROCHLOROTHIAZIDE AND AMILORIDE HCl IN COMBINATION

Pınar BULUT

Fatih TURELİ

#### SUMMARY

A rapid method for the spectrophotometric determination of Hydrochlorothiazide and Amiloride HCl in binary mixtures without prior separation is described. Hydrochlorothiazide is determined by the measurement of difference in absorption values ( $\Delta A$ ) at 270 nm and 293 nm, and Amiloride HCl is determined by measurement of absorbance at 360 nm, using methanol as the solvent. It obeys the Lambert-Beer's Law in a concentration of

1-10 mcg/ml Hydrochlorothiazide, and coefficient of variation is % 0.79.

Hydrochlorothiazide is also determined after separation with Thin Layer Chromatography, coefficient of variation of TLC method is % 3,6.

#### K A Y N A K L A R

- 1 — Martindale The Extra Pharmacopoeae, 27, 544, 1977
- 2 — Kolusheva, A. Nin'o, N. New method for qualitative and quantitative determination of acetazolamide and hydrochlorothiazide. Anal. Abstr. II, 5721, 1964. Farmatsiya 13, (3), 21-25, 1963
- 3 — Hertesz, P. Bromatimetric determination of hydrochlorothiazide. Anal. Abstr. II, 5722, 1964. Acta Pharm. Hung. 33, (4), 150-151, 1963
- 4 — Przyborowski, L. Pionka, G. Complexometric determination of chlorothiazide and hydrochlorothiazide in pharmaceuticals. Anal. Abstr. 31, 5E64, 1976. Farmacja, 32, (5), 399-402, 1976
- 5 — Friedrich, F. Kottke, K. Determination of organically bound halogens, with particular reference to hydrochlorothiazide. Anal. Abstr. 31, 4E5, 1976. Zentbl. Pharm. Pharmacother. u Lab.-diagnostic. 115, (3), 235-241, 1976. ....
- 6 — International Pharmacopoeae 1980
- 7 — Marciszewski, H. Spectrophotometric determination of hydrochlorothiazide in ultra-violet light. Anal. Abstr. 9, 1211, 1962. Dissert. Pharm. 13, (3), 233-241, 1961
- 8 — Fazzari, F.R. Extraction and spectrophotometric determination of benzthiazide, hydrochlorothiazide and hydroflumethiazide in drugs. Anal. Abstr. 20, 3350, 1971. J. Ass. off. analyt. Chem. 53, (3), 582-584, 1970
- 9 — Urbanyi, T. O'Connell, A. Simultaneous automated determination of hydralazine HCl, hydrochlorothiazide and reserpine in single-tablet formulations. Anal. Chem. 44, (3), 565-570, 1972.
- 10 — Abdine, H. Elsayed, M. Abdel-Hady. Spectrophotometric determination of hydrochlorothiazide and reserpine in combination. Analyst, 103, 354-358, 1978
- 11 — J. Vachek, Spectrophotometric determination of hydrochlorothiazide. Anal. Abstr. 9, 3428, 1962. Cslka Farm. 10, 515-517, 1961
- 12 — British Pharmacopoeiae 1980

- 13 — Kokac/Vejdelek, Handbuch der Kolorimetrie, Band 2, 715, 1983
- 14 — Kkolos, E. Walker, J. Polarographic determination of some thiazide diuretics in compound tablets. Anal. Abstr. 30, 6E38, 1976. Anal. Chim. Acta, 80, (1), 17-30, 1975
- 15 — Vandenheuvel, W.J.A. Gruber, V.F. Walker, R.V. Wolf, F.J. GLC Analysis of hydrochlorothiazide in blood and plasma. J. of Pharm. Sci. 64, (6), 1308-1312, 1975
- 16 — Cooper, M.J. Sinaiko, A.R. Anders, M.W., Mirkin, B.L., HPLC Determination of hydrochlorothiazide in human serum and urine. Anal. Chem. 48, (8), 1110-1111, 1976
- 17 — Honigberg, I.L., Stewart, J.T., Smith, A.P., Hester, D.V., Liquid chromatography in pharmaceutical analysis-Separation of diuretic-antihypertensive mixtures. J. of Pharm. Sci. 64, (7), 1201-1204, 1975.
- 18 — Barbaya, P.H., Phillips, T.A., Welling, P.G., HPLC determination of chlorothiazide and hydrochlorothiazide in plasma and urine. J. of Pharm. Sci. 70, (3), 291-296, 1981
- 19 — Elvidge, P.A., Peutrell, B. The determination of hexachlorophene and other phenols in pharmaceutical preparations by AΔE spectrophotometric method. J. of Pharm. and Pharmacol. 13, supp. III T, 1981
- 20 — Pernarowski, M., Knevel, A.M., Christian, J.E., Application of absorbancy ratios to the analysis of pharmaceuticals. J. of Pharm. Sci. 50, 943-957, 1961
- 21 — Beckett, A.H., Stenlake, J.B., Practical Pharmaceutical Chemistry, Part: 2, 249, 1976
- 22 — Marzys, A.E., The spectrophotometric determination of sulphadiazine, sulphamerazine and sulphathiazole in mixtures. Analyst, 86, 460-465, 1961
- 23 — Shah, R.C., Raman, P.V., Shah, B.M., Spectrophotometric determination of chloramphenicol and tetracycline HCl in mixtures. J. of Pharm. Sci. 52, 167-168, 1963
- 24 — The Pharmaceutical Codex, II. Edition, 937, 1979

## DERMATOFİTLERDE BAĞIŞIKLIK (\*) IMMUNOLOGY OF DERMATOPHYTES

Semra KUŞTİMUR (\*\*)

### Ö Z E T .

İnsan ve hayvanlarda dermatofit enfeksiyonları sonunda, tekrar enfeksiyonlara karşı kazanılmış bağışıklık oluşmaktadır. Daha çok hücresel özellikte olan bu bağışıklığın yanı sıra, humoral yani dolaşımdaki antikorların da varlığı gösterilmiştir. Bu yazıda, doğal bağışıklık ve dermatofit antijenlerine de ayrıca değinilmiştir.

Dermatofitler Epidermophyton, Microsporum ve Trichophyton genusunun türlerini içerir. Bu funguslar insan ve hayvanlarda deri, saç ve tırnağın keratinize tabakalarını istila ederek superficial enfeksiyon olan dermatofitosisi (ringworm) meydana getirirler. Dermatofitosiste klinik tablo ve hastalığın seyri konakçı cevabı ile çok yakından ilgilidir (1).

Mikroorganizmalarla olan enfeksiyonlarda olduğu gibi, dermatofitlerle olan enfeksiyonlarda da bağışıklığı iki temel tipe ayırabiliriz: Doğal (özgül olmayan) bağışıklık ve kazanılmış (özgül) bağışıklık.

Doğal Bağışıklık: Bir çok çalışmalarda normal serumda anti dermatofitik aktivite gösterilmiştir. Serum faktör olarak isimlendirilen bu özellik dermatofitlerin keratinize tabakalarda bü-

(\*) H. Ü. Tıp Fak. Mikrobiyoloji Ana bilim dalında 27/1/1983 tarihindeki sêmînerden derlenmiştir.

(\*\*) Gazi Üniversitesi Tıp Fak. Mikrobiyoloji Ana bilim dalı, yardımcı doçent.

yüme sınırını belirler ve st. corneum'dan daha derine geçmelerini önler (1). Serum faktör kimyasal olarak incelenmemişse, taze serumun ve doku sıvısının değişken, dialize edilebilen ve ısıya dayanıksız komponenti olduğu gösterilmiştir (1, 2). Serum faktörün etkisini Blank ve ark. dermatofitlerin insan derisinde ve organındaki kültürleri ile gösterdiler (1). Kültüre serum ilâve edilmediği zaman derinin bütün tabakalarına hifler yayıldı. Fakat serum ilâvesi ile fungusun büyümesi keratinize tabakada kısıtlandı. Bacakta sub kutanöz granüloamatöz enfeksiyona neden olan T. rubrum ile enfekte hastaların serumunda serum faktör seviyesinin anormal derecede düşük olduğu gösterilmiştir.

Normal insan serumundan T. mentagrofites var. Granulosum'un proteolitik enzimini inhibe eden ve alfa-magroglobulin yapısında olduğu belirlenen bir inhibitör elde edilmiştir (1).

Ayrıca Rothman ve arkadaşları tarafından (1947) tarif edilen, mekanizması hala tam açıklığa kavuşmayan, tinea capitişi pupertede kendiliğinden iyileştiren, sebumda bulunan yağ asitlerinin fungustatik etkiside doğal bağışıklığa örnektir (2).

Kazanılmış Bağışıklık: 1909 dan beri bu konu tartışılmaktadır. İlk bildiri Bloch ve Massini tarafından kobaylarda deneysel Trichophyton enfeksiyonu oluşturularak gösterildi (3). Bir çok değişik çalışmalar sonucu varılan genel kanı bağışıklığın lokal olup primer enfeksiyondan sonra kazanılmasıdır. Ayrıca;

a) Konakçı enfeksiyon sırasında, iyileşmeyi izleyen veya aynı tip enfeksiyon üzerinde görülen yeni enfeksiyonlara karşı yavaşça artan bir direnç kazanır.

b) Bağışık hayvanlarda ikinci ve tekrarlayan enfeksiyon, ilk enfeksiyon lezyonuna benzer ancak daha çabuk kaybolup fungusun gösterilmesini güçleştirir.

c) Kazanılmış bağışıklık türler arası çapraz reaksiyon verir. Türe özgül değildir.

d) Trikofitin ile meydana gelen gecikmiş tip aşırı duyarlılık, enfeksiyona karşı olan direnç ile aşağı yukarı aynı zamanda belirir.

e) Bağışıklık genellikle zoofilik türlerin etken olduğu en-

enfeksiyonlarda, antropofilik türlerin neden olduğu enfeksiyonlara göre daha sıktır (1, 3, 4).

**Aşırı Duyarlılık - Trikofitin Reaksiyonu :** Trikofitin terimi, insanlarda ve deney hayvanlarında dermatofit antijenlerinin deri içi enjeksiyonu ile oluşan deri aşırı duyarlılığı için kullanılır. Hem çabuk hem geç tip reaksiyon görülür. Jones ve ark. 1973 de insanlarda geç tip reaksiyonun bağışıklıkla yakın ilişkisi olduğuna karar verdiler (2). Onlar, geç tip reaksiyon göstermeyen veya erken tip aşırı duyarlılığı olan hastaların kronik dermatofitosise büyük hassasiyetleri olduğunu buldular. Atopik kişiler kronik ve yaygın dermatofitosise yatkındırlar (2, 5).

Plato trikofitin reaksiyonunun özgül olduğunu göstermiştir (1). Ancak dermatofit türlerine özgül değildir. *T. mentagrofites* enfeksiyonu favin ve microsporin ile de pozitif reaksiyon verir. Trikofitin reaksiyonu mercimek şeklinde, büyük iltihaplanan papül ile, 24 saatte oluşan eritematöz hali ile karakterizedir (1, 3). Çabuk tip döküntü reaksiyonları Ig E tipi antikolarla antijenler arasındaki karşılıklı tepkimelerdir (4). Geç tip reaksiyonlar insanlarda enjeksiyondan 7-10 gün sonra görülür. Pozitif olarak 3 sene kalır. Deri altı enjeksiyonlar, enfekte hastalarda ateş ve lökositoz içeren genel reaksiyonlara neden olmaktadır. Hayvanlarda ise büyük doz enjeksiyon ile aynı derecede ateş ve toksik reaksiyonlar oluşmamaktadır (1). Trikofitin cevabı yaşla artar. Yetişkin kobayda yüksek, yeni doğmuş kobayda azdır. Trikofitine karşı geç tip aşırı duyarlılık, kobaylarda, hassas donölerin peritonal eksuda hücreleri ile (lenfosit, makrofaj) geçirilebilmiştir.

Trikofitin 12 amino asit içeren proteindir. 5 tür dermatofitten izole edilmiştir. Trikofitinin aktif grupları olarak glukopeptidler görülür. *T. mentagrofites*'den elde edilen glukopeptidlerin karbonhidrat kısımları çabuk tip reaksiyondan, peptid kısımları ise geç tip reaksiyondan sorumludur. Son zamanlarda, gene *T. mentagrofites*'den elde edilen keratinazların trikofitin aktivitesine sahip oldukları gösterilmiştir (2).

Dermatofitosisli hastaların duyarlılığı ve hastalığın yayılması ile invitro lenfosit transformasyon testlerinin sonuçları arasında ilişki rapor edilmiştir (6).



## Dermatofitlerde Allerjik Reaksiyonlar :

Dermatofitid : İnsanlarda dermatofitik enfeksiyon sonunda, ikincil deri reaksiyonları oluşabilir. Klinik formların büyük kısmında görülen bu reaksiyon dermatofitid olarak isimlendirilir (1). Enfeksiyon odağından uzakta görülürler. Veziküller şeklinde olup daha çok ellerde ve parmak aralarında dırılar. Veziküller genellikle sterildir, fakat bazen 1-2 günlük lezyonlarda fungus gösterilebilir (1, 2, 7). İd lezyonları dolaşımdaki antijenlerle, deri-duyarlılık antikorları arasındaki reaksiyon sonucu oluşurlar. 5-20 günde sona ererler. Dermatofitidler x-ışın tedavisi sonrası, trikofitin deri testi veya lokal irritasyonla meydana gelmektedir. Genellikle primer enfeksiyonun tedavisinden sonra kaybolurlar.

İd reaksiyonları genellikle hayvanlarda doğal olarak oluşmaz. Ancak derideki tekrarlayan deneysel enfeksiyonlarla meydana gelmektedir.

Bir çalışıma sonucuna göre, dermatofitler kerion celsi'li çocuklarda çok sık, sycosis barbae'li yetişkinlerde ise nadir gözlenmektedir. Küçük, soluk kırmızı foliküler nodlar, düzgün gruplar halinde veya dağınık olarak gövdede daha çok görüldü. Lezyonlar iyi huyludur, bazen püstüller oluştu. Hastaların genel sağlığı bozduktu. Yüksek ateş, kan tablosunda değişiklik, lenfadenopati, splenomegali görüldü (1).

Dermatofitidilerde trikofitin tseti pozitifdir (1, 2, 6).

Antikorlar : Hernekadar bu fikir tartışmalı ise de, tabii ve deneysel dermatofitosisli insan ve hayvanlardan alınan serumlarda, dolaşımdaki antikorlar tespit edilmiştir. Hayvanların immunizasyonu ile aglütininler, presipitinler ve komplemanı birleştiren antikorlar oluşmaktadır. Fakat bunların bağışıklık ile ilişkileri kesin olarak tespit edilmemiştir (1, 2).

İnsanlarda ilk olarak 1915 te Kolmer ve Strickler, *M. audouini*'nin etken olduğu tinea capitisli çocuklardan alınan serumların % 78 inde komplemanı birleştiren antikorları buldular (1). Natham, derin trikofitosisli hastalarda K.B. antikorlarla presipitinleri gösterdi, fakat özgül olmadığını söyledi (1). Daha sonraki çalışmalarda göstermiştir ki, hasta serumları dermatofitlerle ilişkili olmıyan çeşitli fungus antijenleri ile de çapraz reaksiyon vermektedirler (1, 2, 3, 4).

1964 de Longbottan ve ark. *E. floccosum* ve *T. mentagrofites*den hazırlanan glukopeptid fraksiyonlarının, insan serumundaki C.R.P. (beta globulin fraksiyonunun) ile reaksiyon verdiğini gösterdi (2). 1972 de Grappel ve ark. *T. capitis* ve *T. corporis*li hastalarda, antijen olarak, otoklavlanmış miçel ve polisakkaritlerin tuzlu sudaki ekstratlarını kullanarak, immunodiffüzyon, kompleman birleşmesi ve charcoal aglütinasyon testleri ile dermatofitlerin gruba özgül antikörlerini ayırdettiler. Bu antikörler C.R.P. ile reaksiyon vermemekteydi. Araştırmacılar aynı antikörleri id reaksiyonu olan hastaların büyük grubunda da buldular (2). *T. corporis*te, *T. mentagrofites*'in zoofilik türleri, antropofilik türlere nazaran daha fazla antikör oluşturmaktadır. Kronik *T. rubrum* enfeksiyonları genellikle presipitasyon ve kompleman birleştiren antikörlerle beraberdir. Bazı vakalarda antikörler kısa süre içinde devamlıdır. Örneğin presipitiner, enfeksiyonu takiben 24 günde görülüp 13 hafta devam etmektedirler.

1981 de T. Kaaman ve ark. hassas bir yöntem olan ELISA yöntemi ile, dermatofitosisli 62 hastada, IgG ve IgM sınıfından antikörleri araştırdılar. 79 sağlıklı kan donörleri ve dermatolojik hastalığı olmayan kontrol guruplarına göre dermatofitle enfekte hastalarda dikkate değer derecede yüksek IgG cevabı gösterildi. Buna karşılık IgM antikörleri guruplar arasında farklılık göstermedi. IgG antikörlerinin değişik dermatofit antijenlerine karşı gösterilmesi, klinik uygulamada sınırlı değer taşımaktadır (8).

Dermatofitosiste oto-immün tip reaksiyonlarda rapor edilmiştir. *T. rubrum*'un etken olduğu onycomycosiste, *M. gypseum* ve *T. faviforme*'un neden olduğu diğer mikozlarda oto-immün antikörler, deri antijenleri ile ve kompleman birleşmesi deneyi kullanılarak gösterilmiştir (1).

#### Saflaştırılmış Antijen Komponentleri :

Glukopeptidler : % 73 D-mannoz, % 9 D-galaktoz, % 9 protein ihtiva eder. Etilen glükol ile, dermatofitlerin suya batırılmış kültürlerinden elde edilirler. Ayrıca dializ, gel filtrasyonu, DEAE-celluloz kolon kromatografisi gibi yöntemlerle ayrıştırılıp saflaştırılırlar (1). Glukopeptidler trikofitin aktivitesine sahiptirler (2).

Polisakkaritler : 9 dermatofit türünden 3 tip polisakkarit elde edilmiştir. Galaktonannan I, galaktomannan II ve glukuan,

Presipitasyon, DEAE-celiulöz kolon kromatografisi, etilen glukol gibi yöntemlerle saflaştırılmıştır. Polisakkaritler trikofitin aktivitesine sahip değildir. Ancak glukoproteinlerin karbonhidrat kısımları ile çabuk tip aşırı duyarlılık verir (2).

Keratinazlar : Keratinaz I ekstra sellüler olup 18 amino asitten oluşan bir proteindir. Molekül ağırlığı 48000 dir. Keratinaz II nin molekül ağırlığı 440000, Keratinaz III ün ise 20300 dür. Keratinaz II ve III miçelyal enzimler olup 18 amino asite ilâveten, galaktoz, mannoz ve glukoz içerirler. Keratinaz I ve II T. mentagrofites var. Granulosum ile duyarlaştırılmış kobaylarda geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşturmaktadır. Bu reaksiyon ticari trikofitinden daha büyüktür (1).

Sonuç olarak, dermatofit enfeksiyonlarına karşı konakçı direncinde, hücresel bağışıklığın önemli olduğu, bağışıklığın baskılandığı hastalarda, Hodgkin'li ve hücresel immün cevaplarında defekt olan hastalarda, yaygın kutanöz fungal enfeksiyonların sıklıkla görüldüğü belirtilmektedir.

#### K A Y N A K L A R

1. Dermatophytosis. Bacterio. Reviews, 38. 222. June 1974.
2. Emmonos, C.W., Binford, C.H., Utz, J.P., Medical Mycology, 1980.
3. Jones, H.E., Reinhardt, J.H., Renaldi, M.G. Acquired immunity to dermatophytes Arch. Dermatol., 109. 840, 1974.
4. Hanifin, J., Ray, L., Lobitz, Jr. W., Immunological reactivity in dermatophylosis, British J. of Dermatol., 90. 1, 1974.
5. Fudenberg, H.H., Stites, D.P., Caldwell, J.L., Wells, J.V., Basic Clinical Immunology, Lange Med. Public., 1980.
6. Tavsch V.I., Jacobza, D., Böhme, H., Ziegler, H., Lymphozyten transformation test bei Dermatophytien, Dermatol. Monatsschr., 166-551, 1980
7. Scope monographion. Human Mycoses, 1969.
8. Kaaman, T., Stedingk, L.V., Stedingk, M., Wasserman, J., ELISA determined serological reactivity against purified trichophytin in dermatophytosis, Acta Dermatol Vener., 61. 313, 1981.

**BAZIK AZOT ATOMU TAŞIYAN BAZI ORGANİK  
İLAÇLARIN MİKROKRİSTALLOSKOPİK VE KİMYEVİ  
İDENTİFİKASYONLARI XII.**

Doç. Dr. O. N. YALÇINDAĞ

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü

Ö Z E T :

L-Arginin HCl, Oxolamin sitrat, Quinuronium sülfat, Zieperol, ve Doxylamin süksinat'ın idantifikasyonlarına yarayan, karakteristik mikrokristal çökeltiler veren reaksiyonlar tarif edilmiştir.

**G İ R İ Ş :**

Bundan evvelki çalışmalarımızın bir kısmının mevzuu gene, bazik azot atomu taşıyan bazı organik ilaçların mikrokristalloskopik ve kimyevi idantifikasyonları idi (1-11). Bu çalışmalarımızda da gene, bazik azot atomu taşıyan bazı ilaçların mikrokristalloskopik ve kimyevi yolla tanınmaları ile uğraştık.

Bu çalışmamıza konu olan ilaçların hiç birinin mikrokristalloskopik alanda yapılmış bir çalışmasına literatürde rastlamadık.

**MATERYAL ve METOD**

Bu çalışmamızda aşağıdaki ilaçlar incelenmiştir :

L-Arginine HCl - E. Merck A.G./Darmstadt/Federal Almanya  
Oxolamin Citrate -

Quinuronium sulfat - Bayer A.G./Leverkusen/Federal Almanya. Zipeprol - Centre Europeen des Recherches - Riom/Fransa  
Doxylamin succinate

### Reaktifler ve çözeltiler :

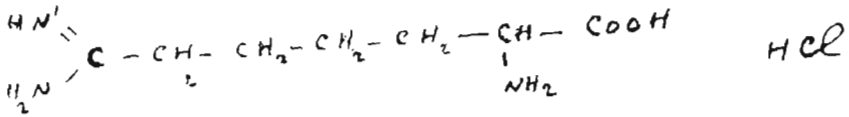
Çözeltilerin hazırlanmasında kullanılan bütün kimyevi maddeler, E. Merck A.G. Darmstadt/Federal Almanya firmasının pro Analysi kalitesi maddeleri idi.

### Çözeltiler :

- Klorplatinik asit çözeltisi :  
H<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub> nin N/10 HCl de % 10 çözeltisi
- Pikrik asit çözeltisi :  
Pikrik asidin âdi hararetde, suda doymuş çözeltisi
- 5-Nitrobarbitürik asit çözeltisi :  
5-Nitrobarsitürik asidin âdi hararetde, suda doymuş çözeltisi
- 3,5, Dinitro benzoe asidi çözeltisi :  
3,5-dinitro benzoe asidinin âdi hararetde suda doymuş çözeltisi.
- Amonyum sülfosiyaniür çözeltisi :  
Amonyum sülfosiyaniürün suda % 1 lik çözeltisi
- Cadmium Klorür çözeltisi :  
Cd Cl<sub>2</sub> . 2 H<sub>2</sub>O nin suda % 5 lik çözeltisi.

Özel paragraflarında gösterilen maddelerin, orada belirtilen konsantrasyonlardaki sulu çözeltilerinden bir damlası, bir lam üzerinde, bir damla belirtilen reaktifle muamele edilip, lam hareket ettirilerek homojen karışma temin edildikten sonra, üzerine bir lamel konur. Duruma göre, ya derhal veya bir kaç dakika sonra, spesifik şekilde kristal teşekkül ettiği görülür. Tabii her türlü maddeler, her türlü reaktifle kristal vermez. Bu husus araştırmalarla tesbit edilip spesifik reaksiyonlarda elde edilen şekiller tesbit edilir.

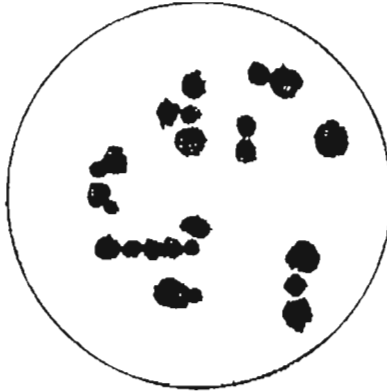
### Arginin klorhidrat



L- -Amino- -guanidino valeryan asidi hidroklorür  
Hyperammoneamiye karşı kullanılır.

### Mikrokristaloskopik reaksiyonu :

Arginin klorhidratın suda % 1 lik çözeltisinden bir damlası, bir lam üzerinde, 1 damla 5-Nitrobarbitür asidi çözeltisiyle muamele edilirse, derhal (Şekil : 1) de görülen yuvarlak, kenarları çok ince girintili, çıkıntılı koyu renkli teşekkülât hasil olur. (Büyültme: 20x15)



Şekil : 1

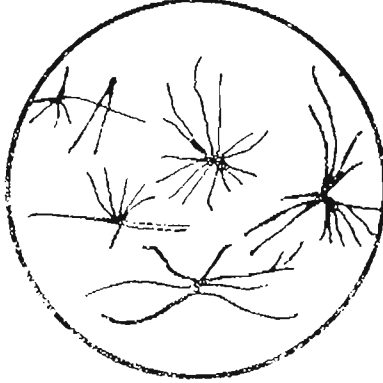
### Oxolamin citrat



5-(2-Dietilaminoetil) -3- Phenyl-1,2,4- Oxadiazol citrete  
Solunum yollarının iltihaplı hastalıklarında

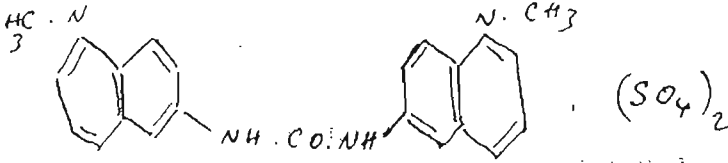
Mikrokristaloskopik reaksiyonu :

Oxolamin citratın sudaki % 0,5 lik çözeltisinin 1 damlası, bir lam üzerinde 1 damla pikrik asit çözeltisiyle muamele edilirse, 1 dakika sonra (Şekil 102) de görülen kristaller meydana gelir.



Şekil : 2

### QUINURONIUM SULFAT

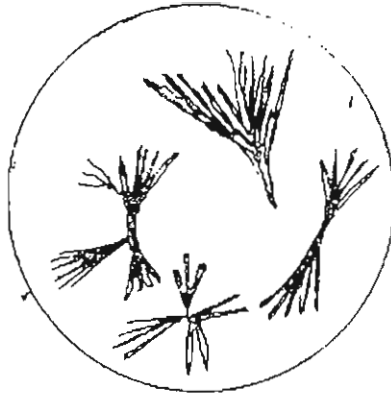


N,N'-Diquinol-6-ylure 1,1'-Dimetho (Methyl sulfat)

Ehli hayvanların Babesiasis'ine karşı kullanılır.

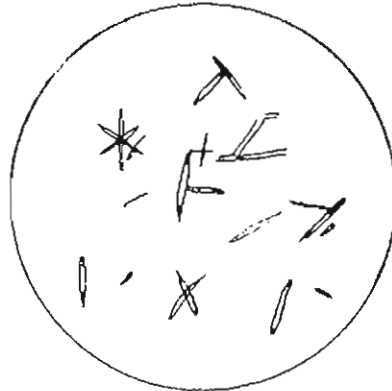
Mikrokristaloskopik reaksiyonları.

1. Quinuronium sulfat'ın suda % 1 lik çözeltisinden 1 damlası, bir lam üzerinde 1 damla, 3,5-dinitro benzoic asidi çözeltisi ile muamele edilirse (Şekil : 3) de görülen kristaller meydana gelir.



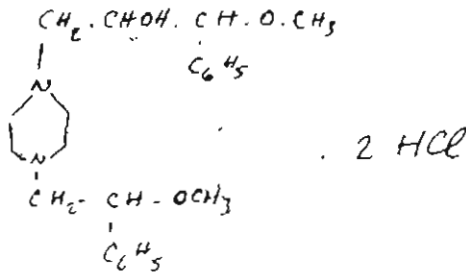
Şekil : 3

2. Quinuronium sülfat'ın suda % 1 lik çözeltisinden 1 damlası, bir lam üzerinde 1 damla Amonyum Sülfosyanür çözeltisile muamele edilirse (Şekil : 4) de görülen kristaller hasil olur.



Şekil : 4

**ZİPEPROL**



1-methoxy-3-[4-(p-methoxyphenethyl) piperaziono-1-yl] 1-Phenyl propan -2- ol dihidroklorid



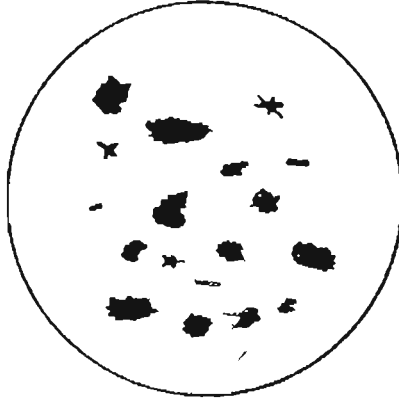
Antitussif bir ilaçtır.

Mikroşimik reaksiyonu.

2 ml. % 1 formol ihtivâ eden konsantre sülfat asidi üzerine bir kaç mg. Zipeprol tozu konursa, fıstık yeşilli renk hâsıl olur. Karışım aynı hacim su ile dilüe edilirse, renk kaybolur.

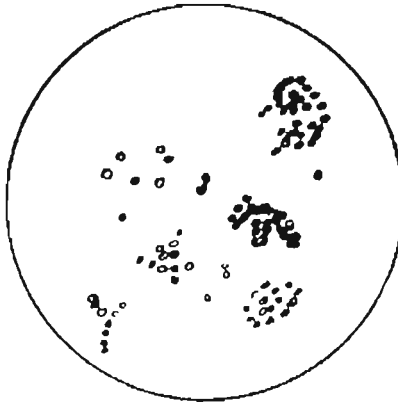
Mikrokristaloskopik reaksiyonları.

1. Zipeprol'un suda % 1 lik çözeltisinden 1 damlası, bir lam üzerinde 1 damla 5-Nitrobarbitür asidi çözeltisile muamele edilirse, (Şekil : 5) de görülen koyu renkli kristaller meydana gelir.



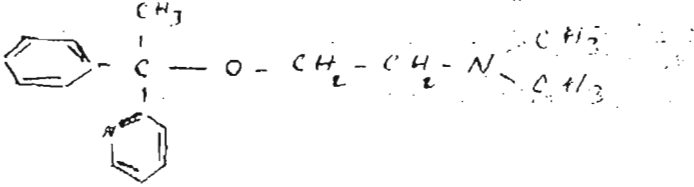
Şekil : 5

2. Zipeprol'un suda % 1 lik çözeltisinden 1 damlası, bir lam üzerinde 1 damla klorplatin asidi çözeltisile muamele edilirse, (Şekil : 6) da görülen teşekkülât hasıl olur.



Şekil : 6

## DOXYLAMİN SÜKSİNAT



N,N -Dimethyl-2- [1-Phenyl 1-(Pyrid-2- yl) ethoxy] ethylamin  
Hydrogensuccinate

Antiallerjik bir ilaçtır.

Mikrokristaloskopik reaksiyonu.

Doxylamin süksinatın sudaki % 1 lik çözeltisinden bir damlası bir lam üzerinde, 1 damla 5-Nitrobarbitürik asidi çözeltisiyle muamele edilince, (Şekil : 7) de görülen kristaller teşekkül eder.



Şekil : 7

## IDENTIFICATION MICROCRISTALLOSCOPIQUE ET CHIMIQUE DE CERTAINS MEDICAMENTS ORGANIQUES CONTENANT DE L'ATOME D'AZOTE BASIQUE XII.

Orhan YALÇINDAĞ

### RÉSUMÉ

Nous proposons quelques Réactions donnant des précipités microcristallins caractéristiques permettant d'identifier, L-Argi-

nine HCl, Citrate d'Oxolamine, Sulfate de Quinuronium, Zipeprol, et Succinate de Doxylamine.

#### Zusammenfassung

Es werden Kristallreaktionen von L-Arginine HCl, Oxolamin citrate, Quinuronium sulfat, Zipeprol und Doxylamin succinat mit verschiedenen Reagenzien beschrieben.

#### K A Y N A K L A R

- 1 — Yalçındağ, O. N., Onur, Erten — (1966) Bir pyrimido -- pyrimidin türevinin mikrokristaloskopik ve kimyevi tanınması. Türk Hij. Tec. Biyol. Derg. XXVI, 163-169
- 2 — Yalçındağ, O. N., Onur, Erten. — (1966) Methylamino-Methylhepton (Octine) tuzlarının mikrokristaloskopik isbatlanması. Türk. Hij. Tec. Biyol. Derg. XXVI, 245-247
- 3 — Yalçındağ, O. N., Onur, Erten — (1967) Bazik azot atomu taşıyan bazı yeni organik ilaçların mikrokristaloskopik ve kimyevi identifikasyonları. III Türk Hij. Tec. Biyol. Derg. XXVII, 186-198
- 4 — Yalçındağ, O. N., Onur, Erten — (1968) Bazik azot atomu taşıyan bazı yeni organik ilaçların mikrokristaloskopik ve kimyevi identifikasyonları IV. Türk Hij. Tec. Biyol. Derg. XXVIII, 57-64
- 5 — Yalçındağ, O. N., Onur, Erten — (1970) Identification microcristaloscopique de certains médicaments nouveaux contenant de l'atome d'Azote basique V. Bull. soc. Pharm. Bondeaux, 109, 73-78
- 6 — Yalçındağ, O. N. (1970) Bazik azot atomu taşıyan bazı yeni organik ilaçların mikrokristaloskopik ve kimyevi identifikasyonları V. Türk Hij. Tec. Biyol. Derg. XXX, 33
- 7 — Yalçındağ, O. N., Onur, Erten. — (1971) Bazik azot atomu taşıyan bazı yeni organik ilaçların mikrokristaloskopik ve kimyevi identifikasyonları VII. Türk Hij. Tec. Biyol. Derg. XXXI, 25
- 8 — Yalçındağ, O. N. (1971) Bazik azot atomu taşıyan bazı yeni organik ilaçların mikrokristaloskopik ve kimyevi identifikasyonları VIII. Türk Hij. Tec. Biyol. Derg. XXXI, 205
- 9 — Yalçındağ, O. N., Onur, Ertan (1974) Bazik azot atomu taşıyan bazı yeni organik ilaçların mikrokristaloskopik ve kimyevi identifikasyonları IX. Türk Hij. Tec. Biyol. Derg. XXXIV, 52
- 10 — Yalçındağ, O. N. (1980) Identification microcristaloscopique de certains médicaments contenant l'atome d'azote basique. X. J. Pharm. 35, 238
- 11 — Yalçındağ, O. N. (1981) Mikrochemische Reaktionen von einigen Arzneimitteln mit einem basischen Stickstoff-atom. XI. Sci. Pharm. 49, 197

