

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

TÜRK
HİJİYEN ve TECRÜBİ
BİYOLOJİ DERGİSİ

Cilt : XXXII — Sayı : 2
(1972)

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY



REVUE TURQUE D'HYGIENE ET DE BIOLOGIE EXPERIMENTALE



TURKISCHE ZEITSCHRIFT FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE BIOLOGIE

TÜRK HİJ. TEC. BİYOL. DERG.
Vol : XXXII — No. 2

İÇİNDEKİLER

Sayfa

- | | Sayfa |
|--|-------|
| 1 — Dr. Orhan SİPMİ'yi kaybettik | 93 |
| 2 — Dr. Tarık İNAL - Dr. Ahmet YERTYERİ - İbrahim AKRAMCI
Türkiye Denizsuyu ve Ürünlerinde <i>Vibrio parahaemolyticus</i> 'ün mevcudiyeti üzerinde araştırmalar | 94 |
| Untersuchungen über das Vorkommen von <i>Vibrio parahaemolyticus</i> bei Seefischen und Seewasser in der Türkei | 103 |
| 3 — Dr. Fırat BAYSAL - Dr. Nuhîlgam GEMALİPAZ
Kurbağa mide adalesi izetline Protoglandin E ₁ in etkisi ile ilgili bir araştırma | 117 |
| The effect of the Protoglandin E ₁ on the isolated frog stomach muscle | 121 |
| 4 — Dr. Elhan ÖZLÜARDA
Lünyada egele epidemiyolojisi ve 1972 yılı çiçek salgınları | 122 |
| 5 — Dr. Azat ARI
Türkiye'de ARBOVİRUS'ların kalitesi ve Ekolojisi hakkında imkânlar | 123 |
| 6 — Dr. Tansel DİNÇER - Dr. Rüküzzü ÖĞÜTMAN
Eczacılık Çiğnelerin Ultraviyole Deiyatlandırmasından sonra meydana gelebilecek Antibiyogram değişiklikleri | 131 |
| 7 — Dr. Niluf ACAR
Jamun - Çilebulluher | 151 |
| 8 — Dr. Gökçe N. KALÇINDAĞ
Farmasötik teknolojide an. tokoidin olarak kullanılan Sülfüröz asit tuzları | 164 |

ISSUED BY
PUBLIÉ PAR
HERAUSGEGEBEN VOM

REFİK SAYDAM MERKEZ İMFZİ-SİHHA ENSTİTÜSÜ (ANKARA)

Senede üç defa çıkar

The Bulletin is issued three times a year.

Revue paraissent trois fois par an.

Die Zeitschrift erscheint dreimal Jährlich.



Dr. ORHAN SİPAHTI
1915 — 1972

Dr. Orhan SİPAHTI'yi Kaybettik

Dr. Orhan Sıpahtı 1915 yılında Kilis'te dünyaya gelmiştir. Merhumun dava vekili Salih Sıpahtı'nın oğludur. İstiklâl Savaşı sonunda cepheден dönen babasının Gaziantep'e yerleşmesi üzerine, ilk orta ve lise tahsilini burada bitiririz, 1940 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun olmuştur.

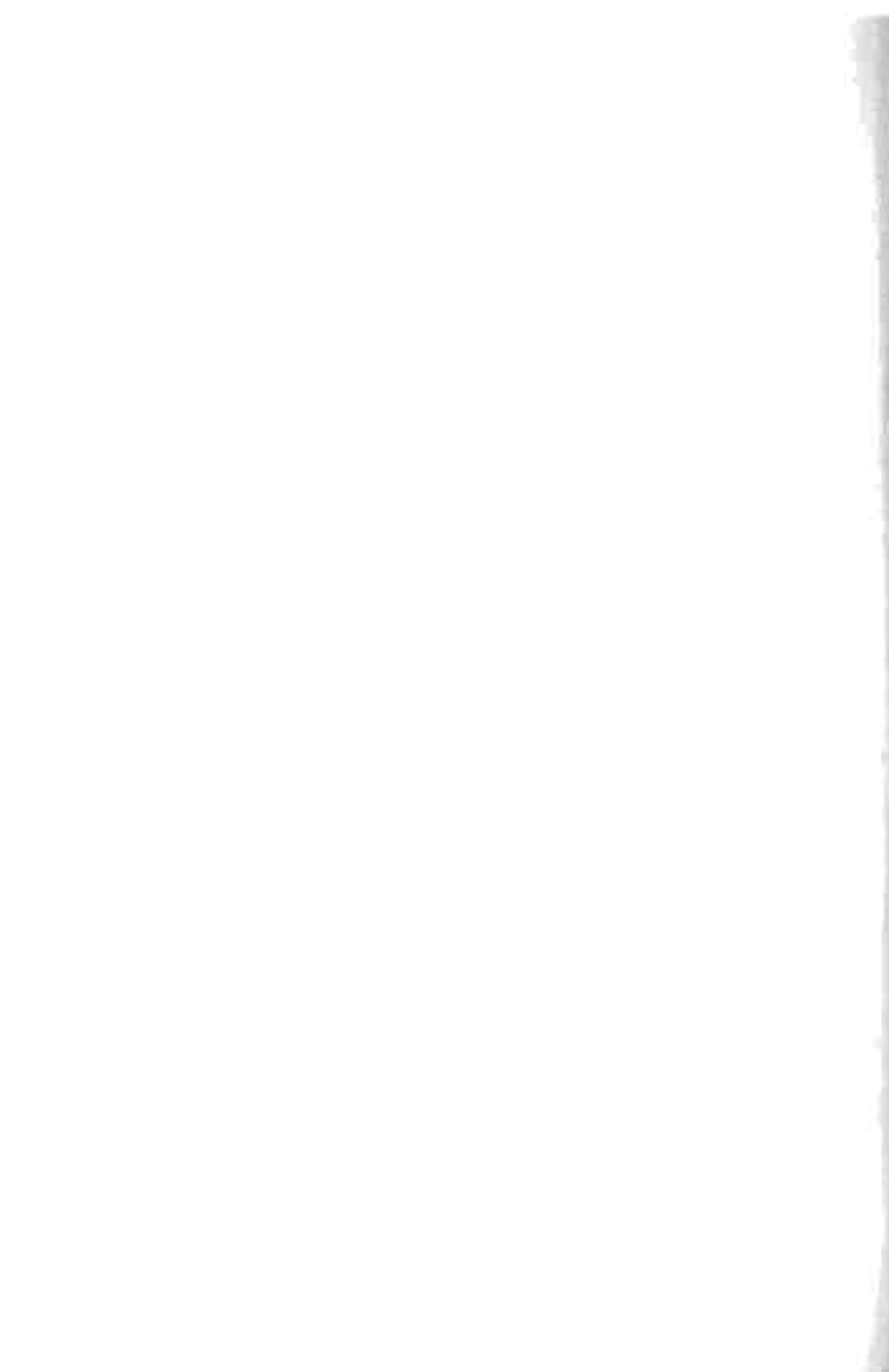
Askerlik görevini Kars'ta yaptıktan sonra, Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığınca ihtisas yapmak üzere İstanbul Kızıl Kordon müessesesine asistan olarak atanmış, bir yıl burada, bir yıl da Haselî Hastanesinde çalışarak ihtisasını tamamlamış, 1944 yılında Erzurum Nümine Hastanesi Bakteriyoğluna tayin edilmiştir. Bu arada ikinci kez askere alınmıştır.

1949 yılında Gaziantep Devlet Hastanesi, 1952 yılında da Mersin Devlet Hastanesi Bakteriyoğluna atanan Dr. Orhan Sıpahtı, 1968 yılında Ankara Refik Saydam Merkez Hüfessüha Enstitüsünde Müdür Muavini olarak görev almış, 12 Ekim 1971 tarihinde ise Bakanlığa Müdür Vekili olarak Enstitünün yönetim sorumluluğunu kendisine verilmiştir.

Evlü ve iki kızı olan Dr. Orhan Sıpahtı, 30 Eylül 1972 günü evinde ani olarak hayata gözlerini yummuş, 2 Ekim 1972 tarihinde, sevdiklerinin omuzları üzerinde Ankara'da toprağa verilmiştir.

Yurt hizmetinde başarılarla dolu 32 yıllık, çok tenür bir memuriyet ve meslek hayatından sonra, beklenmedik anda aramızdan öbediyen ayrılmış bulunan Dr. Orhan Sıpahtı'nın âziz hatırasını saygıyla anar, ailesine başsağlığı dileriz.

D e r g i



**TÜRKİYE DENİZSUYU ve ÜRÜNLERİNDE VIBRIO
PARAHAEMOLYTICUS'UN MEVCUDİYETİ ÜZERİNDE
ARAŞTIRMALAR (1)**

Baş. İdr. Turan İNAL (2)

Doç. Dr. Ahmet YURTÇI (3)

MDB. Vet. Fakül. (Besim AMBARCI) (3)

Vibrio parahaemolyticus'un sebeboldağı gıda zehirlenmeleri :

Şimdiye kadar yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalar, özellikle sıcak mevsimlerde V. parahaemolyticus'a bağlı gıda zehirlenmelerinin bu mikroorganizmalarla kontamine olmuş deniz balıkları ve kabuklu-larının yenilmesinden sonra zehir olduğunu göstermiştir. (10, 14).

Bu halcül bakteri ilk defa Japonya'da deniz suyundan, deniz balıklarından ve hastaların dışkılarından izole edilmiştir.

Bu tip zehirlenmeler, bahğin ekseriyetle çig olarak yenildiği Ja-ponya'da yaz aylarında oldukça sık görülür. 1951 senesine kadar çig ve salamura balık zehirlenmeleriyle ilgili muhtelif raporlar yayımlanmışsa da belirli bir âmil bulunamamıştır. Japonya'da ilk defa kitle halinde zehirlenme vak'asından 1951 yılında Fujino ve arkadaşları (2) bahsetmişlerdir. Zehirlenme 272 kişiye intisar etmiş, hastalardan 20'si kurtarılamamıştır. Zehirlenme, kurutulmuş sardalya bahklarının hafif pşirilmesiyle hazırlanmış bir yemeğin yenilmesinden sonra başgöstermiştir. Bu rapor, 120 kişinin zehirlenmesi ve bunlardan 73'ünün hastaneye kaldırılmasıyla neticelenen ikinci bir vak'anın çıkışına kadar, nihinacemmiştir. Kitle halinde görülen bu ikinci zehirlenme hadisesinde de âmil olarak yine V. parahaemolyticus tespit edilmiştir.

(1) Bu araştırma, Bundesgesundh. für Fleischforschung (Kulmbach - Almdorf) un materyal desteğiyle yapılmıştır.

(2) Veteriner Araştırma Enstitüsü, Bornova - İzmir

(3) A. Ü. Veteriner Fakültesi, Besim Kontrol Kürsüsü, Ankara

Bu tür değişik gıda zehirlenmeleri takip etmiş ve nihayet 1960 yılında uskürmü balıklarının yenmesine bağlı olarak meydana gelen epidemik şeklindeki bir gıda zehirlenmesi Japonya'nın pasifik sahillerinde korku yaratmıştır. Epidemiyi *V. parahaemolyticus*'un sebebiyet verdiği anlaşılmıştır (14). Bu tacihden itibaren *V. parahaemolyticus* izolasyon Japonya'na bakteriyolojik laboratuvarlarında uygulanan rutin imayeneler arasına girmiştir.

Japonya Sağlık Bakanlığının 1963 yılında açıkladığı bir rapordan *V. parahaemolyticus*'un sebebiyet verdiği zehirlenmelerin bu ülkedeki gıda zehirlenmelerinin % 70'ini teşkil ettiği anlaşılmaktadır. Ancak, Japonya'da hakim olan kanaat, real gıda zehirlenmelerinin raporlarda gösterilenlerden çok daha yüksek olduğudur ki, bu da mevzuu Japonya için taşıdığı büyük önemi fehaziz ettirmektedir (14).

V. parahaemolyticus'un gıda lejyonu yönünden taşıdığı önem zannını zaman bir çöde Japonya araştırıcıları tarafından değülmüştür. (2, 8, 17).

Özellikle üç balıkların yenilmesinden sonra görülen *V. parahaemolyticus* zehirlenmeleri infeksiyöz tabiidir. Vak'aların çoğunda Gastroenteritis semptomları ortaya çıkar (14). İntervaller umumiyetle iki saat kadar devam ederlerse de 48 saat'e kadar sürdükleri de görülmüştür. Hastalanmanın ilk belirtileri enfekte gıda maddesinin (Çiğ ve tuzlu balıklar, deniz kabukluları, salatalar vs.) alınmasından 12 saat sonra meydana çıkar. Hastaların sağlık durumunu 2 - 5 gün sonra normale avdet eder. Letalite azdır. Ölüm, vücutta zayıf dolaşlar ve yaşlı şahıslarla müşahede edilmektedir.

Vibrio parahaemolyticus zehirlenmelerinin atmosfer hataratıyla yakın bir ilişkisi vardır. *V. parahaemolyticus*'un sebebiyet verdiği gıda zehirlenmeleri kışın olarak sıcak mevsimlerde ve özellikle mayıs'dan ekim'e kadar olan devrede görülmektedir. Bu tip zehirlenmeler kıy peryoçlarında enişahane edilmiştir.

Japonya ve Alman araştırmacıları muayene sonuçları bu hususta teyid etmekte ve deniz suyuunda *Vibrio* sayma yönünden yapılan incelemeler bu mikroorganizmaların kıy mevsiminde sahil sularında önemli bir miktarda azalına gösterdiğini ortaya koymaktadır (1, 18).

Yaz ve kış periyodunda *V. parahaemolyticus* izolasyonu

		Kuzey denizi (90 numune)	Baltık denizi (85 numune)
Ağustos	<i>V. parahaemolyticus</i>	0 pozitif	25 (%31) pozitif
	<i>V. alginolyticus</i>	13 (%48) pozitif	48 (%56) pozitif
		Kuzey denizi (80 numune)	Baltık denizi (80 numune)
Aralık	<i>V. parahaemolyticus</i>	0 pozitif	2 (% 3) pozitif
	<i>V. alginolyticus</i>	3 (%4) pozitif	0 pozitif

(Nakanishi ve ark., 1968)

Vibrio parahaemolyticus'un çevrede bulunuşu

V. parahaemolyticus zehirlenmelerinin zahurunda yemek adetlerinin çok önemli rolü vardır. Deniz balıkları Japonya'da ekseriyetle çiğ olarak tüketilir. Zehirlenme yapan gıdaların deniz balıklarıyla direk veya indirek yolla temas etmiş olmaları çok ilgi çekicidir. Hatta bazen tuzlanmış salatalar ve sebzeler de aynı sebebe bağli olarak zehirlenme yapabilmektedir. Bazı hallerde ise deniz balıklarının hazırlanmasında kullanılan bıçak ve tahta'nın da diğer gıdaların *V. parahaemolyticus*'la kontaminasyonuna yol açtığı bir gerçektir.

Bugünkü bilgi seviyemize göre bu tip gıda zehirlenmelerinin yalnız Japonya'ya münhasır kaldığını söyleyebiliriz (7, 13). Fakat bu, bu tip zehirlenmelerin diğer ülkelerde meydana gelemeyeceği anlamında anlaşılmalıdır. *V. parahaemolyticus* zehirlenmeleri başka ülkelerde ve özellikle tropik ve subtropik bölgelerde her an görülebilir. Nitekim, *V. parahaemolyticus* son on sene içerisinde özellikle Asya memleketlerinde (Kırmızı Çin, Tayvan, Singapur, Hongkong, Filipinler, Havayi, Kore, Seylan, Hindistan) deniz suyu ve deniz balıklarından izole edilmiştir (18).

V. parahaemolyticus'un 1967 senesinde Amerika Birleşik Devletlerinin Pasifik sahilinde izole edilmesinden sonra, ilk olarak Kulmbach'daki Federal Et Araştırma Kurumu tarafından Avrupa

denizlerinde ve su ürünlerinde mevcudiyeti üzerine araştırmalar yapılmıştır. Böylece 1967'de Baltık denizinde, 1968'de kuzey denizinde ve 1969'da da Adriyatik ve Ligurya denizlerinde *V. parahaemolyticus*'un mevcudiyeti tespit edilmiştir (1, 10, 11).

Asakawa, Hechellmann ve Leistner (1)'in bahis konusu Avrupa denizlerinde yaptıkları sistematik muayenelerde elde ettikleri sonuçlar ilgi çekicidir :

Araştırmacılar, açık denizden (Baltık ve Kuzey denizleri) aldıkları su ve balık numunelerinde pozitif sonuçlara erişemedikleri balıkta, sahillerden aldıkları su numunelerinin % 80'inde *V. parahaemolyticus* bulmuşlardır. Bu oran balıklarda % 78'i bulmuştur. Baltık denizinden alınan su numunelerinde *V. parahaemolyticus*'un bulunmuş nispeti 95-1700/100 ml. olmuştur. Bu nispet kuzey denizinde 7-100 ml.'ye düşmektedir. *V. parahaemolyticus*'un deniz ürünlerinde (balıklar, midyeler, pavyuryalar vs.) bulunuşuya ilgili bu ekolojik bulguları tamamlamak gayesiyle 1967-1969 senelerinde, kuzey ve güney Almanya'ya münhasır kalmak üzere, ishali hastaların gaitalarından 1822 numune alınarak işlenmiştir. Bu numunelerden *V. parahaemolyticus* izole edilememiştir.

Araştırmacılar, Avrupa denizlerinden aldıkları balık ve su numunelerinden izole edilmiş 1304 suş'u Kanagawa fenomeni, yani insan Eryocyt'lerini hemolize etme vasfı yönünden *Wasatsuma* Agar'ında denemişler ve bütün suş'ların Kanagawa negatif olduğunu görmüşlerdir.

Avrupa kıtasında *V. parahaemolyticus*'la ilgili diğer bir araştırma Rebollo ve arkadaşları (11) tarafından İspanya'da yapılmış ve Madrid'de satışa arz edilen 268 midye muayeneye tabi tutulmuştur. Numunelerden % 44 nispetinde *V. alginolyticus* izole edildiği halde, ancak iki midyede *V. parahaemolyticus* tespit edilmiştir. Serolojik muayenede K-20 ve K-46 serotiplerine ait oldukları anlaşılan bu iki suş *Wasatsuma* vasatında Kanagawa negatif bulunmuştur.

Sahil suları ve bunlardan elde edilen balık, midye, istakoz ve pavyurya gibi su ürünlerinden izole edilen suşların çoğunlukla nonhemolitik oldukları hususunda Avrupalı araştırmacıların vardıkları sonuç, Japon araştırmacıların muayene sonuçlarını teyid etmektedir (9, 15).

Japonya'da görülen gıda zehirlenmelerinin çoğunlukla yalnız Kanagawa pozitif *V. parahaemolyticus* suşları tarafından üretilmiş olması enteresandır.

Şimdiye kadar yapılan araştırmalar sonuçlarından *V. parahaemolyticus*'un kuzey ve güney Avrupa denizlerinde ve bu denizlerden elde edilen ürünlerde mevcut olduğu anlaşılmaktadır. Bu sebebledir ki, güneydoğu Avrupa denizlerinde (Ege denizi, güneydoğu Akdeniz, Marmara denizi ve Karadeniz) deniz suyu ve ürünlerinde *V. parahaemolyticus*'un mevcudiyeti üzerine sistematik muayeneler yapmayı öngörerek Kulmbach'daki Federal El Araştırma Kurumu'nun Bakteriyojî ve Histoloji enstitüsüyle tesriki mesai halinde 1970 ve 1971 senelerinde Türkiye denizlerinde ve deniz ürünlerinde *V. parahaemolyticus*'un mevcudiyetini araştırdık. 1970 senesinde elde edilen sonuçları bir kısmı daha önce neşredilmiştir (5).

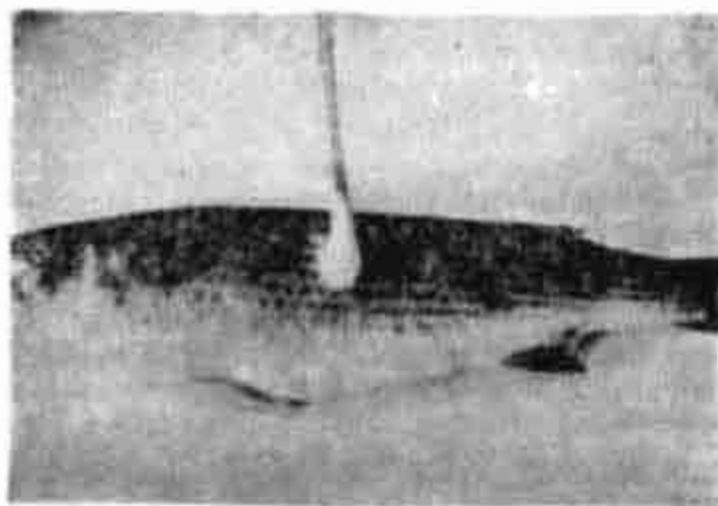
MATERYEL ve METOD :

Araştırmalarımız deniz suyu, deniz balıkları ve kabuklularına tabii olarak kalmış ve alınan numuneler 1970-1971 döneminde 10 ay süre ile *V. parahaemolyticus* yönünden incelemiştir.

Balık numuneleri İzmir ve Ankara'da balık pazarlarından temin edilmiş, su numuneleri İzmir ve İstanbul limanından alınmıştır. İzmir balıkhanesinde satışı arz edilen balıklar ve muhtelif kabukluların büyük kısmı İzmir limanına komşu körfezlerden ve güney Akdeniz körfezlerinden (Antalya) tutulmaktadır. Ankara balık pazarında satışı arz edilen balıklar ise, bilindiği gibi, Ege, Marmara, Akdeniz ve Karadeniz'den temin edilmektedir. Böylece menşei muhtelif denizlerden alan balıkların muayenesi mümkün olmuştur.

Numunelerin alınmasında literatürde (10, 11) gösterildiği gibi hareket edildi ve balıkların galemlerinden, sırtlarından sürünce tekniği ile numune alındı (Şekil 1). Deniz kabuklularında numune alımı ağız, ekstremite ve vücut yüzünden aynı teknikle yapılmıştır. Su numuneleri alınırken atmosfer ve deniz harareti kaydedilerek kaydedilmiştir.

Dört mevsimi kapsayan araştırmaya süresince 558 muhtelif deniz balığı, istakoz ve pavyuya, ayrıca 126 su numunesi *V. parahaemolyticus* yönünden muayene edildi.



(Şekil 1) Balıktan sümüne alınması

Balık ve kabuklulardan sürtme tekniği ile alınan numuneler herhal 8 ml. Cochin-Bouillon + 2 NaCl ihtiva eden tüplere konuldu (zenginleştirme). Su numuneleri doğrudan doğruya deniz sahilinden tüplerle alındı ve yarı yarıya 2 NaCl ihtiva eden Cochin - Bouillon'la karıştırıldı. Numuneler 12 saat 37 C'da zenginleştirildi. Üremiş zenginleştirme vasatlarından birer Özelek miktarlar halinde BTB - Agar'a ekim yapıldı. Eiken (Japonya) firması tarafından ticarete sürülen bu vasat selektif komponent olarak Teşpeç ve yüksek konsantrasyonda NaCl ihtiva eder. Bu selektif komponentler Gram negatif (Enterobakteriler) ve Gram pozitif mikroorganizmaların kuvvetli inhibisyonunu sağlarlar.

Edilen BTB plakları 18 saat 37 C'de etüflendi. Bu zaman *V. alginolyticus* ve *V. parahaemolyticus*'ün üremesine kâfi gelmektedir.

V. parahaemolyticus, yuvarlak, merkezi kasınları mavimsi görünüşte yeşil koloniler halinde ürer. Kolonilerin çapı 18 saat zarfında 3 mm'yi bulur. *V. alginolyticus*, selektif vasattaki sakkarozu şiddetle parçalaması sonucu sarı koloniler halinde belirir.

BTB vasatından izole edilen saf suşlar Eiken'in 2.5 NaCl katkılı TSI Agarı ve Difco'nun 3 NaCl katkılı SIM vasatında biyokimyasal hususiyetleri yönünden incelendiler :

V. parahaemolyticus, TSI-Agar'ın yatık kısmında alkali reaksiyon, derin kısmında asit reaksiyon verir, gaz ve H₂S teşkil etmez. Aynı reaksiyonlar **V. alginolyticus**'un mevcudiyeti halinde de görülür. Fakat, bu *Vibrio* nevinde yatık kısımdaki alkali teşkili zayıftır.

Bütün *Vibrio*'lar Cytochromoxydase testinde pozitif reaksiyon verdiklerinden, TSI'dan alınan saf kültür Patro-Tec-Co şeritleri üzerinde, emdirilmek suretiyle, denendi. Şeridin maviye boyanması *Vibrio*'ların mevcudiyetine delalet eder.

Cytochromoxydase testinden geçirilen saf suşlar SIM vasatında hareketlilik, İndol ve IPA teşkili yönünden incelendiler. **V. parahaemolyticus** hareketlidir, indol teşkil eder, IPA negatiftir.

Asetilmetilcarbinol teşkili (VP) Sasagawa ve Ikemura (16)'nın % 2.5 NaCl ilaveli semisolid vasatında denendi. **V. parahaemolyticus**, Voges Proskauer negatiftir.

İzole suşlar differansiya için jelatini sıvılaştırma (+), Citrat asimilasyonu (+) ve Lysin'in dekarboksile edilmesi (+) yönünden de incelendi.

Tuz toleransının tespiti için saf suşlar % 0'dan % 10'a kadar değişen NaCl katkılı peptonlu suda üreme deneyine tabi tutuldu. **V. parahaemolyticus**, % 3-7 NaCl ilaveli peptonlu suda ürer.

Vibrionlarda tuz toleransı

NaCl katkılı Peptonlu su	<i>V. parahaem.</i>	<i>V. algi-nolyticus</i>	<i>V. anguil-larum</i>	<i>V. cos-ticolus</i>	<i>V. cholerae</i>
% 0 NaCl	—	—	—	—	—
% 3 NaCl	+++	+++	++	+	+
% 7 NaCl	++	+++	—	++	—
% 10 NaCl	—	—	—	+	—

(Hebelmann ve Leistner, 1970)

V. anguillarum'un ekarte edilmesi için % 3 NaCl katkılı peptonlu suda ısıtma deneyi (42°C., 8 saat) uygulandı, **V. anguillarum**

denizde yaşayan bir tip olup tutulan bahklarda kısa zamanda bitmektedir (3).

İzole edilen *V. parahaemolyticus* suşları önce Japonya'nın Toshihira firması tarafından hazırlanan K antiserumları kullanılmak suretiyle lam aglutinasyon tekniğiyle serolojik muayeneye tabi tutuldu. Serotipler monovalan ve polivalan serumlarla tespit edildi.

Taze izole *V. parahaemolyticus* suşları hemolitik hassasları yüzünden de tetkik edildi. Suşlar Bouillon'a (Brain Heart Infusion - Difco) + % 2.5 NaCl) ekilip 15 saat 37 C'da inkübasyona sokulduktan sonra defibrine edilmiş 0 grubu insan kanıyla hazırladığımız Wagatsuma vasatına nokta usulü ile ekildi. Zayıf hemoliz veren suşların da taranabilmesi için Japonya'da izole edilmiş hemolitik bir suş'u daima kontrol olarak kullandık (Şekil 2 a-3).



ŞEKİL 7) Wagatsuma vasatında multi-6/6 hemolitik aktivitede *V. parahaemolyticus* suşları.



(Şekil 3) *V. parahaemolyticus*'a ait bezelsiz yaprak koonidler (Kanagawa forması).

Bulgular

1970 yılında Ege denizine ait 205 mültelif balık, istakoz, pa-varya ve 30 su numunesi muayeneye tabi tutuldu. Balık ve kabuk-luların 22'sinden *V. parahaemolyticus* izole edildi (% 15.5). İzmir limanından alınan 30 su numunesinin 2'sinde de *V. parahaemolyti-cus* bulundu (% 7). Su sıcaklığı numunelerin alındığı anda 23 °C, atmosfer sıcaklığı 34°C olarak tespit edildi.

1970 yılı sonunda deniz suyu sıcaklığının 8°C olduğu dönemde 61 balık ve 23 su numunesi muayeneye tabi tutuldu. Balıkların % 8.2'sinden *V. parahaemolyticus* izole edildi. Su numunelerinde *V. parahaemolyticus* tespit edilemedi.

1970 senesi zarfında Akdeniz (Antalya Körfezi) mensup 3 ha-lık numunesinin ikisinden *V. parahaemolyticus* izole edildi. Serotip K-17 olarak tespit edilen bu iki suş'dan biri Kanagawa pozitif re-ak-siyon verdi, yani hemolitik karakterde idi.

1971 senesinin şubat, mart, nisan, haziran ve temmuz ayların-da Akdeniz, Karadeniz, Ege ve Marmara denizlerindeki 299 mülte-

lıf balık, istakoz ve pavurya; Marmara denizinden 35, Ege denizinden de 38 su numunesi *V. parahemolyticus* mevcudiyeti yönünden muayene edildi. 211 numune dondurulmuş olarak Ankara'ya gönderilen ve orada satışa arz edilen balıklardan alındı. Mart ayında Marmara denizinden tutulan 15 balığın bir tanesinden *V. parahemolyticus* izole edildi (% 6.6). Bu su serolojik olarak tiplendirilemediği gibi Kanagawa fenomeni bakımından negatif idi, yani non-hemolitik bir tipti.

Diğer bütün balık ve su numunelerinde *V. parahemolyticus* bulunamadı.

1970 - 1971 yıllarında izole edilen suların serolojik muayenesinde tespit edilen serotipler :

Serotip	Deniz balıklarından izole sular	Deniz suyundan izole sular
K-17(*)	8	—
K-20	1	—
K-22	6	—
K-28	1	—
K-30	1	—
K-31	1	—
K-32	2	—
K-34	1	—
K-46	5	1
K-(tipine edilemeyenler)	23	2

Tartışma ve sonuç

1970 nenesinde elde ettiğimiz muayene sonuçları *V. parahemolyticus*'un yüksek nispette izole edilebildiğini göstermektedir. (31-

*1 Wagatsuma Yasuhide Kanagawa parviti vakolizyon veren bir su.

(ak mevsim). Nitekim 1970 yılının eylül ayında muayene edilen balık ve kabukluların % 15.5 inde bu mikroorganizma bulunmuştur. Buna karşılık, deniz suyu hararetinin 8°C'nin altına düştüğü aralık ayında balıklarda bulunma nispeti % 8.2'ye düşmüştür.

1970 yılının eylül ayında İzmir limanından alınan su numuneleri % 7 nisbetinde *V. parahaemolyticus* ültiva ettiği halde, aynı senenin aralık ayında alınan 23 numunedeki bu mikroorganizma bulunmamıştır.

Böylece muayene sonuçlarımız Japon ve Alman araştırmacıların muayene sonuçlarına uymaktadır (1, 14).

Bahklar kısmen İzmir körfezinden kısmen de civar körfezlerden yakalanarak balık pazarında satışa arz edilmektedir. Bahkların kısa mesafelerden getirilmiş olmalarının *V. parahaemolyticus*'un mevcudiyetini menfi olarak etkilemediği anlaşılmaktadır.

1971 senesinde, Karadeniz, Akdeniz, Ege ve Marmara denizlerinden tutularak donmuş vaziyette Ankara'ya sevkedilen 211 balık numunesinin yalnız birinden bir *V. parahaemolyticus* suşunun izole edilmiş olması, birkaç gün süren nakliye ve depolama'nın, ayrıca balıkları satılmadan önce tuzlu suyla yıkamanın, *V. parahaemolyticus*'un izolasyonunu menfi olarak etkilediğini ortaya koymaktadır.

Antalya'dan temin edilen 3 balık numunesinden birinde K.17 Serotip olarak bir *V. parahaemolyticus* suşunun izole edilmesi ve Kanagawa pozitif reaksiyonu vermesi enteresandır. Böylece, 1967 senesindenberi Avrupa kıtasında ilk defa olarak hemolitik bir tip tespit edilmiş olmaktadır.

Özet

1970 - 1971 yıllarında dört mevsimi kapsayacak şekilde yapılan araştırma süresince 568 muhtelif deniz balığı, istakoz ve pavyuya, ayrıca 126 su numunesi *V. parahaemolyticus* yönünden muayene edildi. 1970 yaz devresinde Ege denizinden alınan deniz ürünü numunelerinde % 15.5 nispetinde *V. parahaemolyticus* izole edildiği halde, bu nispet kış döneminde % 8.2'ye düşmüştür. Yazın alınan su numunelerinde bulunma nispeti % 7 olarak tespit edilmiş, kış periyodunda numunelerin hepsi menfi çıkmıştır.

1971 senesinde yapılan incelemelerde tek olumsuz bulgu Marmara denizinden tutulan 15' balığın birinden alınan numune ile elde edilmiştir. Donmuş vaziyette Ankara'ya sevk edilen ve bir kaç gün depolandıktan sonra satışa arz edilen balıklardan alınan 211 numune *V. parahemolyticus* yönünden menfi sonuç vermiştir.

Tesekkür

Federal Et Araştırma Kurumu Bakteriyoloji ve Histoloji Enstitüsü direktörü Prof. Dr. L. Leistner'e araştırmamıza gösterdiği büyük ilgi ve bulunduğu materyal yardımından dolayı tesekkürlerimizi arz ederiz. Aynı şekilde izole ve differansiye edilen suşların teyidini ve serolojik tip tayinlerini Kulmbach'daki Enstitü'de büyük bir titizlikle yapan meslekdaşlarımız Hechelmann ve Tamura'ya tesekkürü bir borç biliriz.

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS VORKOMMEN VON *VIBRIO* *PARAHAEMOLYTICUS* BEI SEEFISCHEN UND SEEWASSER IN DER TÜRKEI (*)

Tutku İNAL (**), Ahmet YÜTTYERİ (***) Ibrahim AMBARCI (***)

Lebensmittelvergiftungen, verursacht durch *Vibrio parahaemolyticus*

Die bisher erfolgten epidemiologischen Arbeiten führten zu dem Ergebnis, dass Lebensmittelvergiftungen, insbesondere in warmen Jahreszeiten, nach Aufnahme der mit *V. parahaemolyticus* kontaminierten Lebensmittel (Fische, Krustentiere) auftreten können (10, 14). Diese halophile Bakterienart wurde zuerst in Japan sowohl aus Seefischen und Seewasser als auch aus Patientenstühlen isoliert (6).

In Japan wird in Sommermonaten Vergiftung durch Verzehren von rohem Seefisch ziemlich oft beobachtet. Bis 1951 lagen hierüber mehrere Berichte vor in denen kein bestimmter Erreger angegeben werden konnte. Über den ersten Massenvergiftungsfall, verursacht durch *V. parahaemolyticus*, berichteten 1951 Fujino et al. (2). Die Vergiftung bezog sich auf 272 Personen, von denen 20 an den Folgen der Erkrankung starben. Leicht gekochte und getrocknete Sardellen wurden als Ursache festgestellt. Dieser Bericht wurde einige Jahre unbeachtet gelassen, bis eine weitere Lebensmittelvergiftung an 120 Personen auftrat und 73 davon zum Krankenhaus geliefert werden mussten. Als Vergiftung auslösender Keim wurde *V. parahaemolyticus* ermittelt. Danach wurden eine Reihe

(*) Die Arbeit wurde durch materielle Unterstützung der Bundesanstalt für Fleischforschung in Kulmbach durchgeführt.

(**) Veterinär - Forschungsinstitut, Bornova - Izmir

(***) Vet. Med. Fakultät in Ankara, Inst. für Lebensmittelkontrolle.

von *V. parahaemolyticus* - Vergiftungen registriert. 1966 trat eine Lebensmittelvergiftung, verursacht durch Makrelen in Form einer Epidemie an der pazifischen Küste Japans auf. Die Epidemie wurde durch *V. parahaemolyticus* ausgelöst (14). Seit dieser Zeit gehört die Isolation von *V. parahaemolyticus* zu den Routinearbeiten in den bakteriologischen Laboratorien Japans.

Nach einem Bericht des Ministeriums für Volksgesundheit aus dem Jahre 1963 machen die durch *V. parahaemolyticus* verursachten Erkrankungen 70 % aller Lebensmittelvergiftungen in Japan aus. Dabei ist zu bemerken, dass in Japan die Überzeugung herrscht, dass die realen Lebensmittelvergiftungen immer höher als die in Berichten gemeldeten Angaben liegen (11).

Die Bedeutung von *V. parahaemolyticus* als Lebensmittelvergiftungserreger wurde von Zeit zu Zeit in Übersichten über japanischen Autoren hervorgehoben (2, 8, 17).

Die Vergiftungen, welche besonders häufig von rotem Fisch durch *V. parahaemolyticus* verursacht werden, sind infektiöser Art. In meisten Fällen wurden die Symptomen der Gastroenteritis beobachtet (14). Die Intervallen dauern gewöhnlich weniger als 2 Stunden an. Sie können aber auch bis 48 Stunden anhalten. Die ersten Krankheitserscheinungen treten in 12 Stunden nach der Aufnahme der infizierten Lebensmittel (Pflaue Krustentiere, Salsolaw.) auf. Die Genesung tritt in 2-5 Tagen ein. Die Letalität ist gering. Körperlich schwache und alte Menschen sind besonders gefährdet.

Das Auftreten der *Vibrio parahaemolyticus* - Vergiftungen hängt mit der atmosphärischen Temperatur eng zusammen. Die Vergiftungen, ausgelöst durch *V. parahaemolyticus*, treten in der Regel in der warmen Jahreszeit, insbesondere in der Zeit vom Mai bis Oktober auf. Beobachtungen über Lebensmittelvergiftungen dieser Art in der Winterperiode liegen nicht vor.

Die Untersuchungsergebnisse der japanischen und deutschen Forscher bekräftigen die obigen Angaben, da übereinstimmend nachgewiesen wurde, dass die Zahl der *Vibrio*-en an Küstengewässern im Winter stark zurückgeht (1, 11).

Über das Vorkommen von *V. parahaemolyticus*

Bei den Lebensmittelvergiftungen, verursacht durch *V. parahaemolyticus* spielen die Verzehrsgewohnheiten eine ausschlaggebende Rolle. In Japan werden die Seefische öfters in rohem Zustand gegessen. Dabei haben die Lebensmittel, die zur Vergiftung geführt haben, direkte oder indirekte Beziehung zu den Seefischen.

Manchmal kann auch gesalzenes Gemüse als Ursprung der Erkrankung in Frage kommen. In manchen Fällen können sogar Messer und Bretter, die bei der Zubereitung der Seefische verwendet werden, zur Kontamination anderer Lebensmittel mit *V. parahaemolyticus* führen.

Nach heutigem Stand unseres Wissens können wir sagen, dass Vergiftungen dieser Art nur für Japan beschränkt bleiben (7, 13). Trotzdem können Lebensmittelvergiftungen durch *V. parahaemolyticus* auch in anderen Erdteilen, besonders in tropischen und subtropischen Zonen, jeder Zeit auftreten.

Es gelang, *V. parahaemolyticus* im letzten Jahrzehnt besonders in asiatischen Ländern wie Rotchina, Taiwan, Singapur, Hongkong, Philippinen, Hawaii, Korea, Ceylon und Indien aus Seewasser und Seefischen zu isolieren (18).

Nach der Isolierung von *V. parahaemolyticus* 1967 an der pazifischen Küste der USA, wurden durch Bundesanstalt für Fleischforschung in Kulmbach die ersten systematischen Untersuchungen über das Vorkommen von *V. parahaemolyticus* in europäischen Meeren und bei Seefischen vorgenommen. So wurde 1967 in Ostsee, 1968 in Nordsee und 1969 im Mittelmeer (Adria und ligurisches Meer) *V. parahaemolyticus* nachgewiesen (1, 10, 11).

Die Ergebnisse, die Asakawa, Hechelmann und Leistner (1) bei ihren Untersuchungen in den Seegebieten Europas erzielt haben, sind wie folgend:

Die Untersucher konnten bei Wasser- und Fischproben aus nohem See (Ostsee-Nordsee) keine positiven Befunde erzielen. Hingegen waren die Proben aus den Küstengewässern bis zu 80 % *V. parahaemolyticus* positiv. Bei 78 % der Fische und Krustentiere wurde *V. parahaemolyticus* nachgewiesen. *V. parahaemolyticus*-Zahl schwankte in der Ostsee zwischen 95 und 1700/100 ml. Im

Nordseewasser konnten nur 7.100 ml *V. parahaemolyticus* ermittelt werden. Um diese ökologischen Ermittlungen über das Vorkommen von *V. parahaemolyticus* bei Lebensmitteln (Seefische, Muscheln usw.) zu ergänzen, wurden von selben Untersuchern in den Jahren 1967 - 1969 insgesamt 1822 Patientienstuhlproben in Nord- und Süddeutschland untersucht. *V. parahaemolyticus* konnte von keiner dieser Proben isoliert werden.

Die Untersucher haben ausserdem 1304 Stämme, die sie in Europa von Seefischen und Seewasser isoliert hatten, auf Kanagawa-Phänomen, dh. auf das Haemolysierungsvermögen der menschlichen Erythrozyten auf dem Wagatsuma-Agar geprüft. Keiner dieser Stämme war Kanagawa positiv.

Weitere Untersuchungen auf das Vorkommen von *V. parahaemolyticus* wurden von Rebollo und Mitarbeiter (11) in Madrid bei 268 Miesmuscheln vorgenommen. In 44 % der untersuchten Muscheln konnte *V. alginolyticus* nachgewiesen werden. Unter den untersuchten Proben enthielten nur zwei *V. parahaemolyticus*, die sich bei der serologischen Untersuchung als Serotypen K-20 und K-46 repräsentierten. Die beiden Stämme waren Kanagawa negativ.

Die Ergebnisse der Untersuchungen der europäischen Forscher stimmen mit den japanischen Angaben überein, dass die Küstengewässer und die darin gefangenen Fische, Muscheln und Krebse mit hohem Prozentsatz nicht haemolytische Stämme enthalten (9, 15). Hingegen sind die zahlreichen Lebensmittelvergiftungen in Japan nur durch Kanagawa positive *Vibrio parahaemolyticus*-Stämme verursacht worden.

Wie aus den bisher vorliegenden Untersuchungsergebnissen hervorgeht, ist *V. parahaemolyticus* in nord- und südeuropäischen Meeren und deren Lebenwesen (Fische, Krustentiere usw.) vorhanden. Daher wurde in unserer Arbeit vorgesehen, zunächst das Vorkommen von *V. parahaemolyticus* im südeuropäischen Gebiet (Ägäisches Meer, Südost-Mittelmeer, Marmarameer und Schwarzes Meer) bei Seewasser und Seefischen festzustellen. Von uns wurden in Zusammenarbeit von Mitte 1970 bis Mitte 1971 systematische Untersuchungen zur Ermittlung von *V. parahaemolyticus* in der Türkei vorgenommen. Die Ergebnisse wurden teilweise veröffentlicht (5).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Material und Technik

Unsere Untersuchungen beschränkten sich auf Seewasser sowie Seefische und Krustentiere. Die Proben wurden in 1970 und 1971 für die Dauer von 10 Monaten entnommen und auf das Vorkommen von *V. parahaemolyticus* untersucht.

Fischproben wurden auf dem Fischmarkt in Izmir und an den Fischgeschäften in Ankara entnommen.

Die Seewasserproben stammten aus dem Hafenwasser aus Izmir und Istanbul. Hier soll erwähnt werden, dass Fische und verschiedene Krustentiere, die in den Nachbarhäfen um Izmir sogar auch in den Häfen der Südtürkei (Antalya) gefangen werden, über See- und Landweg nach Izmir gelangen und dort auf dem Fischmarkt angeboten werden. In Ankara auf dem Fischmarkt und in den Fischgeschäften werden die Fische der drei Meere, die die Türkei umfassen, angeboten.

Die Probe-Entnahme erfolgte bei Fischen und Krustentieren mit Hilfe der sterilen Wattetupfern (Abb. 1).

Es wurden in der Zeit vom 18. September 1970 bis 18. Juli 1971 568 Seefische und verschiedene Krustentiere sowie 126 Seewasserproben auf das Vorkommen von *V. parahaemolyticus* untersucht.

Die Anreicherung erfolgte in Reagenzröhrchen mit 8 ml Colistin-Brühe + 2 % NaCl. Die Seewasserproben wurden im Verhältnis 1:1 mit Colistin-Brühe angereichert. Die Anreicherung dauerte 12 Stunden bei 37°C. Zur Auszuchtung der Vibriolen wurde BTB-Agar herangezogen. Dieses von Firma Eiken (Japan) hergestellte Selektivmedium enthält als Selektivkomponente Teepcl und NaCl in hoher Konzentration, wodurch grampositive und gramnegative Keime (Enterobakterien) kräftig gehemmt werden. Die Bebrütung der beimpften Platten dauerte 18 Stunden bei 37°C. In dieser Zeit können auf dem Selektivmedium *V. alginolyticus* und *V. parahaemolyticus* wachsen. Letztere wachsen als runde grüne Kolonien mit bläulichem Zentrum und haben in dieser Zeit einen Durchmesser von etwa 3 mm.

V. alginolyticus greift die im Medium enthaltene Saccharose und erscheint sodurch als gelbe Kolonien.

Zur Feststellung biochemischer Eigenschaften der auf BTB-Medium isolierten Stämme in Reinkultur wurden TSI-Agar (Eiken) + 2,5 % NaCl und SIM-Medium (Difco) + 3 % NaCl verwendet.

V. parahaemolyticus zeigt alkalische Reaktion in der Schräge vom TSI-Agar. Der Boden des Mediums wird angesäuert. Gas und H₂S werden nicht gebildet. Dieselbe Reaktionen treten auch beim Vorliegen von *V. alginolyticus* auf. Die Alkalibildung an der Schräge ist jedoch bei dieser Keimart geringer.

Da alle Vibrionen Cytochromoxydase positiv sind, wurde die Reaktion durch Verreiben der Reinkultur aus dem TSI auf dem Patho-Tec-CO-Streifen geprüft. Blaufärbung des Streifens zeigt das Vorliegen von Vibrionen an.

Im SIM-Medium wurden die Stämme auf Beweglichkeit, Indolbildung und IPA Reaktion geprüft. *V. parahaemolyticus* ist beweglich, Indol positiv und IPA negativ. Die Voges-Proskauer-Reaktion wurde unter Verwendung des Mediums nach Sasagawa und Ikemura (16) mit 2,5 % NaCl-Zusatz geprüft. *V. parahaemolyticus* ist VP negativ.

Zur weiteren Differenzierung wurden die Gelatine-Verflüssigung (+), die Citrat-Assimilation (+) und die Lysin-Decarboxylierung (+) herangezogen.

Zur Prüfung der Salztoleranz wurden die Reinkulturen in Peptonwasser mit verschiedenen NaCl-Konzentrationen von 0 % bis 10 % geprüft. *V. parahaemolyticus* wächst gut im Peptonwasser mit 3 und 7 % (gem. NaCl-Zusatz).

Salztoleranz der Vibrionen

Peptonwasser mit	<i>V. parahaemolyticus</i>	<i>V. alginolyticus</i>	<i>V. anguillarum</i>	<i>V. costicus</i>	<i>V. cholerae</i>
0 % NaCl	—	—	—	—	—
3 % NaCl	+++	—	+	—	+
7 % NaCl	++	+++	—	+++	—
10 % NaCl	—	++	—	+	—

(Nach Hechtmann u. Lechner 1970)

Zur Ausschaltung von *V. anguillarum* wurde die Erwärmungsprobe im Peptonwasser mit 3 % NaCl-Zusatz bei 42°C (8 Std.) herangezogen. *V. anguillarum* ist ein mariner Typ und kann sich bei gefangenen Fischen nicht lange am Leben halten (3).

Die isolierten *V. parahaemolyticus*-Stämme wurden mit K-Antisera (Toshiba, Japan) zuletzt unter Verwendung der Objektträger-Agglutination serologisch untersucht. Der Serotyp wurde durch Anwendung monovalenter und polyvalenter Seren ermittelt.

Die frisch isolierten Stämme von *V. parahaemolyticus* wurden noch auf Haemolisierungsvermögen untersucht. Nach Überimpfung der Stämme in Bouillon (Brain Heart Infusion «Difco» + 2,5 % NaCl) erfolgte die Bebrütung 15 Stunden bei 37°C.

Die Bouillonkulturen wurden auf Wagatsuma-Agar, der mit defibrinierten Menschenblut der Gruppe 0 hergestellt worden war, punkteimpft. Damit auch schwachhaemolytische Stämme erkannt werden konnten, wurde ein in Japan isolierter haemolisierender Stamm als Kontrolle mitgeführt (Abb. 2 und 3).

Ergebnisse

Im September 1970 wurden aus dem ägäischen Meer 205 Fische und Krustentiere sowie 30 Wasserproben untersucht. Von 32 verschiedenen Fischen und Krustentieren wurde *V. parahaemolyticus* isoliert (15,5 %), 7 % der Seewasserproben aus dem Hafen von Izmir enthielten diese Bakterienart. Am Tage der Probenentnahme wurde Wassertemperatur als 23°C gemessen, Raumtemperatur war 34°C. Im Dezember 1970, wo eine Wassertemperatur von 8°C herrschte, wurden 61 verschiedene Fische und 23 Wasserproben aus dem ägäischen Meer auf das Vorkommen von *V. parahaemolyticus* untersucht. Fische enthielten 8,2 % diesen Mikroorganismus, Wasserproben waren frei davon.

Zwei von 3 Fischproben aus dem Mittelmeer (Antalya), welche im September entnommen wurden, enthielten *V. parahaemolyticus*. Einer von den isolierten zwei Stämmen erwies sich bei der serologischen Untersuchung als Serotyp K-17 und war Kanagawa positiv, dh. haemolytisch.

In den Monaten Februar, März, April, Juni und Juli des Jahres 1971 wurden aus dem ägäischen Meer, dem Marmarameer, dem Sch-

warzen Meer und dem Mittelmeer insgesamt 299 verschiedene Fische, aus dem Marmarameer 35 und dem ägäischen Meer 38 Wasserproben auf *V. parahaemolyticus* untersucht.

211 Proben stammten aus den Fischen, die in gefrorenem Zustand nach Ankara versandt wurden. Nur bei einem der 15 untersuchten Fische aus dem Marmarameer wurde im Monat März *V. parahaemolyticus* ermittelt (6.6 %). Der gefundene Stamm konnte serologisch nicht typisiert werden und war auch Kanagawa negativ. Alle übrigen Seefisch und Wasserproben waren frei von *V. Parahaemolyticus*.

Nach der serologischen Untersuchung der in 1970 und 1971 isolierten Stämme wurden folgende Serotypen ermittelt :

Serotypen Seefische (Zahl d. Stämme) Seewasser (Zahl d. Stämme)

K-17 (1)	8	—
K-20	1	—
K-22	6	—
K-28	1	—
K-30	1	—
K-31	1	—
K-32	2	—
K-34	1	—
K-46	5	1
KUT	20	2

* Ein Stamm vom Serotyp K-17 wurde auch als *Shimizuella proteus* KUT Typus isoliert

Diskussion und Schlussfolgerung

Aus unseren Untersuchungsergebnissen im Jahre 1970 geht hervor, dass *V. parahaemolyticus* in den wärmeren Jahreszeiten in hohem Prozentsatz isoliert werden konnte. Im September 1970 wurde nämlich bei 15.5 % aller untersuchten Fische und Krustentiere diese Keimart ermittelt. Dagegen war *V. parahaemolyticus* im Dezember,

wo Wassertemperaturen unter 8°C registriert wurden, bei 8,2 % der Fische nachweisbar.

Die Seewasserproben die im September 1970 aus dem Izmirer Hafen entnommen worden waren, enthielten 7 % *V. parahaemolyticus*.

Im Dezember konnte diese Bakterienart aus dem Hafenwasser nicht isoliert werden (23 Proben, negativ). Damit stimmen unsere Untersuchungsergebnisse mit denen der deutschen und japanischen Autoren überein, dass die Vibrionen-Zahl in Küstengewässern in der kalten Jahreszeit stark absinkt (1, 14).

Die Fische wurden z.T. in der Bucht von Izmir gefangen und auf dem Fischmarkt angeboten. Sie wurden aber auch aus den Nachbarhäfen um Izmir geliefert. Die kürzeren Transportstrecken spielen bei der Ermittlung von *V. parahaemolyticus* keine Rolle.

Bei der Untersuchung von 211 Fischen, die im Jahre 1971 aus den Fangorten am Marmarameer, Schwarzen Meer, ägäischen Meer und Mittelmeer in gefrorenem Zustand nach Ankara versandt wurden, konnte kein *V. parahaemolyticus* - Stamm isoliert werden. Hier scheinen Transport- und Lagerzeiten von mehreren Tagen in gefrorenem Zustand und Waschen mit Süsswasser bei der Ermittlung von *V. parahaemolyticus* eine ungünstige Rolle zu spielen.

Von besonderem Interesse ist es, dass bei einer der 3 Fischproben aus Antalya (Mittelmeer) ein *V. parahaemolyticus* - Stamm vom Serotyp K-17 gefunden wurde, der sich als Kanagawa positiv erwiesen hat. Dadurch wurde seit 1967 zum ersten Male im europäischen Raum ein haemolytischer Typ ermittelt.

Zusammenfassung

1970 und 1971 wurden 568 Seefische, Langusten und Krebs sowie 126 Wasserproben in einem Zeitraum von 10 Monaten auf das Vorkommen von *V. parahaemolyticus* untersucht. 1970 wurden bei Seefischen und Krustentieren in der warmen Jahreszeit 15,5 % positive Befunde erzielt. Im Winter konnte bei 8,2 % der entnommenen Proben *V. parahaemolyticus* ermittelt werden, *V. parahaemolyticus* war in 7 % der entnommenen Wasserproben in der warmen Jahreszeit vorhanden. Im Winter konnten keine positiven Ergebnisse registriert werden.

Bei den im Jahre 1971 vorgenommenen Untersuchungen konnten 15 Fischen, die im Marmarameer gefangen worden waren, nur in einer Probe *V. parahaemolyticus* nachgewiesen werden. Bei 211 Seefischen, welche im gefrorenen Zustand nach Ankara transportiert und dort einige Tage gelagert wurden, konnte *V. parahaemolyticus* ermittelt werden.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. L. Leistner, Direktor des Instituts für Bakteriologie und Histologie der Bundesanstalt für Fleischforschung in Kulmbach, danken wir für die materielle Unterstützung herzlich. Ebenfalls sind wir den Herren Hechelmann und Tamura für die Bestätigung und Typisierung der isolierten Stämme zu Dank verpflichtet.

L I T E R A T U R

1. Aizawa Y., Hechelmann, H., Leistner, L. 1970. Vorkommen von *Vibrio parahaemolyticus* bei Seefischen in der Ost- und Nordsee sowie im Mittelmeer. Die Fleischwirtschaft, 50, 682-685.
2. Fujino, T., Okubo, Y., Nakada, D., Aoyama, A., Fukui, K., Mukai, T., Ueha, T. 1963. Kurutubius Shirasu hakusan yemimentye noydanu genen hiruda zehirenuansi vakusuda yupian bakteryoloji miyene (Japanca), J. Jap. Ass. Infect. Dis. 25, 11-12.
3. Hechelmann, H. 1970. Şahsi mülahaz ve bildiri.
4. Hechelmann, H., Leistner, L. 1970. Methoden zum Nachweis und zur Identifizierung von Gramnegativen Stäbchen, Alimenta, 9, 107-115.
5. Hechelmann, H., Tamura, K., Inai, T., Leistner, L. 1974. Vorkommen von *Vibrio parahaemolyticus* in verschiedenen Seegebieten Europas im Jahre 1970. Die Fleischwirtschaft 54, 265-268.
6. Horie, S., Sasaki, K., Kojima, N., Sekine, T. 1963. Ocean'is halofil bakterileri (Japanca), Bull. Jap. Soc. Sci. Fish. 29, 27-42 (Zit. Nakanishi, H., Leistner, L., Baumgart, J. 1967. Arch. für Lebensmittelhyg. 18, 201-202).
7. Inai, T. 1971. Lebensmittelvegiftungen, verursacht durch *Vibrio parahaemolyticus*, Acta veterinaria Turcica 41, 5, 19-28.

- 8 — Miyamoto, T., Nakamura, K., Takizawa, K., 1961, Pathogenic halophiles. Proposals of a new genus «Oceanomonas» and of the amended species names, Jap. J. Microbiol. 5, 477-486
- 9 — Miyamoto, Y., Kato, T., Obara, Y., Akiyama, S., Takizawa, K., Yamai, S., 1969, J. Bacteriol. 100, 114, Zit. Rebollo, M.R., Tamura, K., Hechelmann, H., Leistner, L., 1970, Die Fleischwirtschaft, 50, 849-850
- 10 — Nakanishi, H., Leistner, L., Baumgart, J., 1967, Nachweis von *Vibrio parahaemolyticus* und *Vibrio alginolyticus* bei Seefischen in Deutschland. Vorläufige Mitteilung, Arch. für Lebensmittelhyg., 18, 201-202
- 11 — Nakanishi, H., Leistner, L., Baumgart, J., 1968, Weitere Untersuchungen über das Vorkommen von *Vibrio parahaemolyticus* und *Vibrio alginolyticus* bei Seefischen in Deutschland, Arch. für Lebensmittelhyg., 19, 49-53
- 12 — Rebollo, M.R., Tamura, K., Hechelmann, H., Leistner, L., 1970, Nachweis von *Vibrio parahaemolyticus* in Spanien, Die Fleischwirtschaft, 50, 849-850
- 13 — Sakazaki, R., 1969, Halophilic vibrio infections, Food Borne infections and intoxications, (Academic Press Inc., New York)
- 14 — Sakazaki, R., 1965, *Vibrio parahaemolyticus*, Isolation and identification, (Nihon Eiyu Kagaku Co., Ltd., Tokyo, Japan)
- 15 — Sakazaki, R., Tamura, K., Kato, T., Obara, Y., Yamai, S., Hoho, K., 1968, Japan J. Med. Sci. Biol., 21, 325 (Englitzere), (Zit. Rebollo, M.R., Tamura, K., Hechelmann, H., Leistner, L., 1970, Die Fleischwirtschaft, 50, 849
- 16 — Saagawa, L., Ikemura, K., 1966, Über die Durchführung des Vp-Testes mit einem neuen Nährboden (Japonca) Modern Media 12, 129-135
- 17 — Takizawa, I., Fujisawa, T., 1966, Ein Ausbruch von Lebensmittelvergiftung, verursacht durch eine marine Bakterienart (Japonca), Shokuhin Eisei Kenkyu, 6, 15-19 (Zit. Nakanishi, H., Leistner, L., Baumgart, J., Arch. für Lebensmittelhyg., 19, 49-53, 1968)
- 18 — Yasunaga, N., 1966, Untersuchungen über *Vibrio parahaemolyticus*. IV. Mitt., Vorkommen von *Vibrio parahaemolyticus* im Meereschlamm und in Seefischen in Hawaii (Japonca), (Zit. Nakanishi, H., Leistner, L., Hechelmann, H., Baumgart, J., Arch. für Lebensmittelhyg., 19, 49-53, 1968)

KURBAĞA MİDE ADELESİ ÜZERİNE PROSTAGLANDİN E, İN ETKİLERİ İLE İLGİLİ BİR ARAŞTIRMA

Dr. Fikre BAYSAL (*)

Dr. Abdülhamit GEMALMAZ (**)

Diyarbakır Tıp Fakültesi Fizyoloji - Farmakoloji Kürsüsü

Prostaglandin E₁ (PGE₁) in memeli gastrointestinal sistemi adelesi üzerine etkileri in vivo ve in vitro şartlarda geniş olarak incelenmiştir. (1) Mamafih soğukkanlıların gastrointestinal sistemleri üzerindeki araştırmalar oldukça sınırlıdır. (2) Literatürde tath su kurbağa mide adelesine PGE₁ in tesiri ile ilgili bir deneyata rastlanmamıştır. Bu bakımdan PGE₁ in etkisini araştırmak ilginç olmaktadır.

MATERYAL ve METOD

Materyal : Tecrübelerde tath su kurbağaları (*Rana esculanta*) kullanıldı. Mide adelesi Tyrode solusyonu içerisinde yaşatıldı. Hazırlanan preparat bu solusyona ihtiva eden 20 cc. lik bir rezervuar içerisinde asıldı ve sürekli olarak oksijenlendi. Çalışma oda derecesinde yapıldı. Preparatın cevapları izotonik bir yazdırıcı ile sabit hızla dönen ıslak kâğıt üzerine kaydedildi. Araştırmada kullanılan maddeler ve miktarları aşağıda gösterilmiştir :

Carbachol (Doryl, Merck) 50, 100, 200 ve 400 µg ml

Prostaglandin E₁ (PGE₁, Upjohn) : 10^{-7} , 2×10^{-7} ve 4×10^{-7} konsantrasyonlarda

(*) Farmakoloji Doçenti

(**) Fizyoloji Uzmanı

Metod : Tecrübelerde kullanılan mide adelesi preparatları önceden bildirilen bir tekniğe göre hazırlandı. (3) Adele besleyici solusyonu ihtiva eden rezervuar içersine izotcnik olarak asıldı. Preparata 1 Gm tansiyon tatbik edildi. Kontraksiyonlar 6 defa büyütülerek ıslı kâğıt üzerine kaydedildi. İlaçların incelenmesine geçmeden önce 1 saat beklenildi. Adelenin Carbachol'le temas süresi 3 dakika PGE₁ ile temas süresi 7 dakika idi.

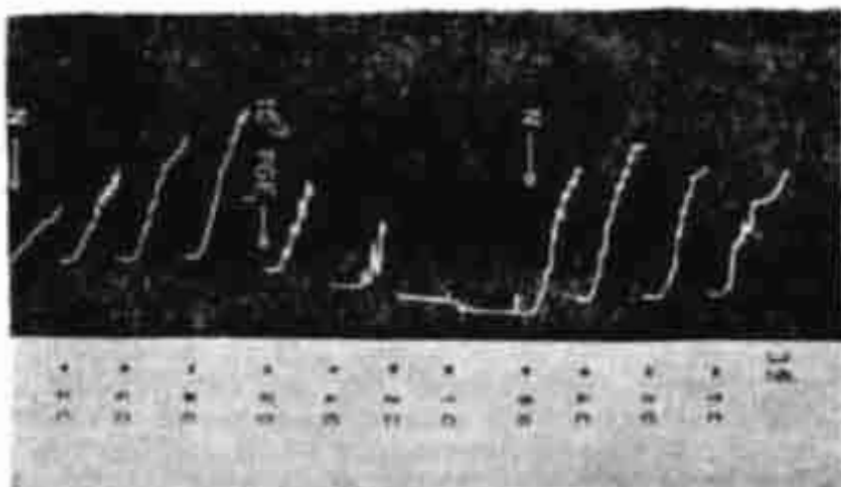
DENEYLER ve SONUÇLAR

Deneylerimizde kullanılan konsantrasyonlar da PGE₁ in herhangi bir kasıcı etkisi görülmedi. Bilakis PGE₁ in etkisi altında adelenin bir miktar gevşediği müşahade edildi. PGE₁ in etkisi incelenmeden önce adelenin kasılma özelliği 50, 100, 200 ve 400 ng/ml konsantrasyonlarda carbachol kullanmak suretiyle kontrol edilmişti. PGE₁ in tesiri ile adele gevşediğinden ikinci bir seri carbachol dozu kullanılmak suretiyle PGE₁ muvacehesinde kasılma özelliğinin inhibe edilip edilmediğini araştırmak planlandı. Yapılan denemelerde bulunan sonuçlar PGE₁ in adeleyi gevşettiğini ve aynı zamanda carbachol'un kasıcı özelliğini bariz şekilde inhibe ettiğini gösterdi (Res. 1). Kullanılan bütün PGE₁ konsantrasyonları istatistiki olarak sıynıfıkan bir inhibisyon husule getirdi. Neticeleler Şekil 1 de doz cevap eğrisi olarak çizildiğinde bariz bir sağa kayma görüldü. İnhibisyon PGE₁ in dozunun artmasıyla daha belirgin hale gelmekte idi.

TARTIŞMA

Prostaglandinler biyolojik madde olarak vertebralılarda geniş bir dağılım gösterirler ve sinirsel tembih ve muhtelif ilaçlarla dokulardan açığa çıkarlar (1). Bu bileşiklerin lokal veya sistemik etkili hormonlar şeklinde biyolojik fonksiyon yapımaları muhtemeldir.

Prostaglandinler kurbağa bağırsağından ekstrakte edilmişler ve bu sıvıların banyo ve perfüzyon mayine geçtikleri gösterilmiştir. (4, 5) Keza kurbağa mide ve özofagusunda da gerek spontan şekilde gerekse elektriki olarak prostaglandin rilizi vukubulmuştur. (6)

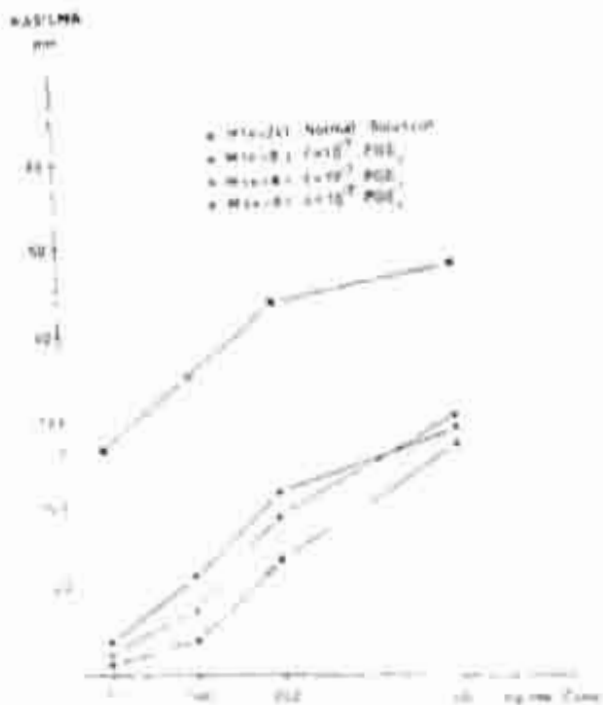


Res. 1. Kurbağa mide adalete prostaglandin E₁ in inhibitör etki. N : normal tyrode solusyonu, 10⁻² PGE₁, 10⁻⁴ PGE₁, 1 Tyrode solusyonu, 1 C, 2C, 4 C ve 8 C : 50, 100, 200 ve 400 µg/ml carbachol.

Prostaglandin E₁ in kara kurbağasının bağırsağında gevşekliği bir etkisi olduğunun gösterilmesi (2) ve bu müşahadenin bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlara benzerlik göstermesi dığıdır. Bütün bu bulgular, PGE₁ in kurbağaların gastrointestinal sisteminde bir medyator olabileceği düşünülebilir. Medyatorün inhibitör tabiatı olması muhtemeldir.

ÖZET

Bu çalışmada izole kurbağa mide adalesi üzerinde PGE₁ in etkisi araştırılmıştır. PGE₁ adalede gevşeme ve carbachol'e bağlı kontraksiyonlarda inhibisyon husule getirmiştir. Diğer çalışmalarda kurbağa özofagus, mide ve bağırsağından prostaglandin ritmi olduğunun gösterilmesi göz önünde tutularak PGE₁ in inhibitör tabiatı bir medyator olabileceği düşünülmüştür.



Şek. 1. Kurbağa mide adeksinde PGE₂'nin inhibitör etkisi PGE₂ varlığında bağı kaskmaları sıynfikan şekilde inhibe etmektedir.

THE EFFECT OF THE PROSTAGLANDIN E₁ ON THE ISOLATED FROG STOMACH MUSCLE

Dr. Firuz BAYSAL

Dr. Abdulsamad GEMALMAZ

Pharmacology and Physiology department, Diyarbakir Faculty of Medicine

In this study, we have investigated the effect of prostaglandin E₁ (PGE₁, Upjohn) on the isolated frog stomach muscle. PGE₁ caused relaxation and inhibited the contractions due to carbachol. From these results, it was postulated that PGE₁ may function as an inhibitor mediator in the gastrointestinal system of frog, because the previous studies showed the release of some prostaglandins from the oesophagus, stomach and intestine of frog.

1. Bergström, S., Carlsson, L.A., Weeks, J.H., 1968, The prostaglandins: A family of biologically active lipids, 1, 1-48
2. Ng, K.K.F., Shi, H., Wong, W.C. 1970 Relaxant effect of prostaglandin E₁ on the isolated intestine of the toad (*Bufo melanostictus*), Agents and Actions, 1, 227-230
3. Baysal, F., 1967, İzole kurbağa mide midesinden hazırlanan bir preparasyonun bazı farmakolojik özellikleri, A.Ü. Tıp Fak. Mecm. 20, 533-538
4. Vogt, W., Dastelkötter, B., 1967, Release of prostaglandin from frog intestine, Nobel Symposium 2, Prostaglandins, Ed by S. Bergström and B. Samuelsson, pp: 237-240, Almqvist and Wiksell Stockholm
5. Bartels, J., Kunze, H., Vogt, W., Wille, G., 1970, Prostaglandin: Liberation from and formation in perfused frog intestine, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 266, 199-207
6. Rashid, S., 1971, The release of prostaglandin from the oesophagus and the stomach of the frog (*Rana temporaria*), J. Pharm. Pharmacol. 23, 456-457

TEŞEKKÜR

B çalışmada istatistik hesapları yapmak ve grafiği çizmek gibi yorucu bir işe girişen çalışma arkadaşımız Sayın Halûk Vural'a teşekkürü borç biliriz.

Ayrıca PGE₁ göndermek nezaketinde bulunan Uphon (Kalama-zoo) firmasına teşekkür ederiz.

DÜNYADA ÇİÇEK EPİDEMİYOLOJİSİ VE 1972 YILI ÇİÇEK SALGINLARI

Dr. Elhan ÖZLUARDA

Hefik Saydam Merkez Hafızasızlık Enstitüsü
Çiçek Teşhis ve Ağı Üretimi Laboratuvarları Şefi

Dünyada çiçek hastalığının endemik olarak bulunduğu ülkelerin adedi gittikçe azalmaktadır. Sürveyans sistemlerinin geliştirilmesi sonucu ihbar edilen vak'a adedi artmakla beraber, Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) nun 1967 yılında faaliyete geçen Çiçek Eradikasyonu Ünitesi'nin de mali ve teknik desteği ile hastalığın hüküm sürdüğü bölgelerin sınırları yıldan yıla küçülmektedir. 1967 yılında endemik ülke adedi 42 iken, bu sayı 1970 te 23 e, 1971 de 16 ya düşmüştür. 1971 in son yarımında ihbar edilen vak'aların % 95 i sadece 4 ülkeden, Hindistan, Pakistan, Etiyopia ve Sudan'dan bildirilmiştir (1).

1971 de çiçeğin non-endemik ülkelere girişi, başlıca komşu endemik bölgelerden karayolu ile seyahatler sonucu vukubulmuştu. 1971 de Avrupa ve Kuzey Amerika'ya vak'a girmedi. Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D.) ve Birleşik Krallık (B.K.), çiçeğin girmesi tehlikesinin azalması nedeni ile rutin çiçek aşılmasını durdurma kararı almışlardı.

Amerikan Halk Sağlığı Servisi, İmmünizasyon Uygulaması Danışma Komitesi'nin çiçek aşılması konusundaki tavsiyelerini kabul etmiştir (2). Komite, WHO'nun desteklediği çiçek eradikasyon çalışmalarının şimdiye kadar elde edilen başarılı sonuçlarını dikkate alarak Birleşik Devletlerde çiçek tehlikesinin çok azaldığı ve rutin çiçek aşılmasının gerekli olmadığı kanısına varmıştır. Rutin uygulamanın, sağlık personeline ve çiçeğin endemik olduğu ülkelere giden ve oradan gelenlere hasredilmesini uygun bulmuştur. Halk Sağlığı

Servisleri'ne, dünya çapındaki çiçek eradikasyonuna doğru olan ilerlemelerden nuntazaman haberdar edilecekleri bildirilmiştir.

1970 yılında 9, 1971 de 4 non-endemik ülkeye çiçek hastalığı girmişti (3). Arjantin, İran, Kenya, Uganda ve Zambiya'ya hastalık karayolundan, Suudi Arabistan ve Şeyhlikler'e deniz yolundan, Danimarka, Batı Almanya ve Norveç'e havayolu ile gelen yolcularla (1968 denberi ilk defa) taşınmıştı. (Tablo 1).

1961 yılındanberi, her 100.000 nüfus için 3 den az çiçek vak'ası görülen ülkelerin hiçbirinden Avrupa'ya çiçek emportasyonu olmamıştı. Meydana gelen 24 salgın nüfusunun 100.000 de 3 inde veya daha fazlasında çiçek vak'ası bildiren ülkelere olan bir bulgusu sonucu idi.

Tablo 1. Non-endemik ülkelere 1970-71 de emporte çiçek vak'aları (3)

Yıl	Non-endemik ülke	Emporte enfeksiyonun kaynağı	Total vak'a adedi
1970	İran	Afganistan	9
	Kenya	Etiyopya	46
	Şeyhlikler	Pakistan	30
	Uganda	Sudan	19
1971	Arjantin	İsvetçya	24
	Danimarka	Afganistan	1
	Batı Almanya	Pakistan	20
	Norveç	Danimarka	1
	Suudi Arabistan	Pakistan	12
	Güney Rodesya	?	2
	Şeyhlikler	Pakistan?	18
	Uganda	Sudan	2
	Zambia	Kongo (DR)	2

Geçen 10 yılda, gerek vak'a ihbar eden, gerekse her 100.000 nüfus için 3 veya fazla vak'a çıkan ülkelerin sayısının azalması ile non-endemik ülkelere hastalığın girme ihtimalinde hasıl olan değişiklik, A.B.D. de olduğu gibi İngilterede de ayılama politikasını tekrar gözden geçirme gereğini düşündürdü. 1971 Temmuzunda tatarsız

edilen bir yazıda özetle şu hususlar bütün ilgililere bildiriliyordu : Britanya'ya çiçeğin girme şansı azalmıştır ve eradikasyon kampanyasının faaliyetleri ile azalmaya devam edecektir. Bu nedenle Britanya halkının çiçek enfeksiyonuna maruz kalma ihtimali çok azalmıştır. Aşılama, şahısların çoğunluğu için çiçeğe karşı korunmada emin ve güvenilir bir methoddur, fakat çocuklukta görülen ciddi komplikasyonların sayısı az olmakla beraber, onların Britanya'da çiçek hastalığına maruz kalma tehlikesi oranından daha fazladır. Bu hususlar gözönüne alınarak çiçek aşılmasının çocuklukta rutin olarak yapılmaması tavsiye edilmiştir. Çiçeğin endemik veya eradikasyon programının yürütülmemekte olduğu ülkelere giden ve gelenler aşılanacaktır. Yetişkin hayatta yapılan revaksinasyon da komplikasyon tehlikesini taşımakla beraber, yetişkinler için tehlikeyi azaltmak imidi ile çocuklukta yapılacak rutin aşlamayı haklı gösterecek kadar büyük değildir. Çiçek hastalığının ülkeye girme olasılığı varolduğu sürece hastane doktorları, hemşireler, halk sağlığı personeli, ambulans iççileri gibi hasta ile teması olacak bütün sağlık hizmetlilerinin aşılması önemlidir.

A.B.D. ve Britanya gibi sağlık hizmetleri örgütlerinin geniş ve sürveyans sisteminin geliştirilmiş olduğu ülkelerde rutin aşılama usulünün kaldırılmasının tehlikesi sınırlıdır. Hastalık girse bile, salgın süratle meydana çıkarılır ve kontrol altına alınır. Bununla beraber, sağlık hizmetlerinin daha az gelişmiş olduğu non-endemik ülkelerde böyle bir davranış bir felâketle sonuçlanabilir; zira bu ülkelere hastalık girerse, meydana çıkardıkana kadar, özellikle duyarlı popülasyon içinde geniş çapta yayılabilir.

Çiçeğin endemik olduğu ülkelerin adedi azalmaya devam etmekle beraber, hastalığın nonendemik ülkelere girme tehlikesi hala mevcuttur. Nitekim 1972 yılının ilk iki ayında çiçek Seylan'a, Doğu Bengal'e ve Uganda'ya girmiştir (4). Seylan'da beş yıldanberi ilk defa görülen vak'a, Pakistan'dan gelen bir Alman turist idi. Hasta, çocukluğunda ve seyahate çıkmadan evvel aşılanmıştı, fakat aşının başarılı olup olmadığı bilinmiyordu. Vak'a derhal kontrol altına alındı ve başka vak'a görülmedi. 1970 Ağustos'unda çiçeğin bulaşmasını önlenmiş olan Doğu Bengal'de Hindistan'dan dönen göçmenler nedeni ile müteaddit salgınlar oldu. Uganda'ya da hastalık Sudan'dan gelen şahıslarla taşındı.

Dünya çiçek eradikasyonu programını şiddetle sarsan diğer bir olay, Şubat ve Mart aylarında hastalığın batıya doğru yayılarak

Suriye (8), Irak (5) ve sonra Yugoslavya'ya (5, 7) ve Batı Almanya'ya (7, 8) enfekte etmesi oldu (6). Ortadoğu ülkelerinde hastalık 1969 lardanberi görülmüyordu ve bazı emportasyonlar dışında, 1970 Aralık ayına kadar da görülmemişti. Çiçek o tarihte endemik olarak bulunduğu Afganistan'dan İran'a girdi ve 1971 de ve 1972 başlarında devam etti. İran'da 1971 Ocak ayında 9 vak'a, 1971 Eylülünde 20 vak'a, 1972 Ocak ayında 2 vak'a bildirildi. Bununla beraber, salgınlardan yalnız birinin endemik bölgedeki kaynağı saptanabildiği için, buluşma bütün bu süreçte devam etmiş olabilir.

1972 Şubatında Irak, İran hududunda kaynağı görülen 29 çiçek vak'ası bildirmişti. Mart, Mayıs ve Temmuz ayında bildirilen vak'alarla bu adet 26 ya bulaş (9). Mart ayında Suriye Irak hududunda görülen 18 vak'a bildirdi. Mart sonunda ve Nisan ayında tesbit edilen vak'alarla bu adet 54 e varmış (9).

Yugoslavya'da 42 yıldanberi çiçek hastalığı görülmemişti. 1972 salgını ilk defa, Prizren (Kosova) da bir pratikasyon hekimini, henüz gelen 3 hastada çiçekten şüphelendiğini Federal Sağlık Otoritelerine ibhar ettiği 14 Mart 1972 akşamı tesbit edilmiştir. Sağlık otoriteleri derhal ucakla Prizren'e gitmişler, hastaları anamnez etmişler ve immüne alanlardır. Tesbit, Belgrad İmmünoloji ve Virüsoloji Enstitüsünde elektron mikroskopu ve agar-jel difüzyon testi ile tesbit edilmiştir. 17 Mart'a kadar enfeksiyonun yayılımını izlemek için epidemiyolojik çalışmalar başlamış, iznata (containment) tedbirleri alınmış. WHO ve komşu ülkeler haberdar edilmiştir (10). Bu arada Sağlık Bakanlığımıza eskiden bir telgrafla hasta ile temas olan bir şahsın İstanbulda gelmiş olduğu, pasaport numarası ve adresi bildirilmişti. İlgililerin derhal yaptığı araştırma sonucu, bu şahsın araştırılan bir kaçake olduğu ve tekrar Yugoslavya'ya döndüğü anlaşılmış ve verilen adresteki şahıslar araştırılmıştır.

Mitteaklığı araştırmalar Kosova ve Sırbistan'da 3-8 Mart arasında 11 vak'a daha olduğunu göstermiştir.

Çiçeğin kaynağı ve giriş şekli başlangıçta bilinmediği için İstanbulda, Yugoslavya'ya dönen bir veya birkaç hacım getirdiği lobu ve eşyalarla çiçek virusunun taşındığı gibi şekillenseler oldu. Sırbaki araştırmalar bunun doğru olmadığını gösterdi. (Radyo ajansı bildireninde, hastalığın zenzem suyu ile taşındığı şeklinde bir ifade dahi kullanılmadı).

İndeks vak'a, Danjani köyünden bir hacı olup 25 kişi ile beraber Mekke'ye gitmiş, otobüsle Irak'tan geçerek ülkesine dönmüştür. 3-7 Şubat tarihleri arasında o sırada enfekte olduğu bilinen Bağdat'ta gezmiş olan indeks vak'a, 15 Şubat'ta Yugoslavya'ya döndükten sonra hafif ateş ve yüzünde lezyonlarla hastalanmış, hastalığı hafif olduğu için yatmamış ve doktora gitmemiştir. Hasta, çocukluğunda ve daha sonra 3 defa, son olarak ta 1971 Kasım'ında aşılanmıştı, fakat aşının başarılı olduğu şüpheli idi. Yugoslavya'ya döndükten sonra komşu köylerden misafir kabul etmiş, kendi de onları ziyaret etmiştir. Daha sonraki 4 hasta, enfeksiyonu bu ziyaretler esnasında almıştır.

Salgının farkına varılmasından evvel hastalık Belgrad'a girmişti. 11 kişilik ilk gruptaki bir kişide hemorajik çiçek görülmüştü. Bu hasta, hastalık başladıktan 5 gün sonra ve 3 ayı hastane dolaymasını müteakkip 10 Mart'ta ölmüştü. Kardeşinde daha sonra çiçek teşhis edilinceye kadar, hastalığın çiçek olduğu bilinmemiştir. O zamana kadar hastanelerin personeli ve ziyaretçiler çiçeğe maruz kalmışlardır. Sırbistan'daki 48 vak'anın 42 si hastane içi bulaşma ile olmuştur. Bunlara 5 hemşire ve 2 doktor dahildir. Salgının farkına varıldıktan sonra bu hasta ile temas ettiği bilinenler aşılanmış ve karantinaya alınmıştır. Bazı temaslara bulunamaması tehlikesine karşı Belgrad'da ve Sırbistan'da kütleli aşılama yapılmıştır.

Kosova'daki 123 hastanın 12 si hastalığı hastanede almışlardır. Diğerleri alle ziyaretleri esnasında enfekte olmuşlardır. Kosova'da 380 ekip ev ev dolayarak nüfusun % 96 sını aşılamışlardır.

Yugoslavya'da 26 Şubat'ta başlayan salgın 13-25 Mart'ta zirveye ulaşmış, 15 Nisan'da bitmiştir. 24 Mart'tan sonraki vak'aları temaslara ve karantinadakiler arasında görülenlerdir. Yugoslav ilgilileri 9 Mayıs'ta, ülkenin çiçekten tamamen temizlendiğini bildirdiler (11). İşbirliği yapan Yugoslav ve WHO epidemiyologları, 11 Nisan'da çıkan son vak'a ile beraber toplam 175 vak'a bildirdiler (34 ölüm - % 25 fatalite). Nüfusun % 90 ını teşkil eden 18 milyon kişi aşılandı.

Mart ayında Yugoslavya'dan Batı Almanya'ya dönen bir işçi suçiçeği teşhisi ile hastaneye yatırıldı. Elektron mikroskopi ile hastalığın çiçek olduğu anlaşıldı. Bütün temaslara tesbit ve izole edildi, aşılandı. Sekonder vak'a görülmeydi (6, 7, 8).

Çiçek vak'aları görülen non-endemik ülkelerde hastalığın kontrol altına alınması, önünde ve tam olarak yapılan ihbar, bütün güç-heli vak'aların derhal araştırılması ve enfeksiyonu kaynağına kadar izlenmesine bağlıdır. İran, Irak ve Suriye'de endemik çiçeğin tekrar yerleşmesi ve hastalığın daha fazla yayılması önlenmek isteniyorsa, bu bölgede geniş sürveyans ve kontrol (containment) tedbirleri ve kumsa ülkelevi zamanında haberdar etmeleri gerekir.

Sürveyansın özümlü, endemik bölgelerde de non-endemik bölgelerdekiinden az değildir. İhbar ve ihata - containment tedbirlerini de kapsayan sürveyans faaliyetlerini, bir eradikasyon programının en önemli komponenti olduğu defalarca görülmüş olduğu halde, endemik ülkelerde bu faaliyet, kütleli uygulamayı yalnız başına hastalığın eradikasyonu için yeterli olduğu yanlış inancı ile yavaşlatılmaktadır (6).

15 Ağustos 1972 ye kadar WHO nun 47 872 çiçek vak'ası bildirmiştiir. Bu sayı, geçen seneki aynı tarihte alt rakkamdan % 28 fazladır. Hastalığın endemik olduğu bilhaca 8 ülkede (Afganistan ve Etiyopya hariç) 1972 yılında vukuat artmıştır. Bu artış daha iyi sürveyans ve daha tam yürütülen ihbar sistemine atfedilebilir (9). Ayrıca, Hindistan'dan dönen göçmenler nedeni ile Bangladeş'te de büyük salgular olmuştur (12).

Kıtalara ve yıllara göre dünyada ihbar edilen çiçek vak'aları Table II de gösterilmiştir. 1967 den 1970 e kadar, dünyada ihbar edilen vak'a sayısı, ihbar sistemlerinin geliştirilmesine rağmen muntazam azalmıştır. 1970 te, Örgüt'ün simdiye kadar kaydettiği en düşük rakam olan 33 304 e düşmüştür. 1971 de vak'a sayısı 52008 e yükseldi. Bu artış, eradikasyon programına süratle geliştiği Habeistan'daki vak'a ihbarının artışına atfedilebilir. Dünyanın geri kalan kısmında ihbar edilen vak'a sayısı % 22 azalmıştır. 1972 yılı Mayıs ayına kadar olan eğilim, bütün dünyadaki çiçek vak'alarının arttığı kısmını vermektedir. Bununla beraber, bütün endemik bölgelerdeki sürveyans - containment faaliyetleri önemli derecede yoğunlaştırılmış ve birçok bölgenin endemik hale gelmesini önleyebilecek düzeye getirilmiştir. Eğer neden bu ise 1972 nin ikinci yarısında vukuat, 1971 in aynı süresindekiinden az olacaktır.

1971 yılında çiçek vukuatı artmakta beraber, bir veya daha fazla vak'a bildiren ülke adedi son 5 yılda azaldı. Vak'a bildiren ülkeler 1967 de 42 iken, 1968 de 38, 1969 da 30, 1970 te 23 ve 1971 de

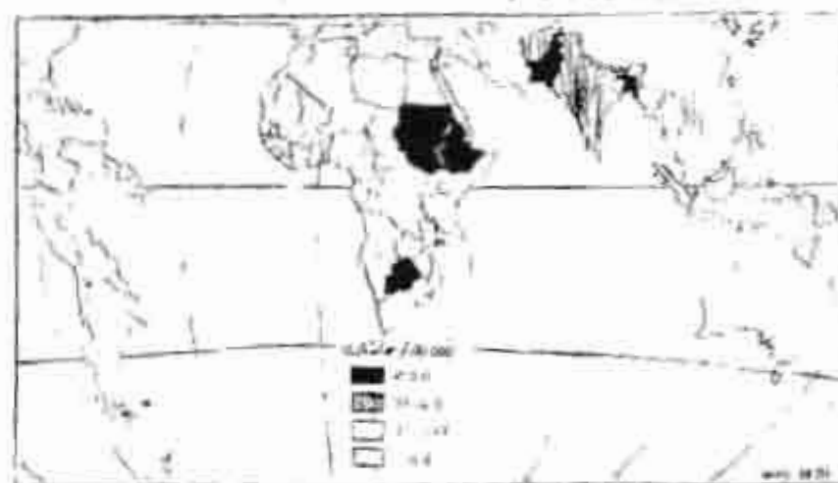
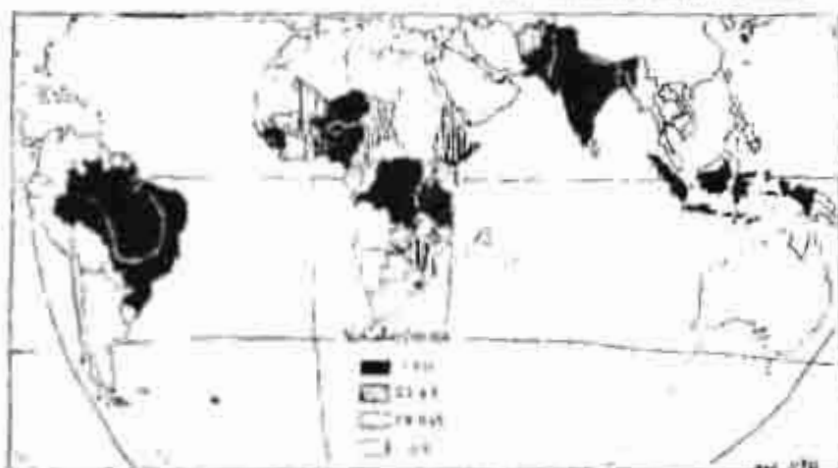
15 tanedir. Bununla beraber, 1972 de halen 18 ülke vak'a bildirdi, bunlardan 10 tanesi non-endemik ülke olup emporte vak'a veya vak'alar bildirmişlerdi.

Tablo II, Dünyada 1972 yılı çiçek sürveyansı — 15 Ağustos 1972 ye kadar vak'a sayıları (Emporte ve şüpheli vak'alar dahil edilmiştir) (9).

Ülkeler	1971 Ağus- tosa ka- Nüfus (milyon) dar vak'a sayısı		1971 yılı vak'a sayısı	
			aynı sürede	Total
ENDEMİK ÜLKELER				
Afrika		15 437	15 458	27 262
Botswana	0,6	899	9	38
Etiyopya	25,9	13 789	14 708	25 974
Sudan	16,6	740	637	1 141
Diğer ülkeler		—	107	109
Güney Amerika		—	19	19
Asya		32 067	19 155	24 723
Afganistan	17,5	204	637	736
Bangladeh	77,6	6 894	—	—
Nepal	11,5	363	156	215
Pakistan	56,2	4 848	3 978	5 808
Endonezya	127,2	34	1 912	2 100
Hindistan	559,5	19 724	12 472	15 874
NON-ENDEMİK ÜLKELER				
(Emportasyonlar)		368	65	111
Seylan	13,2	1	—	—
Fr. Afar ve Lema	0,1	92	—	28
Batı Almanya	59,1	1	—	—
İran	30,4	2	9	29
Irak	9,5	26	—	—
Güney Afrika	21,1	1	7	7
Suriye	6,3	54	—	—
Uganda	9,0	16	19	19
Yugoslavya	20,5	175	—	—
Toplam		47 872	34 697	52 175

Sadece bir yıl evvel endemik kabul edilen bazı ülkeler şimdi bulaşmaya önlemişlerdir. Brezilya'da ve Güney Amerika'nın diğer ülkelerinde bir yıldır hiç vak'a tesbit edilmemiştir. Zaire ve Endonezya'da da hiç çiçek vak'ası görülmemiştir.

Eradikasyon programının ilk yılı olan 1967'de her 100.000 nüfus için çiçek vak'ası adedi ve halihazır trendlere göre 1972 için hesaplanan vukuat Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir. Her 100.000 nüfus için 5 veya fazla vak'a oranı, 1967'de 15 ülkede tesbit edilmiştir. Bunlardan beşinin, Bangladeş, Botswana, Etiyopya, Pakistan ve Sudan'ın bu oranı muhafaza edebilecekleri tahmin edilmektedir.



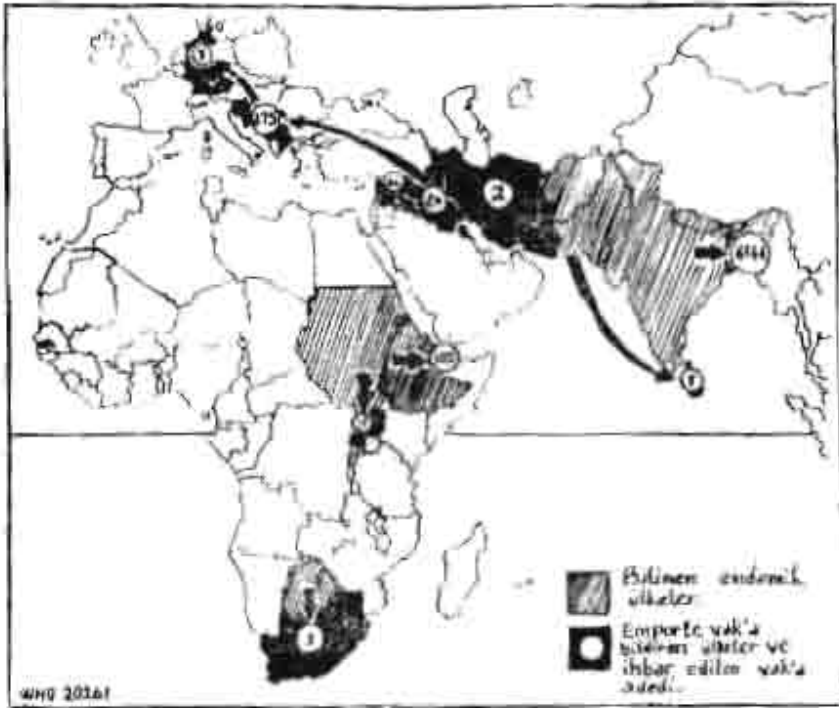
1972 yılında şimdiye kadar non-endemik olan 10 ülke salgınlar ihbar etti (Tablo III.). Bunların 8 inde enfeksiyon kaynağı bilinmiyordu ve tedbir alındı. Bangladesh dışında diğerlerinde salgınlar ihata edilmiş görünmektedir. (Yalnız Irak Temmuz ayında da 1 vak'a bildirmiştir.) (13).

1972 yılında İran ve Irak'tan vak'alar bildirilmekle beraber pek az epidemiyolojik bilgi verilmiştir. Salgının ne dereceye kadar ihata edildiği kesinlikle bilinmemektedir. Bu ülkelerde kütleli aşılama yapılmıştır, fakat iyi bir sürveyans yapılmadan kütleli aşılama buluşmayı önlemekte yeterli değildir. İyi sürveyans tedbirleri alınmazsa bu ülkelerin tekrar endemik hale gelme tehlikesi vardır (2).

Tablo III. 1972 yılında çiçek entportasyonları (15 Ağustos'a kadar)

Ülke	Giriş tarihi	Vak'a adedi	Entportasyonun kaynağı	Salgın ihata edilip edil- mediği
Uganda	Şubat - Mart	16	Sudan	evet
Fr. Afar ve Issa	Kasım (1971)	92	Etiyopya	evet
Güney Afrika	Şubat	1	Botswana	evet
Bangladesh	Ocak - Şubat	6 894	Hindistan	hayır
Seylan	Ocak	1	Pakistan	evet
Yugoslavya	Mart	175	Irak	evet
Batı Almanya	Mart	1	Yugoslavya	evet
Surinye	Mart	54	Irak	evet
İran	Bilinmiyor	2	Bilinmiyor	
Irak	Bilinmiyor	26	Bilinmiyor	

Ülkemizde çiçek aşılması zorunlu olduğundan halkımızın büyük bir kısmı okula, askere, dış seyahatlere giderken, memuriyet girerken aşılanmaktadır. Bebeklik çağında yaptırılan çiçek aşılması da bir gelenek haline gelmiştir. Bu bakımdan nüfusumuzun genel bağışıklık seviyesi oldukça yüksek olmak gerekir. Bununla beraber, çeşitli nedenlerle (terakülomeyen köylerin halkı, başarılı olmayan aşılamalar, vb.) çiçeğe karşı tam veya kısmi bağışıklığı olmayan bir nüfus kütlesi de mevcuttur ve zaman zaman yapılan saha çalışmaları



şekil 3 — 1972 yılı çocuk emportasyonlarında (15 Ağustos'a kadar) enfeksiyon kaynağı ve bildirilen vak'a adedleri

ları bunu göstermiştir (14, 15, 16). Sağlık teşkilatı surveyans ve «containment» için yeterli olmayan bir ülkede halkın % 100'ü bağışık olmadıkça hastalığın girmesi ve yayılması önlenemez (17). Nüfusun % 80'inin bağışık olmasının dahi eradikasyon için yeterli olmadığı WHO Çocuk Eradikasyon Ünitesi tarafından saptanmıştır.

1972 Mart ayında Irak'ta çocuk vak'aları olduğu duyulunca, Sağlık Bakanlığımız ilgilileri, özellikle sınır böyü illerine öncelik tanıyarak kütleli çocuk aşılması yapılmasını kararlaştırmış ve uygulamaya geçmişlerdir. Daha sonra Suriye, Yugoslavya ve İran'da da vak'alar olduğu öğrenilmiş, bu duruma göre aşılama faaliyeti bölgeleri genişletilmiştir.

Güzerimli çocuk aşısı stok yapımına elverişli olmadığından, artan aşı ihtiyacını karşılamak üzere, Türkiye'de çocuk aşısı üreten tek müessese olan Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü Çocuk Aşısı Üretim Laboratuvarı, üstün bir gayretle çalışarak, aşı it-

halini gerektirmeden, uluslararası standartlar kalitesinde ve yeterli miktarda hazırladığı çiçek aşlarını illere sevketmiş ve etmekte dir. Normal zamanlarda ilerimizin yıllık ihtiyaç olarak bildirdikleri çiçek aşısı miktarları toplamı 4-5 milyon doz civarında iken, 1972 yılı kütleli çiçek aşılama kampanyası ihtiyacını karşılamak üzere, Haziran ayına kadar Çiçek Aşısı Üretim Laboratuvarı'nda 10 milyon dozdan fazla aşı üretilmiş ve sevkedilmiştir. Ayrıca, İl Sağlık Müdürlükleri teşkâtına paralel olarak çiçek aşılama yapan BCG Kampanyası'nın aşı talepleri de karşılanmıştır. BCG Kampanyası, 1972 nin ilk 6 ayında 1 057 267 adet çiçek aşılama yaptığını bildirmiştir.

Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre, Mayıs ayı sonuna kadar 1972 yılında illere 9 797 950 doz çiçek aşısı sevkedilmiş, yine aynı sürede illerde 4 486 478 aşılama yapıldığı bildirilmiştir. Bu durum, aşılama tamamen kullanılmadığını ve bir doz için gerekenden fazla aşı sarfedildiğini göstermektedir.

Suriye, Irak ve İran gibi güneydoğu bölgelerimiz halkının çok yakın teması bulunan ülkelerden hastalığın yurdumuza girmemiş olması, geniş aşılama kampanyasına olduğu kadar, aşılama uygulanma anında potent oluşu nedeni ile % 100 olumlu sonuç alınmasına bağlıdır. Bir salgının ve bulaşmanın önlenmesinde en önemli husus ta yapılan aşının başarılı olmasıdır. Aksi halde aşılama kampanyaları sağlık ve ekonomi yönünden zararlı sonuçlanacaktır.

Ancak, % 100 başarılı sonuç alınacak şekilde hazırlanan bir çiçek aşısının saklanması ve uygulanmasında, aşının özelliğine göre hazırlanmış prospektüsünde yazılı hususlara uyulması gerekir. Prospektüste önerilen metodlara uyulmadığı takdirde gereksiz yere lokal aşı komplikasyonlarına yol açılmaktadır. Buna karşın, prospektüse göre uygulanan aşılamalar, klasik aşı reaksiyonu hasil ettiği halde, aşılanana çoğunlukla genel ve hatta lokal bir rahatsızlık vermemektedir.

Büyük emekler ve masraflarla hazırlanan, uluslararası standartlar ölçüsünde kaliteli çiçek aşılarımızın, ambalajı ile beraber verilen prospektüslere göre uygulanması dileğimizi, bu vesile ile bir kere daha bildirmeyi yararlı buluyoruz.

L I T E R A T Ü R

- 1 WHO, 1972, Smallpox Surveillance Weekly Epidemiological Record, 47, 18
- 2 Ibid., 1971, 46, 426
- 3 Ibid., 1971, 46, 377
- 4 Ibid., 1972, 47, 111
- 5 Ibid., 127
- 6 Ibid., 141
- 7 Ibid., 134
- 8 Ibid., 152
- 9 Ibid., 314
- 10 Ibid., 164
- 11 Ibid., 183
- 12 Ibid., 174
- 13 Ibid., 280
- 14 Özlüarda, E., 1965, Memleketimizde Kuru Çiçek Aşısı İstihsalı ve Yan Aşısı ile Mücadelesi Otarak Yapılan Uygulamadan Alınan Sonuçlar, Türk Hij. Tec. Biol. Der., XXV, 2-3
- 15 Özlüarda, E., Saip, N., Özlüarda, Ö., 1966, BCG ve Çiçek Aşısının Aynı Zamanla Uygulanması Konusundaki Fikot Çıkarımın Alınan Sonuçları, Ibid., XXVI, 2
- 16 Özlüarda, E., 1967, Ülsarialı ve Kuru Çiçek Aşısının Etkisizlik Kontrolü Uygulanması, Ibid., XXII, 1
- 17 Weekly Epidemiological Record, WHO, 1971, Transmission of Smallpox in Well-vaccinated Population, 46, 123.

TÜRKİYEDE ARBOVİRUSLARIN FAALİYETİ VE EKOLOJİSİ ÜZERİNDE İNCELEMELER

Doc. Dr. Azmi ARI MPH

Viroloji ve Virus Aşıları Şube Müdürü

Arbovirus enfeksiyonlarının yurdumuzda mevcut olduğunu düşündürecek serolojik çalışmaların müsbet sonuçları geçen yıllarda yayımlanmıştır (1-5) Son olarak Avusturyada Doktora çalışması yapan Biolog Alfred Radda Yurdumuzda çalışmalarını sürdürmüş ve bulgularının sonucunu bir özet halinde bizlere bildirmiştir. Türkçe ve İngilizce olarak bu çalışmaların özeti aşağıya çıkarılmış bulunmaktadır.

Yazar, Avrupa konseyinin 3 aylık bir hursu ile Yurdumuzun Batı Anadolu bölgesinde, Arbovirusların yayılış üzerinde incelemelerde bulunmuştur. Çalışmalar 20 Eylül — 20 Kasım 1971 ve 15 Mart — 15 Nisan 1972 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmalar başlangıçta İzmir'de, Şehir ve Liman Baktericoloji laboratuvarlarından sağlanan insan serumları üzerinde yapılmıştır. Bunun yanında İzmir mezbahasındaki koyunlardan alınan 266 kan numunesinden de yararlanılmıştır (tablo 1).

İzmir'in aşağı yukarı 30 km doğusunda küçük bir şehir olan Kemalpaşa civarında Prof. Dr. Serter (1968) tarafından kene orijinli (Erken yaz meningoensefalitis) vakası saptanmış bulunan bölgenin küçük kemiricilerini canlı olarak yakalamak üzere sahada kapanlarla çalışmalara girilmiş ve 14 gece süren bu çalışmalarda, Rodentis ve Insectivore sınıfının çeşitli türlerinden 82 küçük kemirici yakalanmıştır. Bu maksatla 491 tuzaktan faydalanılmış; yakalanan kemiricilerden muayeneler için kan numuneleri alınmıştır (Tablo 2).

Yukarıdakilere ek olarak İstanbul ve Ankaranın çeşitli hastanelerinden deneylerde kullanılmak üzere temsili olma niteliğinde serum örnekleri toplanmıştır (Tablo 2). Bütün serumlar Viyana'daki laboratuvarlarda incelenmişlerdir. Bu arada serum inhibitörlerini uzaklaştırmak amacıyla serumlar tekniğine uygun bir şekilde asetonla karşılaştırılmışlardır.

Serumlar Hemaglutinasyon - inhibisyon (HI) testi için arayılı Semliki Forest, Sindbis (A grubu) ve Batı Nil humması ensefaliti, Chingua II (D) humması, Murray Vadisi Ensefaliti (MVE) ve Salk humması (B Grubu) antijenleri ile karşılaştırılmışlardır. Bu muayenelerin sonuçları 1 no'lu tabloda gösterilmiştir.

Bu çalışmaların ışığı altında Anadolu'da Arbovirus enfeksiyonlarından A grubundan en az 1 virus ve B grubundan 2 virusun aktif rol oynadıkları kana uyanmaktadır. Burada A grubu etkenlerin Semliki - virusa antijenik yakınlığı gözlenmiş; B grubundakiler ise Batı Nil humması ve kene ensefalitinin varlıkları kana belirmiştir.

Hemaglutinasyon - inhibisyon testi ile müsbet sonuç veren bütün serumlar kene ensefaliti virusuyla karşılaştırılmak suretiyle 1. hücrelerinde nötralizasyon testine tabi tutulmuşlardır. Serumların içinde kene ensefaliti antikoları 1 : 5 ilâ 1 : 80 oranında müsbet bulunmuştur (Tablo 3).

1971 yılı İlkbaharında Kemalpaşa ilçe çevresinde yapılan çalışmalar sonucunda 782 kene numunesi toplanmıştır. Bu kenelerin sırayla *Ixodes Ricinus*, *Hyalomma Aegyptium*, *Rhipicephalus Bursa* ve *Hemaphysalis Punctata* türlerinden oldukları tesbit edilmiştir.

Bu kenelerin ezilmiş süspansiyonları Viyanadaki laboratuvarlarda virus izolasyonu bakımından bebe farelere enjekte edilmişse de herhangi bir virus izolasyonu alınmamıştır.

Çalışmalarda küçük kemiricilerin yakalandıkları ve kenelerin toplandığı çevrelerde kene ensefalitis virusunun konağı ve yayılmasında rolü olabilecek bitki florasının resimleri çekilmek suretiyle doğa görünüşi saptanmaya çalışılmıştır.

T A B L O — 1
TÜRKİYEDEN ALINMIŞ SERUMLARDA ARBOVİRUSLAR YÖNÜNDE
HEMAGLUTINASYON — İNİHİSYON TESTİ SONUÇLARI
 (Müşbet serumların sayısı)

Antijenler	İZMİR (İnsan)	İZMİR (Koyun)	KEMALPAŞA (Küçük emelid)	İSTANBUL (İnsan)	ANKARA (İnsan)
Semliki P.	6	—	1	—	—
Şarhis	—	—	—	—	—
Eski Nil humması West - Nile (WNI)	17	4	—	1	4
Kene M. encefali (FSME) Eken yay meningoencephalitis	—	3	—	—	—
Dengue II (D ₂)	1	2	2	—	—
Murray Yasımlı E. (MVE)	7	4	2	7	3
Şari Humma (ŞP)	4	2	—	1	3
	22*/270	12*/263	4*/60	8*/96	5*/65

(*) Bu serumlar birden fazla antijen ile çapraz reaksiyem göstermiştir.

T A B L O — 2

KEMALPAŞADA YAKALANAN KÜÇÜKEMİÇİ TÜRLERİ VE
VE BUNLARIN SERUMLARINDA (HI) TESTİ SONUÇLARI

Türler	Serum sayısı	Mişelol serümler
<i>Misc muscibus spiciferus</i>	37	4 serum. MVE, D_{27}
<i>Agrotis</i> Spec	28	1 + MVE ²
<i>Proctos</i> migratorius	3	-
<i>Crocidura</i> Spec	12	-
<i>Limaculus</i> nitacordatus	1	-
<i>Enchytra</i> striatatus	1	-
	32	4

T A B L O — 3

FSME - VIRUSUNA KARŞI ANTİKOR İHTİVA EDEN
SERUMLARIN NÖTRALİZASYON TESTİNDEKİ TİTRELEME

Serum No:	Türler	Alındığı yer	Antikor
254	İnsan	İzmir	titrest
73-71	Koyun	İzmir	1:80
96/72		Milaz	1:40
251	İnsan	İstanbul	1:20
284		"	1:5
258	"	"	1:10
292	"	"	1/5
62	"	Ankara	1:5
70	"	"	1:80

SUMMARY

In 1965, Radda A.C., took part in an expedition to Turkey in order to collect zoological material for the Museum of Natural History in Vienna. Then he was also able to collect more than 200 blood samples of domestic animals. The results of a serological survey with these sera showed that in the surroundings of Ankara West Nile (WN) virus or an agent very closely related is active. In the southeastern part of Anatolia, in the Vilayet Hatay, he found animals with antibodies against one virus of group A and one of group B. From the results of the neutralisation test the latter seemed to be Tick - borne encephalitis (TBE) virus (RADDA, 1972).

Very similar results were obtained by SERTER (1968) who also made investigations on the activity of arboviruses in Turkey. He diagnosed three human cases of TBE with serologic methods and could demonstrate the presence of antibodies in human beings against TBE, West Nile, Dengue II (D II), Tahyna and Sindbis viruses in the surroundings of Izmir.

Because of these findings we felt that further studies on the incidence of arboviruses in Turkey were indicated. In 1971 the author was awarded a medical fellowship by the Council of Europe in order to conduct studies on the activity and ecology of arboviruses in Anatolia. He worked from September 20 until November 20, 1971 and again from March 17 until April 15, 1972, at the Department of Microbiology and Infectious Diseases of the Medical Faculty, Ege University in Bornova/Izmir.

At first, collections of sera from human beings (healthy people as well as outdoor patients) were made. A total of 270 serum specimens were obtained and shipped to their laboratory for testing (see Table 1). In addition, 263 sera from sheep deriving from 8 different places (Isparta, Konya, Tire, Çanakkale, Alağa, Milas, Menemen, Edremit) which had been slaughtered in Izmir and were also tested (see table 2). The results summarized in Table 1 provide further evidence for the occurrence of at least one virus of group A and two viruses of group B in the Izmir area. The group A agent appears to be related to Semliki virus while one of the group B agents must be very close to or identical with WN virus. Surprisingly none of the human sera reacted with TBE virus in the he-

agglutination inhibition (HI) test. However, among the sera from 5 sheep were positive when tested against this virus.

In order to catch small mammals in the surrounding of Kemalpaşa, a small town about 30 km east of Izmir, where one human case of TBE had been observed (SERTER, 1968), small mammal traps were set up in different habitats. In 14 trapping night (401 trap-nights) 82 individuals of different species of small mammals were trapped (see table 3). These animals obviously were not caught in a focus of TBE virus as it is shown by the lack of antibodies against this antigen (table 4). Yet 4 sera gave positive results (3 *Mus musculus*, 1 *Apodemus* spec.) in the HI-test with *semliki* or *ter group B* antigens. The author also collected 90 human sera from residents of Istanbul and 95 sera from Ankara in different hospitals. The sera of both groups of humans yielded similar results and provided some evidence for the activity of one or, perhaps, two viruses of group B (see table 4).

Sera that had been positive in the HI test against TBE or other group B viruses were tested against TBE virus in the neutralization test using L-cells for the antibody assay. This was done in order to prove with this more specific test that at least some of the antibodies against group B viruses actually were due to infections with this virus. Thus in sera neutralizing antibodies against TBE virus were found (See table 4).

During fall of 1971 it was hardly possible to collect any ticks because of their inactivity at that time of the year. However, in spring 1972, a total of 782 ticks, mostly larvae, nymphs and adults of *Ixodes ricinus*, but also some specimens of *Haemaphysalis punctata*, *Rhipicephalus bursa* and *Hyalomma aegyptium* could be collected in pine forests and shrubs along fields in places where also small mammals had been trapped during the fall of 1971. Virus isolation experiments from these ticks were not successful (see table 5). Finally the plant associations were analysed in the places where field studies on ticks and their small mammal hosts were done (see Table 6).

Table 1 : Results of the hemagglutination inhibition tests with sera from Turkey.

Antigen	Number of positive sera from				
	Izmir (human)	Izmir (sheep)	Kemalpasa (small mamm.)	Istanbul (human)	Ankara (human)
Semliki Forest Disease	6	—	1	—	—
Sindbis	—	—	—	—	—
West Nile	17	4	—	1	4
Tick-borne encephalitis	—	5	—	—	—
Dengue II	1	2	1	—	—
Murray Valley encephalitis	7	4	2	7	2
Yellow Fever	4	2	—	1	3
T o t a l	23 / 270	12 / 263	4 / 82	8 / 90	5 / 95

Number of positive/ingestigated sera

+ Some of the sera showed cross reactions with more than one antigen

Table 2 : Results of the survey with 263 sheep sera from Western Anatolia.

Geographic region	Number of sera investigated	Number of positive sera	Titers of the positive sera in the HI (°)
Iskenderli	17	1	WN 1 : 20
Iskenderli	62	4	2 WN 1 : 20, TBE 1 : 20 2 YF 1 : 20
Tuz	39	1	WN 1 : 10
Çanakkale	21	—	—
Eğirdir	23	—	—
Yığılca	24	1	MVE 1 : 10
Menemen	37	3	2 MVE 1 : 10, 1 D2 1 : 10
Mihalıççık	23	2	2 TEE 1 : 10, 1 MVE 1 : 10 1 D2 1 : 10
Total	263	12	4 WN, 5 TBE, 2 YF, 1 MVE, 2 D2

Table 3 : Results of small mammal trappings in Kemalpaşa and results of HI-tests.

Species	Number of sera tested	Number of positive sera (°)
<i>Mus musculus ssp. domestus</i>	37	3 (SFE, MVE, 1°)
<i>Spermophilus</i> sp.	28	1 (MVE)
<i>Cricetus migratorius</i>	3	—
<i>Cricetulus</i> sp.	12	—
<i>Cricetulus sabaeus</i>	1	—
<i>Sitomys eremicus</i>	1	—
Total	82	4

For abbreviations see Table 21 A.

Table 6 : Plant communities in habitats of ticks and their small mammal hosts in possible foci of TBE virus in Kemalpaşa and Belkave.

Species	Frequency of species in the	
	habitat maccia (Kemalpaşa)	habitat pinetum (Belkave)
<i>Quercus coccifera</i>	+++	++
<i>Phillyrea media</i>	++	+
<i>Jasminum fructend</i>	++	+
<i>Cistus creticus</i>	++	++
<i>Laurus nobilis</i>	+	
<i>Paliurus spina-christi</i>	+	
<i>Platanus orientalis</i>	+	
<i>Ruscus acutifolius</i>	+	
<i>Pyrus amygdaliifolius</i>	+	
<i>Cyclamen neapolitanum</i>	++	
<i>Vitex agnus-castus</i>	+	
<i>Crataegus monogyna</i>	+	
<i>Campanula lyrata</i>	++	
<i>Pistacia terebintinus</i>	+	
<i>Quercus ilex</i>	.	
<i>Quercus infectoria</i>	+	
<i>Asparagus acutifolia</i>	.	
<i>Cirsium spec.</i>	.	
<i>Rubus psec.</i>	.	
<i>Taraxacum officinale</i>	.	
<i>Origanum virens</i>	.	
<i>Marrubium spec.</i>	.	
<i>Rumex spec.</i>	.	
<i>Ranunculus arvensis</i>	.	
<i>Pinus halepensis</i>	.	+++
<i>Orchis anatolica</i>	.	+
Frequency very high		+++
frequency high		++
frequency low		+
rare		.

L I T E R A T Ü R

1. Arı, A., Türkiye'de Arbovirüs Entomiyonları ve Epidemiyolojik Araştırımı, 1966, XII. Türk Mikrobiyoloji Kongre Raporu.
2. Hiperkan Y., Arı, A., 1964, Türkiye'de Arbo Virusları Üzerinde bir çalışma, Türk III. Tec. Biyol. Derz., 24, 112.
3. Hadda A., 1971, Antibodies Against Group A and Group B Arboviruses in Dementic Animals from Turkey, Ege Üni. Tıp Fak. Mec. 19, 225.
4. Sertey, F., 1968, Antropotiklerle bulanan Virus Hastalıklarının Memleketimizdeki Durumu, XI. Türk Mikrobiyoloji Kongre Raporu.
5. Sertey, F., 1968, Ege Bölgesinde kemiricilerle bulanan (Türk - bornet) Virus Menenjo - Ancefalitleri, Ege Ü. Tıp Fak. Mec. 7, 1-15.

**ESCHERICHIA COLİLERİN ULTRAVİOLE İLE
IŞINLANDIRILMASINDAN SONRA MEYDANA GELEBİLECEK
ANTİBİYOGRAF DEĞİŞİKLİKLERİ**

— II —

Dr. Tanseli DİNÇER

Doç. Dr. Bâknetta ÖGÜTMAN

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve İntani
Hastalıklar Bölümü - Erzurum

GİRİŞ :

Bu günlerde araştırmalar gittikçe E. coli üzerine yoğunlaşmaktadır. Kimyasal çalışmalara paralel olarak başarılı bir çok genetik analizlerin de yapılması bunda rol oynamaktadır.

Bu nedenle E. coli'nin vasıfları ve genetiği hakkındaki bilgilerimiz oldukça fazladır. Birinci makalemizde E. coli'lerin ultraviole ile ışınlandırılmasından sonra meydana gelebilecek biyokimyasal değişiklikleri inceleyip bildirmiştik. Bu çalışmamız birincinin devamı olup biyokimyasal özelliklere sahip E. coli suşları ile çalışılmıştır.

MATERYEL ve METOD :

Birinci makalemizde belirttiğimiz gibi U.V. ile ışınlandırılan E. coli'lerin, antibiyotiklere karşı olan duyarlıklarını ölçmek için kendimizce seçilen (Eritrosin etil süksinat, Gentamisin sulfat, Amino-Sidin sulfat, L-Kloramfenikol, Streptomisin sulfat, Sodyum sefolotin) antibiyotiklerine karşı antibiyogramları yapılmıştır. Antibiyotiklere duyarlılık testleri sıvı veya katı besi yerlerinde sulandırma ve jelozda difüzyon olmak üzere çeşitli metodlarla yapılabilir (1, 2).

Biz bunlardan disk difüzyon metedum uyguladık. Sıvı besiyerlerinde sulandırma metodu çok zaman alır. Jelozda sulandırma metodu pahalıdır. Disk metodu kolay yapılabılır ve isamlır sonuç verdiğinde araştırmamızda bu metodu tercih edıldı.

Bunun için iyi cins adsorbant kâğıt temin edıldı. (1 m. x 0.70 m) ve 270 gr.lık yosun sünger kâğıdı kâğıtlar 7 mm. çapında bir zamba ile kesılıp küçük tüplere 100'er adet sayılıp ağız pamuklanı. Otoklavda sterilize edilerek nemlenen disklerin kurumaması için etilve 24 saat bekletıldı. Antibiyotik adedi kadar boş steril petri kutuları alındı ve üzerlerine antibiyotik isimleri yazıldı. Her bir petri kutusuna içinde disk ihtiva eden tüplerden birer tanesi basıldı. Kullanılacak antibiyotiklerin her biri için tek diske düşecek antibiyotik birimi hesaplanarak steril distile su ile sulandırıldı. (Her bir diskinin) 0.015 Cm. endüğü görülmüş ve antibiyotik birimi bu 0.015 Cm. de ihtiva edecek şekilde hesaplanmıştır (1. 2).

Antibiyotik solüsyonundan 1.5 Cm. alınarak petri kutularına yavaş yavaş damlatıldı. Pipetin ucu ile diskler karıştırılarak solüsyon emdirıldı. Bir iki saat oda derecesinde bekledikten sonra 37 C de 18-24 saat etilve kurutuldu.

Kullandığımız Amino-Sidin sulfat ve Sodium sefalotin diskleri ticari disklerdi, bunlar ilâç firmalarından alındı. Tarafımızdan hazırlanan disklerde aşağıdaki miktarlarda etkili madde ayarlandı. Antibiyotiklerin her birinde diske düşen birim :

Streptomisin sulfat	(Wyeth)	10 gama
L-Kloramfenikol	(D.E.V.A.)	30 gama
Eritrosin Etil süksinat	(Abbot)	15 gama
Gentamisin sulfat	(Masat)	30 gama
Aminosidin sulfat	(Formitalia)	30 gama
Sodium sefalotin	(Jilly)	30 gama

Antibiyogram Yapılışı :

Antibiyotik difüzyon testi için adı geçen petri kutuları kollektif edildi, 11 x 2 cm. (tebadında),

E. coli suşları U. V. ile muhtelif zamanlarda 1. makalede teferruath olarak anlatıldığı şekilde ışınlandırıldı (3). U.V. ile muhtelif zamanlarda ışınlandırılan bakteri saf kültürlerinden alınıp anti-

biyogram plâğının her tarafına sürüldü. Agar plâklarının arkasına süsün protokol numarası, kaç dakika U.V. ışığı ile ışılandırıldığı ve antibiyotik sırasının başlama noktası yazıldı. Steril pensle sırayla diskler konuldu. Oda ısısında 30-60 dakika difüzyonu sağlamak amacı ile bekletildi. 37 C lik etüvde 14-18 saat için enkübas-yona bırakıldı.

BULGULAR :

E. coli suşları U.V ye maruz bırakılmadan ve yüksek doz U.V ye (2800 A³) çeşitli zaman aralıkları ile (1', 5', 10', 15', 19') U.V kaynağı mikro organizmalardan hep aynı uzaklıkta tutulup ışılandırıldıktan sonra antibiyogramları yapılarak aşağıdaki sonuçlar bulundu. (Tablo-1)

U.V ile ışılandırmadan önce elde edilen sonuçlar :

I — Gentamisin sulfat'a; 7 E. coli duyarsız (% 2,33), 50 E. coli (% 16,66) az duyarlı, 243 E. coli (% 81) duyarlı bulunmuştur.

II — Amino - Sidin sulfat'a; 11 E. coli duyarsız (% 3,06), 27 E. coli az duyarlı, 262 E. coli (% 87) duyarlı bulunmuştur.

III — L-Kloramfenikol'e; 55 E. coli duyarsız (% 18,3), 245 E. coli (% 81,66) az duyarlı bulunmuştur.

IV — Streptomisin sulfat'a; 43 E. coli duyarsız (% 14,33), 257 E. coli (% 85,66) az duyarlı bulunmuştur.

V — Sodium sefalotin'e; 13 E. coli duyarsız (% 4,33), 384 E. coli az duyarlı (% 94,66), 3 E. coli duyarlı (% 1) bulunmuştur.

VI — Eritrosin etil süksinat'a; 27 E. coli duyarsız (% 9), 273 E. coli (% 91) az duyarlı bulunmuştur.

Antibiyogramda İnhibisyon Zonlarının Değerlendirilmesinde :

1 — Hiç inhibisyon zonu görülmeyenler o antibiyotiğe duyarsız,

2 — İnhibisyon zonunun kenarlarından itibaren, mesafesi 6 mm. ye kadar olanlar az duyarlı,

3 -- İntibisyon zamanını kenarlarından mesafesi 6-9 mm. ye kadar olanlar orta duyarlı.

4 İntibisyon zamanını kenarlarından itibaren 9 mm. den ufakları olanlar duyarlı kabul edilmişlerdir.

E. coli'lerin Ultra violöye karşı antibiyotik zamanlarında uygulandıktan sonra meydana gelen antilogram değişimleri aşağıdaki gibidir (Tablo 1)

a) Gentamisin sülfat :

1 dakika uygulandıktan sonra 7 E. coli (% 23) duyarlı idi. 15 dakika sonunda bu değer 34 E. coli (% 113) yükseldi.

b) Amino-Sidim sülfat :

İşlamanın ilk basamağında 11 E. coli (% 35) bu antibiyotik duyarlı idi. Uygulama sonunda bu duyarlı suş sayısı 17 E. coli (% 53) na yükseldi.

c) L-Kloratfenikol :

55 (% 183) E. coli 1 dakika UV uygulandıktan sonra duyarlıdır. 19. dakika sonunda 41 (% 136) E. coli duyarlı kaldı. 245 E. coli az duyarlı iken uygulama sonunda 235 E. coli (% 782) az duyarlı hale geçti ve başlangıçta duyarlı suş olmamasına rağmen uygulama sonunda 24 E. coli (% 8) duyarlı hale geçti.

d) Streptomisin sülfat :

İşlamanın başında 39 E. coli (% 10) duyarlı iken, çalışma sonunda 6 E. coli (% 2) duyarlı kaldı. 270 E. coli (% 90) az duyarlı iken 19. dakika sonunda 274 E. coli (% 913) az duyarlı oldu ve başlangıçta duyarlı suş yok iken uygulama sonunda 19 E. coli (% 63) duyarlı hale geçti.

e) Sodyum sefalotin :

İşlamanın başında 13 E. coli (% 43) duyarlı iken deney sonunda 12 E. coli (% 4) duyarlılığı. 10. dakikadaki işlamada bu değer 6 E. coli (% 2) ye kadar düştü.

1 dakika uygulamasında 8 E. coli (% 26) duyarlı iken bu 10 dakikada 21 adet duyarlı suşa yükseldi (% 7).

f) Eritromisin etil süksinat :

1. dakika ışınlamadan sonra 27 E. coli (% 9) duyarsızdı. Işınlama sonunda 6 E. coli (% 2) ye düştü. Bunun yanında duyarlı suş yok iken aynı dakikalar sonunda 14 E. coli (% 4,6) bu antibiyotige duyarlı bulundu. Demekki Ultra viole ışığı mikroorganizmin antibiyotiklere hassasiyetini artırıyordu.

TARTIŞMA ve SONUÇ :

Yapılan çalışma sonunda Ultra violeyle maruz bırakılan E. coli'lerin antibiyogramlarında bazı değişikliklerin olduğu tesbit edilmiştir.

Işınlamadan önce yapılan antibiyogram tetkiklerinde 300 E. coli arasında en yüksek duyarsızlık oranı L-Kloramfenikole karşıdır. En az duyarsızlık oranı da Gentamisin sulfat'a karşıdır. Enteropatojenik E. coli'lerler yapılan antibiyogram neticelerinde de en duyarlı ilaç Gentamisin sulfat, en duyarsız ilaç L-Kloromfenikol'dür (4, 5, 6). Işınlama sonundaki neticeler Gentamisin sulfat, L-Kloramfenikol, Streptomisin sulfat, Sodyum sefaletin, Eritrosin etil süksinat'a duyarsız olan E. coli suşlarının, duyarlı E. coli suşlarına geçtiği, bu geçiş oranının doza paralel olarak arttığı dikkati çekmekte ve bu bulgular kısmımızda detaylı olarak açıklanmış bulunmaktadır. Denemelerimizde fiziksel bir mutasyon meydana getiren U.V ışını kullanılmıştır. Transformasyon, hereditör bir bakteride diğer bakteriyeye ilgili ve fakat başka bir organizmadan alınan ekstrelerle geçirilmesidir (6, 7).

Bizim deneylerimizde kültürlerde bir aktarma, karıştırma yapılmadığından meydana gelen genetik karakter değişikliğinin transformasyon yolu ile olması muhtemel değildir.

TABLO 1 İSİNİLAMA ESNASINDA E-COLLERİN İLAÇLARA KARŞI OLAN
DUYARILIK DEĞİŞİMLERİ

A.A. ile isinilama Zamandır	Aromatizasyon		Aromatizasyon		Aromatizasyon		Süreyi		Süreyi		Eritilme		
	Süreyi	Süreyi	Süreyi	Süreyi	Süreyi	Süreyi	Süreyi	Süreyi	Süreyi	Süreyi	Süreyi	Süreyi	
A. Pratik	Doğru	2,3	33	2,6	55	18,7	30	10	13	4,3	21	9	
	Asitli	250	88,3	285	95	215	61,8	270	90	270	90	273	91
	Doğru	28	9,3	5	1,6	-	-	-	-	8	2,6	-	
	Asitli	7	2,3	11	3,6	50	16,3	50	16	13	4,3	27	9
	Asitli	265	88,3	285	95	215	61,8	270	90	270	90	273	91
	Doğru	28	9,3	5	1,6	-	-	-	-	8	2,6	-	
B. Pratik	Doğru	6	2	12	4	25	11,6	20	6,8	11	3,6	17	5,6
	Asitli	265	88,3	270	93	240	80	200	63	278	92,6	283	94,7
	Doğru	29	9,6	8	3	25	8,3	-	-	11	-	-	
	Asitli	1	0,3	7	2,3	37	12,3	16	5,3	6	2	13	4,3
	Asitli	265	88,3	270	93	238	79,7	279	93	271	93,3	286	95,3
	Doğru	31	11,3	15	5	26	8,3	5	1,6	22	7,3	1	0,3
C. Pratik	Doğru	1	0,3	6	2	28	12,8	9	3	10	3,3	16	5,3
	Asitli	265	88,3	270	93	257	87	275	91,8	272	90,6	283	95,3
	Doğru	34	11,3	13	5	26	8,3	10	4	10	4	4	1,3
	Asitli	1	0,3	6	2	28	12,8	9	3	10	3,3	16	5,3
	Asitli	265	88,3	270	93	257	87	275	91,8	272	90,6	283	95,3
	Doğru	34	11,3	13	5	26	8,3	10	4	10	4	4	1,3
D. Pratik	Doğru	1	0,3	5	1,6	11	11,6	6	2	19	4	6	2
	Asitli	267	88,3	278	92,6	235	76,3	274	91,3	270	91,3	280	90,3
	Doğru	34	11,3	17	5,6	24	8	19	6,3	14	4,8	14	4,6

Bakteri suşlarının kültürleri karıştırılıp bir direkt temas sağlanmadığına göre konjugasyon bahis konusu olamazdı.

Faj için özel besi yeri kullanılmamış olması dolayısıyla koli fajlarının üretilmemiş olduğu düşünüldüğünden transdüksiyon da düşünme dışı bırakılmıştır. Çalışmamızda alınan sonuçlar U.V nin mutasyon yapıcı etkisine bağlanabilir.

ÖZET :

Kullanılan 300 E. coli suşundan U.V. ışınları ile ışınlama sırasında, Gentamisin sulfat, Amino-Sidin sulfat, L-Kloramfenikol, Streptomisin sulfat, Sodyum Sefalotin, Eritrosin Etilsüksinat antibiyotiklerine karşı duyarsız olan bazı E. coli suşlarının duyarlı E. coli suşlarına geçtiği ve bu geçiş oranının doza paralel olarak arttığı dik-katı çekmiştir.

S u m m a r y

In this paper 300 E. coli strains have been used.

Antibiogram have been done with Gentamicin Sulphate, Amiposidin Sulphate, L-Chloramphenicol, Streptomycin Sulphate, Cephalotin Sodium, Erythromycin Ethylsuccinate before and after Ultraviolet radiation and results discussed. Findings have showed that some resistant E. coli strains became sensitive to certain antibiotics after irradiation.

L I T E R A T Ü R

- 1 - Çetin, E.T., 1965, Pratik Mikrobioloji, 197 - 199 (İ. Akgün Mat. İstanbul).
- 2 - Balçın, H., 1965, Klinik Mikrobiyoloji Pratiği, 93 - 101, (Ege Üniversitesi Matb. İzmir).
- 3 - Dinçer, T., Escherichia coli'lerin U.V. ile ışınlanmasından sonra meydana gelebilecek biyokimyasal ve antibiyogram değişiklikleri, İhtilâs tezi, 1971, Erzurum.
- 4 - Tuncel, E., Erzurum Bölgesinde görülen çocuk ishallerinde izole edilen Enteropatojenik E. coli serotiplerinin dağılımı, Bilim uzmanlık tezi, 1970
- 5 - Baharın, K., Tuncel, M.T., 1969, Bazı patojen mikroorganizmaların bazı antibiyotiklere karşı direnç durumu, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1: 3, 224 - 246
- 6 - El Akkad, F., Hanson, P.N., 1966, Effect of antibiotics on some Rumen and Intestinal Bacteria, Microbiology, 209, 1047 - 1048
- 7 - Öğütman, R., 1971, Rekombinasyon ders notları, teksir.

EMWİNE — GLOBÜLİNLER

Dr. Nihal ACAR

Hematoloji Müfettişliği

12446 Sayılı Merkez Hizmetleri Enstitüsü

Kon. Transilvanya Bölgesi Müfettişi

I — GİRİŞ

Canlılar, içinde yaşadıkları (dış ortam) a karşı olarak (iç ortam) : milieu intérieur) lerini bir denge-veriş sahası şeklinde geliştirmişlerdir.

Bu ortam, organizmanın bütün hücreleriyle temas kurabilmesi için akıcı ve hareketlidir. Normal yetişkin bir insanda 15 litre kadardır. 12 litre (interstitial sıvı) ismini taşır. 3 litre (intra-vasal sıvı) ve plasma ismini alır. İçerisinde süspansiyon halinde tuttuğu ve rengini aldığı kırmızı oritrositleri çökürtürsek, opak-sarımtırak renge dönmüşür.

Plasma, kompleks bir sıvıdır. Kümü, volüm itibarıyla % 53'ünü teşkil eder. Terkihi itibarıyla % 90-92 si sudur. Herüz bilemiyen ve doze edilemiyen metabolitler ihtiva eder.

Bileşiminde, en fazla olarak proteini bulundurmaz. Normal proteinemide bu nisbet % 6-8 gr arasındadır. Bunlar, halo-proteinler grubundan olup, aminoasit zincirlerinden meydana gelen (peptid) ve (polipeptid) lerden ibarettir. Bu nedenle, değişik moleküler yapı ve moleküler ağırlık gösterirler.

Erisilen bu farklı moleküler ağırlık fikriinden hareketle, plasma proteinlerini, çok evvel, (Albumin) - (Globulin) - (Fibrinojen) olarak ayrı ayrı çökürtmeğe muvaffak olmuşlardır.

Plasma proteinlerindeki homojenite fikriünü böylece yıkılmasından sonra, 1937 yılında, Tiselius'un elektroforet

Bakteri suşlarının kültürleri karıştırılıp bir direkt temas sağlanmadığına göre konjugasyon bahis konusu olamazdı.

Faj için özel besi yeri kullanılmamış olması dolayısıyla kofli fajların üretilememiş olduğu düşünüldüğünden transdüksiyon da düşünme dışı bırakılmıştır. Çalışmamızda alınan sonuçlar U.V nin mutasyon yapıcı etkisine bağlanabilir.

ÖZET :

Kullanılan 300 E. coli suşundan U.V. ışınları ile ışınlama sırasında, Gentamisin sulfat, Amino-Sidin sulfat, L-Kloramfenikol, Streptomisin sulfat, Sodyum Sefalotin, Eritrosin Etilsüksinat antibiyotiklerine karşı duyarız olan bazı E. coli suşlarının duyarlı E. coli suşlarına geçtiği ve bu geçiş oranının doza paralel olarak arttığı dik-katı çekmiştir.

S u m m a r y

In this paper 300 E. coli strains have been used.

Antibiogram have been done with Gentamicin Sulphate, Aminocidlin Sulphate, L-Chloramphenicol, Streptomycin Sulphate, Cephalotin Sodium, Erythromycin Ethylsuccinate before and after Ultraviolet radiation and results discussed. Findings have showed that some resistant E. coli strains became sensitive to certain antibiotics after irradiation.

L I T E R A T Ü R

- 1 - Çetin, E.T., 1965, Pratik Mikrobiyoloji, 197-199 (I. Akgün Mat. İstanbul).
- 2 - Elgehan, H., 1965, Klinik Mikrobiyoloji Pratiği, 93-101, (Ege Üniversitesi Matb. İzmir).
- 3 - Dinçer, T., Escherichia coli'lerin U.V. ile ışınlanmasından sonra meydana gelebilecek biyokimyasal ve antibiyogram değişiklikleri, İntians te-sis, 1971, Erzurum.
- 4 - Tunçel, E., Erzurum Bölgesinde görülen çocuk ishallerinde izole edilen Enteropatojenik E. coli serotiplerinin dağılımı, Bilim uzmanlık tezi, 1970
- 5 - Habacın, M., Tunçel, M.T., 1969, Bazı patojen mikroorganizmaların bazı antibiyotiklere karşı direnç durumu, Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni, 1: 2, 234-245
- 6 - El Akkad, F., Habson, P.N., 1966, Effect of antibiotics on some Rumens and Intestinal Bacteria, Microbiology, 209, 1047-1048
- 7 - Öğürman, R., 1971, Rekombinasyon ders notları, teksir.

İMMÜNÖ — GLOBÜLINLER

Dr. Nihat ACAR

Hematoloji Müberrresi

Halk Sağlığı Merkez Hifazatına Erişim Böl.

Kısmi Transfüzyon Şubesi Müdürü

I — GİRİŞ.

Canlılar, içinde yaşadıkları (dış ortam) a karşı olarak (iç ortam) : (milieu interieur) lerini bir alan-veriş sahası şeklinde geliştirmişlerdir.

Bu ortam, organizmanın bütün hücreleriyle temas kurabilmesi için akıcı ve hareketlidir. Normal yetişkin bir insanda 15 litre kadardır, 12 litresi *interstiteel sıvı* ismini taşır, 3 litre'de ise, *intra-vasal sıvı*dır ve *plazma* ismini alır. İçersinde alıngan-siyon halinde tuttuğu ve rengini aldığı kırmızı eritrositleri çöktürürsek, opak-sarımtırak renge dönlür.

Plazma, kompleks bir sıvıdır. Kaun, volüm itibarile % 55 ini teşkil eder. Terkiib itibarile % 90-92 sı sudur. H-nüz bilyümiyon ve doze edilemeyen metabolitler ihtiva eder.

Bileşiminde, en fazla olarak *proteïn* bulundurulur. Normo-proteinemde bu nisbet : % 6-8 gr arasındadır. Bunlar, *hologroitelid* grubundan olup aminoasid zincirlerinden meydana gelen (cyclopeptide) ve (polypeptide) lerden ibarettir. Bu nedenle, değişik moleküler yapı ve moleküler ağırlık gösterirler.

Erişilen bu farklı moleküler ağırlık fikrinden hareketle, *plazma proteïnleri*ni, çok evvel, (Albumin)-(Globulin)-(Fibrinojen) olarak ayrı ayrı çöktürmeğe muvaffak olmuşlardır.

Plasma proteïnlerindeki *liimöjenite* fikrinin böylece yıkılmasından sonra, 1937 yılında, *Tiselius'un* *elektroforez*

tik analiz metodunu buluşile. globülin fraksiyonunun da heterojen olduğu ve (alfa-1 Globülin), (alfa-2 Globülin), beta - Globülin (gamma-Globülin) gibi 4 ayrı fraksiyona ayrılacağı tesbit edildi.

Ancak, 1953 te Grabar ve Williama'sın (İmmüno-Elektroforez) keşfetmelerile, bu grupların da heterojen olduğu ve fraksiyonların sayılarının 25 i aştığı saptandı.

2 — ORGANİZMADA YAPIMI — MİKTARLARI — FONKSİYONLARI.

100 ml plasmadaki ortalama 7 gr total proteinin 2,7 - 3 gr globülinlere aittir. Diğer fraksiyon (Fibrinojen) in, coagulation'daki herkeşce bilinen fonksiyonu yanında, globülinler de, organizmada daha ziyade transport işlerini üzerlerine almışlardır. Glucide'lerin, Lipide'lerin, Cu, Fe'in transportasyonu ile alfa-globülinler vazifelendirilmişlerdir. Toksinlerin, Antijenlerin taşınması ile de (gamma-globülinler) görevlendirilmişlerdir.

Herhangi bir sebeble organizmaya dahil olan (hetero-antijen) ler izo-antijen : allo-antijen) ler veya patolojik şartlarda husule gelebilen (oto-antijenler), Ehrlich'in hâlâ geçerli temel formülü: (horror autotoxicus) gereğince, kendisine yabancı olması nedeniyle misafir olduğu organizmayı reaksiyona davet etmekte, onu immünize etmektedirler.

Bu processus'te, ithal edilen spesifik antijenlere karşılık spesifik antikorlar imâl edilmektedir. Bunların sentezi, organizmada yaygın halde bulunan ve post-partum 3. aya doğru aktivitelerini kazanan, Timus dışındaki lenfoid sistemin (dalak, kemik iliği, hazım cihazı lenf kümeleri lenfoplazmosite hücre tiplerinin sitoplazmalarında yeniden yeniye oluşmakta ve dolğan plasmaya verilmektedir. Bu nedenle, antikorlar, (de novo) meydana gelen plasma proteinleri olarak ta tarif edilebilirler.

Plasmanın bu özel proteinleri, mütakabil spesifik antijeni ile herhangi bir sebeble karşı karşıya gelince onunla reaksiyona girer. Bu reaksiyon, dolğan kanda çarçabuk cereyan ettiği için, immünite reaksiyonun (çabuk : immédiate hypersensibilite) tipini şekillendirir. İmmünizasyonu bu formula : Hümorallimmünite de denir. Bu form, eksoriyetle, İmmüno - Hematolojik proseslerin alanını teşkil eder.

İmmünlite reaksiyonunu bünyesindeği diğer bir şekil de **S e l - Hü l e r İ n i ü ü ü t e** isimli alır. Zamanınla aktif kente, haline gelen organ nakillerinin eoldü hâdiselerinde mühim rol oynayan da bu (gecikmiş hipersensibilite) **T i p i d i r**. Bu tür hipersensibilitenin principle misali tüberküloz eoldü reaksiyonudur. Hü m e r a l ve s o l l ü l e r bu iki tip (farklı hassasiyet) zaten beraber olurlar.

Bu özel proteinlerin plazma dosage'ları (Tablô 1) de belirtilmiştir.

3 — TERİMOLOJİ — NÖMANKLATÜR

Yeni gelişen bir saba eoldüğü için değişik melekelerde değişik terimler kullanılmaktaydı. Öyle ki, OMS'un 1964 senesinde tespit ettiği bütünde teklif ettiği nomenclatur adımlarından tanınması farklı idi. O tarihten beri, bütün ölkelere kabul edilmiş, büyüklük adlandırılarda birlik sağlıyan Heremans'ın ve Ekspertler Komitesinin **Terminoloji si si** aşağıdadır.

a. Ana terim olarak, bütün bu antik orlar **-HÜMEN İMMÜNO - GLOBÜLİNLER** terimi altında toplanmıştır.

b. Normal insan plazma proteinlerinden elde edilen **G a m m a - G l o b ü l i n l e r** de **-NORMAİ, İMMÜNO - GLOBÜLİNLER** denilmiştir.

Bu terim, evvelce kullanılmakta olan (Gamma - Globülin), (Normal Gamma - Globülin), (Human Serum - Globülin) deyimlerine karşılık olarak kabul edilmiştir.

c. **S p e s i f i k A n t i k o r l a r** diye olan ve özel olarak imünize edilen dâbîrlerden alınan veya spesifik hastalıkları geçiren kişilerden (mükabir: convalescents) veya herhangi bir sebeple eoldü spesifik antikorlu fazla olan şahısların plazmasından elde edilen gamma - globülinlere de **-HÜMEN İMMÜNO - GLOBÜLİN ANTI - X** denilmiştir. Buradaki (x), antijen ismi karşılığıdır.

Bu anlam da, vaktile kullanılan **;(Hiperimmün Gamma - Globülin), (Konvalesan Gamma - Globülin)** deyimlerini içermektedir. Bu gruba **;(SPESİFİK HÜMEN İMMÜNO - GLOBÜLİNİ** adını veriler de bulunmaktadır. Örnek **;(Hümen immün - Globülin Anti-D)**.

İşte bu sebeplerle, OMS un international nomanklatürüne uyararak, biz de yazımıza başlık olarak (Gamma-Globülinler) yerine (İmmüno - Globülinler) terimini tercih ettik.

4 — İMMÜNO — GLOBÜLINLERİN FİZİKO — ŞİMİK ÖZELLİKLERİ — SINIFLANDIRILMASI.

Antikorların proteinik yapıda oldukları ve pH 8.2 elektroforezde gamma - globülin zonunda lokalize oldukları. Tiselius ve Kabat'ın çalışmalarile açıklık kazandı, pH larının 6-6.7 arasında olması ve bu sebeble izo-elektrik noktaya (7, 2) en yakın protein yapısında bulunmaları ile daima départ civarında migration göstermektedirler. Grabar ve Williams da uyguladıkları immüno - elektroforez metodu ile, antikorların, farklı moleküler yapı ve farklı moleküler ağırlık göstermeleri nedeniyle, Gamma, Beta-2 M, Beta-2 A, Globülin'lerin migrasyon sahaları içine yayıldıklarını tesbit ettiler.

Bu geniş migration sahaları ve binnetice farklı yapıları bugün için Antikorları : immüno - globülinleri 5 sınıfa ayırmağa imkân vermiştir : GAMMA-G (İg-G), GAMMA-A (İg-A) GAMMA-M (İg-M), GAMMA-D (İg-D), GAMMA-E (İ-E).

Hâlen, antikorlar, pek çok çalışmaların konusunu teşkil etmektedir. Yukardaki international sınıflardan en iyi bilineni Gamma-G sınıfıdır. Diğerleri üzerindeki araştırmalar devam etmektedir.

Yazımızı uzatmamak için, i m m ü n o — g l o b ü l i n l e r i n bu international sınıflandırmaları, nomanklatürü, sinonimleri, moleküler ağırlıkları, Svedberg Üniteleri, Glucide miktarları, normal serumdaki miktarları, İ 131 ile tesbit edilen yarı-ömürleri, infection'lar karşısındaki durumları, placenta'dan geçişleri toplu halde (Tablo I) de gösterilmekte iktifa edilmiştir :

TABELLO 1

Internationall Nominalkindheit	Scheinbarkeit Svedberg (S)	Größe	Zusatz- Körper	Molekulare Gewichte	Durch- schnittl.	Viskosität [η]	Placenta Größe	Intanta Höhe
12. A - 2 A	2, 2 - 2, 8	2,0	Chloro- form	100-1000	11,7	20-4000	10000	Nicht mit Vergleichen
12. A - 2 A	2, 2 - 2, 8	1,0		100-1000	2,2	5-10000	10000	Vergleichen Eukaryoten
12. M - 2 M	1, 2 - 1, 6 2, 2 - 2, 8	1,2	Formol + Ethyl- alkohol	100-1000	1,2	10-1000	10000	Vergleichen Mikro- organismen
12. P - 2 P	2, 0	-			0,025	200-10000		
12. K - 2 K	2, 0	-			0,025	200-1000		Feststoff

12 = Amphibien-geleiche
2 = Svedberg-Partien

M = Pflanzentier - 2, 2 - 2, 8
P = 2, 0 - 2, 8
K = 2, 0 - 2, 8

5 — İMMÜNO — GLOBÜLİNLERİN STRÜKTÜRÜ — BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ.

İmmüno-globülinlerin strüktürleri ve biyolojik özelliklerinin tetkikleri henüz bitmemiştir. Fakat bir yığın çalışmalarından sonra kazanılan aktüel bilgilerimiz şöyledir : Strüktür itibarıyla, P ö r t e r' in 1962 de kabul ettirdiği genel şemaya uymaktadırlar. Buna göre, immüno - globülinler, birbirlerine - disulfüre - köprüleriyle bağlanan ve t a b l o II de özellikleri belirtilen, 2 h a f i f z i n c i r (A veya L) (L:Light) ile 2 a ğ ı r z i n c i r (B veya H) (H ; Heavy) den oluşan bir temel yapının p o l i m e r'leridirler.

Hafif zincirlerin molekül ağırlığı 20 000 civarındadır ve bütün antikolarda müşterektir. Halbuki, ağır zincirlerin molekül ağırlığı 55 000 civarındadır ve herbir immüno-globülin türü için spesifikdir. Yani, ona özellik kazandırır, onun karakteristiğini şekillendirir. Her spesifik immüno-globülin molekülünde, bu 2 ağır zincir ile, 2 hafif zincirin aynı immüno-şimik yapıyı taşıdığı görülür. Yani Gamma G de : gamma ; Gamma A da : alfa ; Gamma B de : mü ; Gamma D de : delta ağır zincirleri bulunur,

Hafif zincirler ise, her bir immüno-globülin molekülüne iştirak eder ve ona bir özellik kazandırmaz. Bunlar da 2 tiptir : (kapma) ve (lambda) hafif zincirlerine ayrılmışlardır. Temel moleküller yapıda : ya 2 lambda, ya da 2 kappa zinciri vardır.

İşte, immüno-globülinlerin formülleri, değişik fakat eşdeğer 2 hafif zincirle değişik fakat eşdeğer 2 ağır zincirin değişik katsayıda birleşmelerinden meydana gelmektedirler. Örnek :

$$\gamma D : 2 \text{ kappa ve } 2 \text{ delta zincirlerle veya,} \\ 2 \text{ lambda} + 2 \text{ delta zincirlerle.}$$

$$\gamma M : (2 \text{ kappa} + 2 \text{ mü})^n \text{ zincirlerle, (n katsayısı 5 tir okseriyetle)} \\ (2 \text{ lambda} + 2 \text{ mü})^n \text{ zincirlerle...}$$

$$\gamma A : k_1 \alpha_1 \dots (k_2 \alpha_2) m. \\ \lambda_2 \alpha_2 \dots (\lambda_2 \alpha_2) m.$$

$$\gamma G : k_1 \gamma_1 \\ \lambda_2 \gamma_1$$

T A B L O : II

Zincir Türü	Mol Ağırlığı	Özelliği	Karakteristiği
Hafif Zincir A veya L (Light)	20.000	Hepande müstevekitir. In ⁺ + zincirlerin taşıyıcı. (Yalnız kappa tipi)	κ Kappa Zincirleri. λ Lambda Zincirleri.
Ağır Zincir E veya H (Heavy)	25.000	Herbu için özeldir. Glukoz ihtiva eder. Gm faktörlerini taşıyıcı. (Yalnız γ türü)	γ ₁ ve γ ₂ Gammaglobulin Zincirleri γ ₁ ve γ ₂ A ve H Ağırlık Zincirleri γ ₁ ve γ ₂ M ve M ₂ Zincirleri. δ ve ε Delta Zincirleri.

Gönderen: Prof. Dr. ...

a Bir molekül globülünde 2 antikor s i t i yani antijen fikse eden 2 yuva bulunmaktadır (Antikor aktivite yüksekliği).

b Ağır zincirlerde bulunan glükoside yapısındaki (Gm) faktörleri de hayatlı a n t i j e n i k vasıftadırlar. Yani «Antikor Anti - Gammaglobulin» levhid ederler.

c Aynı ağır zincirlerindeki Gm faktörleri : eritre sit, lökosit, trombosit grupları yanında p l a s m a g r u p l a r ı na meydana getirirler.

a — IMMÜNO — GLOBÜLINLERİ ÜRÜN HALİNDE HAZIRLAMA TEKNİKLERİ.

Immüno - globülinlerin istihsalında 3 teknik geniş yozae bulunmaktadır :

- 1 — E.J. COHN METODU : Soğutulmuş Ethanol kullanılır.
- 2 — KEKWICK — MACKAY USULÜ : Eter kullanılır.
- 3 — Amoniyum Sülfat ile Çöktürme Tekniği.

4 — Son teknik gelişmeler bir 4. sını eklemiştir : DEAE — CELLULOSE veya DEAE — SEPHADEX ile plasma proteinlerinin Adsorption Metodu.

Birinci metodun, (-5°C) derecede çalışmasına rağmen solüsyon için kullanılan alkolün plasma proteinlerinde çözü de olsa değişiklik yapması ve paha lı ya çıkması; 2. teknikte kullanılan ethe r'in tehlikeli olması; yanında : viral kontaminyon u elimine etmesi ve pyrogène t e testlerinin kolayca kontrolüne imkân vermesi, bu iki metodu ve hele birincisini daima revaçta tutmaktadır.

Yeni geliştirilen DEAE — SEPHADEX ADSORPTION metodu nda bile viral bulaşmanın kesinlikle uzaklaştırıldığı henüz saptanmadığından pek üstünlük bulunamamıştır.

Bizim de, Refik Saydam Merkez Hıfzassıhha Enstitüsü'ndeki yeni kuruluşumuz olan Kan Transfüzyon Şubesi'nde uyguladığımız, modifiye C o h n M e t o d u'dur. Bu metodda prensip, muayyen derecelerde (sıfırın altında) soğutulmuş muayyen e t h a n o l konsantrasyonlarında, muayyen (force ionique) muvacehesinde, plasma proteinlerini, değişik molekül ağırlıklarından istifade ederek, 17 000 devirli santrifüjde ayrı ayrı presipite etmekten ibarettir. Brüt fraksiyonlardan ibaret bu (presipite) lerin bundan sonra, p ü r i f i k a s y o n işlemleri yürütülmekte ve alkollünü elimine etmek için l y o p h i l i z a t i o n 'a tabi tutulmaktadır.

Personelin soğuğa mârûz kalmaları dışında, bu metod, kolay ve verimlidir. (-5°C) derecenin üzerinde plasma uzun müddet tutulmadığı takdirde protein denatürasyonu çok çözü olmaktadır. Burada denatürasyon âmîli olarak, alkolik plasma solüsyonlarının uzun süre bekletilmesini ve keza plasma pool'lerinin (-20°C) derecelik deep-freeze'lerde muhafaza edilmemelerini öne sürebiliriz.

Ancak, kuruluşumuz, liofilizasyon ve şişeleme - ambalajlama seviyesinde durmaktadır. Üç seneden beri, Fransız Teknik Yardımından hibe olarak talep ettiğimiz (Liyofilizasyon Te'aisi) ni beklemekteyiz. Modern cihazlarla donatılmış laboratuvarlarımızda insan plasması işlenmektedir. Kurumlardaki günü geçmiş şişe-kanlı, donorlerden (plasmaphorèse) ile elde edilen plazmalar ve kan bankalarından temin edilen kanlar, esas kaynaklarımızı teşkil etmektedir. Plasma pool'lerimizin total protein dozajları, norm:proteineminin alt

seviyelerini göstermekle beraber gamma-globülin seviyeleri yüksek bulunmaktadır.

Tesisimizde haftada 28 litre plasma işlenmektedir. Tam kapasite ile çalışılırsa 56 litrenin de fraksiyonmanı yapılabilecektir.

Bir litre sitratlı plasmadan : 7 gr Gamma - globülin, 1,85 gr Fİbrinojen, 32 gr Albümin elde edilmektedir. Gamma-globülinin nihai Grünü % 16 iktir. Albümin'in ise % 20 iktir.

7 — IMMÜNO — GLOBÜLINLERİN NORMLARI ve PREPARAT ŞEKİLLERİ.

● Preparatlardaki immüno-globülin konsantrasyonu initial plazmaninkinden 10 - 20 defa daha fazladır.

● 100 ml sində 16 - 16,5 gr g l o b ü l i n ihtiva eder.

● İhtiva ettiği immüno-globülin nisbeti total proteinin % 90 nun üzerindedir. Diğer proteinler en fazla % 10 nun altında bulunmalıdır.

● Mültivalent'dir. Immüno - globülinlerin bütün sınıflarının optimal ölçülerde muhtevirdir.

● Lyophilise edildikten sonra (apyrogene) distile su ile steril olarak solüsyon haline getirilir. Apirojen. Atoksik, Sterildir.

● Stabilizatör olarak (Glyocoll): bakteriyostatik olarak ta (Merthiolate) ilâve edilir.

● Serum fizyolojikte % 1 lik Solüsyonun pH : : 6,8 dir.

● Viscosité'si : 12 - 15 10 çaplarındaki iğnelere müsaittir.

● Tortusuz ve imkân nisbetinde renksizdir.

● Na ve K dozajları yapılmıştır.

● Artı 4 C — 6 C derecelerde plasma menşeliler 3 — 6 sene activité'lerinden bir şey kaybetmeksizin saklanabilir.

● Placenta crijinli olanlarda ise, zamanla proteolitik parçalanmalar görülmektedir.

● 1 — 2 — 5 — 10 ml lik ampul veya flakonlarda taksim edilmektedir.

● Ambalajında, artı 4°C derecede saklanacağı ve tmâl tarihi, seri numarası, (exp. date) ; miadı yazılıdır.

● Normal İmmüno - Globülin veya Spesifik İmmüno - Globülin olduğu — meselâ ; İmmüno — Globülin Anti — D ; Rhésogamma — belirtilir.

● Umumiyetle İ.M. (adale içi) tatbik edilir. İntragütéal olarak derince ve oldukça kalın iğne ile injecté edilir.

● Kâhilde 10 ml yi aşan miktarlarda, injectionlar ağırlı olduğu için, fraksiyone yapılır.

● Son zamanlarda $\frac{1}{2}$ 6 lık i z o t e n i k İ.V. (damar içi) solüsyon şekilleri de hazırlanmağa başlanmıştır.

● İ.V. şekillerinde, anti-komplementer etki, hazırlama esnasında yok edilmektedir.

● Serum fizyolojik içinde, goutte à goutte, perfüzyon halinde damara verilmesi tercih edilmektedir.

● Nadir olarak zuhur eden incompatibilité semptomlarından (tyüz kızarması, akıntı hissi..) sonra hemen kesilmelidir.

● İthal ve Kızılay Kan Bankası İmmüno - Globülinleri de aynı n o r m l a r ı taşımakta ve bu normların kontrolleri Refik Saydam Merkez Hifzasahha Enstitüsü Kan Transfüzyon Şubesi'ne yürütölmektedir.

● Bugün için 1 ml İmmüno-globülinin piyssa fiyatı 20 lira civarındadır.

8 — İMMÜNO — GLOBÜLINLERİN KULLANIM ALANI.

İnsanlar, toplumsal yaşantılarının başlamasından bu yana, mârûs kaldığı belli tarihsel âfetler ve birbirlerine olan düşmanlıklarından daha çok, mikro-organizmalarla uğraşmışlardır. Bu mikroskopik amansız düşmanlarına, kendi öz müdafaa sistemleriyle karşı koyarak generasyonunu bugüne kadar muhafaza edebilmiştir. Bu natürel silâhları, sadece, fagositleri ve im m ü n o - g l o b ü l i n l e r i d i r.

Bugün bunlara, artifisiyel olarak, daha enerjik gibi görünen s i m i y o t e r a p i y i ilâve etmiştir. Fakat bu şimik maddeler

dolayan kandan çok çabuk elimine olurlar. Bu sebeble, (vaccination) ve (séro - (thérapie) hâlen önüllüklerini muhafaza etmektedirler. Koruyucu hekimliğin silâhları da zaten bunlardan başkası değildir. Yeni doğan bir çocuğa, amnesinin başladığı da bu immüno-globülinlerdir.

Ne yazık ki, bu natürel müdafaa unsurlarının moderu tekniklerle hazırlanarak insanlığın hizmetine arz edilebilmesi, ancak 15 - 20 sene gibi çok kısa deneyecek bir zamandan beri mümkün olabilmektedir. Bununla beraber, kısa vâdede infection'lara ve incompatibilite'ye karşı ; koruyucu, hafifletici, tedavi edici ve koruyucu olarak da substitution tedavisi olarak alınan neticeler çok yüz güldürücü olmakla K o r u y u c u ve T e d a v i E d i c i H e k i m l i k t e büyük aşamalar yapmıştır. Bu maksatla büyük te'sisler kurulmuştur. Normal immüno - globülinlerin yanı sıra Spesifik Immüno - globülinlerin istihsaline de yönelik husulanmalar olmuştur. Bilhassa R h e s u s nyuzmazlığına bağlı çocuk sarıklıklarında çok enerjik ve müsbet neticeler alınması, Immüno - Globülin Anti - D preparatından sonra bu tür yeni yeni preparatların hazırlanmasına geçilmiştir.

Sadece yeni olduğu için çalışmalar henüz bitmemiştir. Meselâ dosage hususunda bir international ünitelesmeye varılamamıştır. Sınıfların ayırımı yapılmış, fakat fonksiyonları tam manasile seçilememiştir.

H o m o l o g Spesifik Immüno - Globülinlerin prodüksiyona ile h e t e r o l o g serumların tatbikatından uzaklaşmaktadır. Bu husus dahi, birçok nâhoş reaksiyonların önlenmesine vesile olacaktır.

Immüno - Globülinlerin yarı - ömürleri kısa olduğundan, 15 - 20 günde bir tekrarlanmaları gerekmektedir.

Şimdiye kadar tatbik edilen sahaları, tatbik şekillerini ve dozlarını gösteren tablo aşağıya çıkarılmıştır. Hekimlerimiz, vaktiyle stercidlerde olduğu gibi, ilk çekingenliklerini gamma - globülinlerle de atabilirlerse, bu tablonun hergün daha da genişleyeceğinden ümitliyiz.

T A B L O : III

Hastalıklar	Koruyucu Tedavi	İyi Edici (Curatif) Tedavi
Kızamık	Koruyucu: Bulağımdan hemen sonra. Hafifletici: Bulağın 4 - 5. günlerinde: 0.2 ml/Kgr.	Ağır ve Komplikeşyonlu hal-lerde: 1 - 2 ml/Kgr. Birkaç saat ara ile 2 - 3 zerk.
Kızamıkçık	Bulağımdan hemen sonra: Çocuklara : 0.3 ml/Kgr. Gebelele : 0.3 ml/Kgr.	Komplikasyon gösterenlerde: 1 - 2 ml/Kgr. Birkaç saat ara ile 2 - 3 zerk.
Boğmaca	0.4 ml/Kgr. 24 saat ara ile 2 zerk.	0.4 ml/Kgr. 48 saat ara ile 3 zerk. Ancefalitte: 2 ml/Kgr.
Kabakulak	0.4 ml/Kgr. 24 saat ara ile 2 zerk.	0.4 ml/Kgr. Komplikasyonlar için hasta-lık başlar başlamaz.
Çiçek Astei (Komplikasyonlar)	0.4 ml/Kgr Geçikmiş ilk aşlamalarda.	Komplikasyonlarda : 1 - 2 ml/Kgr. fraksiyone.
Prematürlelerde	0.3 ml/Kgr. 20 gün ara ile.	Lüzumunda 15 gün ara ile.
Hepatitler	0.05 ml/Kgr 20 gün ara ile tekrarlama.	0.3 ml/Kgr. İhtiyaca göre tekrarlanır.
Karaciğerde	Hipogammaglobülinemiler Agammaglobülinemiler.	0.2 ml/Kgr. 2 - 3 haftada bir tekrarlanır.
Su Çiçeği, Zona, Herpes, Grip, Virus, Polio	0.05 ml/Kgr	1 - 2 ml/Kgr. Ağır formlarla, fraksiyone.
Kızıl, Abse, Yanıklar, Residivli İnfec.		0.3 ml/Kgr. İhtiyaca göre 20 gün ara ile.
Allerjik Haller Duodenal Ülser		0.3 ml/Kgr. İhtiyaca göre 15-20 gün ara ile.
Çocukların Hemo- litik Sarılıklarında, Kan Uyuşmazlı- ğında	Doğumu müteakip 72 saat içinde. Anneye: 100 - 300 Mikrogr.	Yanlış Rh transfüzyonlarında her 10 ml kan için 100 - 200 mikrogr. fraksiyone olarak.

R é s u m é

Dans cet article l'auteur, après une brève introduction historique, décrit : l'origine, le dosage sanguin, les fonctions, la structure et les propriétés physico-chimiques et biologiques, le classement, les procédés de préparation, les normes et l'utilisation des Immunoglobulines humaines. Parle aussi de la nouvelle fondation de l'Institut Central d'Hygiène Refik Saydam qui est inachevée et fondée pour but de la production de ces anticorps protecteurs et les autres dérivés du plasma.

L I T É R A T U R E

1. Akçöl, C., 1971. *Amido ve Amidoaminasın Yemlikler, Sağlık ve Sosyal Yararları*. Bakanlık yayını no: 444.
2. Cingal, P., 1968. *Hemim - İmmunoloji*. *Genel ve Özel* (Cuma d'Etat des sciences d'hematologie) Paris.
3. Fano, M. Jena, 1966. *Les Groupes Sanguins*. (Les Groupes Sanguins Technique Comptes Rendus - Hematologie) Paris.
4. Gomboczi, M. Debrecen - Munkacsy, Gy. 1967. *Éléments d'Immuno - Hematologie* (Paris).
5. Gökyay, E. *Yeni ve eski hastalıklar*, Etkerli yayın No: 104, 1967.
6. İnan, F., Gökyay, E., 1965. *Hematolojik Tetkikler Kuralları*, Ankara.
7. Öner, A. 1968. *Pratik Hematoloji*, İstanbul.

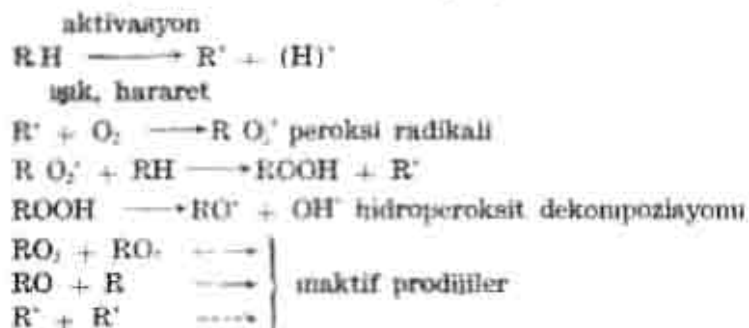
FARMASÖTİK TEKNOLOJİDE ANTİOKSİDAN OLARAK KULLANILAN SÜLFÜRÖZ ASİT TUZLARI

Doç. Dr. Orhan N. VALÇINDAĞ

Refik Saydam Merkez Hıfızasıhha Enstitüsü - ANKARA

Farmasötik maddelerin oksidasyonla parçalanmaları, belki bunların hidrolizle parçalanmalarından daha sıktır. Literatürde, farmasötik maddelerin hidrolitik parçalanmaları hakkında çok çalışmalar bulunduğu halde, oksidatif parçalanmaları hakkında fazla bir şey yoktur. Bunun sebebi, oksidatif parçalanmaların çok kompleks olmalarından, eser halde metal v.s. gayri safiyetlerin oksidasyon reaksiyonları üzerine yaptığı mühim tesirdir.

Antiksidanlar, bu arada sülfüroz asit tuzlarının yaptığı vazifeleri daha iyi anlamak için, sıvı ilaç şekillerinde vaki olan oksidatif parçalanmaların en çok görülen şekillerine ait mekanizma, prensip, şartlar ve faktörleri anlatmak gerekir. Böyle oksidasyon reaksiyonlarının, serbest radikaller, veya moleküller oksijenle katalize edilerek husule gelmeleri izah edilirse de serbest radikal zincirile izah edilen en çok ve normal olarak vaki, karakter itibarile otooksidatif hadisedir. Farmasötik bileşiklerin otooksidasyonu için, basitleştirilmiş bir ifade, serbest radikal zinciri sürecile izah edilebilir :



Oksidasyon, elektronegatif bir atom veya radikalın birleşmece veya elektropozitif atom veya radikalın kaybı reaksiyonudur.

Ekseriya O ilave veya H kaybile olur. Oksidasyonun en basit tipi aşağıdaki proğosedeki gibi bir elektron kaybıdır :



Ferro iyonu, ferri iyonu haline okside olmuştur.

Autoxidation reaksiyonuna başlayıp, reaksiyon karışımına ilave edilen veya tabii olarak mevcut maddelerin termal dekompozisyonunu şeklinde olabilir. Yukarıda gösterdiğimiz gibi, reaksiyonun son kısmında iki $\text{R}\cdot\text{O}\cdot$ radikalının birleşmesi veya $\text{R}\cdot\text{O}\cdot$ 'nin X ile yani serbest radikal inhibitörü ile birleşmesi vaki olur. Son halde X unumiyetle $\text{R}\cdot\text{O}\cdot$ peroxi radikalını bir hidroperokside tebdil eder. Resonans stabl radikal haline gelir ki, bu zincire devamına müsait değildir. Unumiyetle serbest radikaller, bir serbest radikal inhibitörü tarafından (sodyum metabisülfat, cystein HCl, Thiouré ve) sona erdirilebilir. Yoksa radikallerin birleşme mahsulleri, moleküllü tekrar disosyasyonla yeterli enerjiye sahiptir. Autoxidatif reaksiyonlarda, reaksiyonu başlatmak için yalnız az miktar oksijen ihtiyacı vardır. Bundan sonra oksijen konsantrasyonu nisbeten ehemmiyetsizdir. Ağır metaller, hususile, 2 veya çok valanslı olanlar bunların arasında münaasip bir oksidasyon — redüksiyon potansiyeli olanlar, (Cu, Fe, Co, Ni) unumiyetle oksidatif parçalanmaları katalize ederler. Bu metaller başlangıç periyodunun uzunluğunu azaltırlar ve (Bu zaman zarfında ölçülemeyecek kadar az oksidasyon vaki olur) oksidasyonun azami derecesini artırırlar. Autoxidation'un bütün mahsullerinin nisbetlerine tesir ederler. Her halde bunların en büyük fonksiyonları serbest radikal teşekkülünün derecesini arttırmaktır. Serbest radikal inhibitörlerinin nasıl iş gördüklerine bakalım :

1. $\text{in} \cdot \text{H} + \text{R}\cdot \rightarrow \text{RH} + \text{in}'$
2. $\text{in} \cdot \text{H} + \text{RC}\cdot \rightarrow \text{R}\cdot\text{OOH} + \text{in}'$
3. $\text{in}' + \text{RH} \rightarrow \text{in} \cdot \text{H} + \text{R}\cdot$
4. $\text{in} \cdot \text{H} + \text{O}_2 \rightarrow \text{in}' + \text{HO}_2\cdot$
5. $\text{ROOH} + \text{in} \cdot \text{H} \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{in}' + \text{RO}\cdot$

1 ve 2 no. bu reaksiyonlar serbest radikal inhibitörlerinin serbest radikallerle nasıl reaksiyon yaptıklarını gösteriyor. Husule gelen in radikalı, serbest radikal, inhibitör radikalı zincir reaksiyo-

numu devam ettirmek için kâfi derecede reaktif değildir. Antioksidan radikali, in, diğer serbest radikallerle tekrar birleşme veya reaksiyonlar tarafından zincirden atılmıştır. Bir kaç halde R' radikali radikali 3 no. lu reaksiyonla gösterildiği gibi rejenere edilir, yeni bir zincir reaksiyonuna başlayabilir.

ANTIOKSIDANLARIN TESİR MEKANİZMASI :

Yukardaki reaksiyonlarla göstermiş olduğumuz gibi serbest radikallerin araya girmesile olan zincir cto oksidasyonlarının farmasötik sistemlerin gerekli stabilizasyonu için, antioksidanlar adı verilen negatif katalizörler kullanılır.

Bu maddeler kolayca okside olabilen maddelerdir. Korumağa memur edildikleri ilaçtan daha aşağı olan oksidasyon potansiyelleri ile tesir ederler. İlaça tercihan bunlar parçalanmağa uğrarlar, veya serbest radikallerin zincir inhibitörleri olarak bir H atomu veya bir elektron vererek, aktif molekülün haiz olduğu fazla enerjiyi alarak tesir ederler.

ANTIOKSIDAN BİLEŞİKLER

İlaçların ekseri oksidatif yıkılması tabiat itibarile auto oksidatif olmakla (zincir reaksiyonlarının başlaması yalnız çok az miktar oksijene ihtiyaç göstermektedir.) bir çok hallerde sadece oksijen konsantrasyonunun azaltılması parçalanma imkânını tamamen izale etmeğe kâfi değildir. Netice olarak oksidatif parçalanmağa karşı bir koruma elde etmek için antioksidan ilavesi esastır. Bir antioksidanın seçimi tecrik esaslara göre yapılırsa da, (ilaç, antioksidan arasındaki redoks potansiyeli farkına dayanarak) kompleks sistemlerde antioksidanların tesirliliğini önceden layikile görmek problemi daha karmaşıktır.

Bir antioksidanın tesirliliği, veya çeşitli antioksidanların özce bir farmasötik preparatda mukayeseli tesirliliği, farmasötik sistemi (Antioksidanla) hedef olarak standard oksidatif şartlar. ilaç ve antioksidan periyodik olarak tecrübe edilerek daha iyi anlaşılabilir. Her ne kadar bu çalışma azami efora ihtiyaç gösterirse de rasyonel formülasyon için en faydalı bilgiyi de verir.

Farmasötik sıvılar için ideal bir antioksidan, aşağıdaki özellikleri taşımaktadır :

- 1 — Geniş bir pH aralığında sabit olmak ve tesirlilik,
- 2 — Okside olmuş halde de çözülme,
- 3 — Okside olmuşken ve reaksiyon bileşikleri renksiz olmak
- 4 — Non toksik olmalı, muharriş olmamalı,
- 5 — Özel sistemlerde lüzumlu konsantrasyonlarda, çözümlenmeli
- 6 — Şişe ve kapaklarla geçimli olmalı,
- 7 — İmâlat ve harurî şartlarda sabit olmalı,
- 8 — Çözümlerdeki maddelerle geçimli olmalı,
- 9 — Aşağı konsantrasyonlarda tesirli olmalı,
- 10 — Preparatın terkiibinde bulunan diğer mürekkeplere kimyaca inaktif olmalı,
- 11 — Uçucu olmamalı,

Sulu sistemler için genellikle kullanılan antioksidanlar şunlardır :

Cystein Klorhidrat	Aseton sodyum metabisülfid
Thioglikolik asit	Sodyum Formaldehit sülfoksilat
Thiosorbitol	Sodyum sülfid
Thioglyeerin	Metabisülfid
İscaskorbik asit	Bisülfid
Askerbik asit	Thio-sülfat

Bizim bildiğimize göre, sulu ortamlarda en çok kullanılan antioksidanlar : Sodyum metabisülfid, Sodyum Bisülfid ve Sodyum sülfid'dir.

Tuzun seçimi, stabilize edilmesi istenen sistemin pH'ına bağlıdır. Metabisülfid aşağı pH'larda kullanılır, Bisülfid orta pH'larda, Sülfid yüksek pH'larda kullanılır. Bu antioksidanlar, tercihen bir mol Oksijen alarak tesir ederler. Böylece ilaç yerinde kendileri okside olurlar. Ne kadar sodyum bisülfid kullanılacağını hesap için bir

yol bulmuşlardır (1), 5 ml. bir ampul çözeltisinde 1 ml. hava boğluğu olsa :

$$1 \text{ ml. } 25^\circ \text{ ve } 760 \text{ mm.} = 8,50 \times 10^{-7} \text{ mM O}_2$$

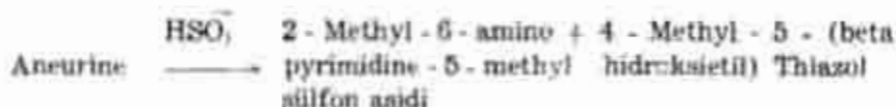
$$8,50 \times 10^{-7} \text{ mM O}_2 = 17,10 \times 10^{-7} \text{ mM NaHSO}_3$$

$$17,10 \times 10^{-7} \text{ mM NaHSO}_3 \approx 1,768 \text{ mgr. NaHSO}_3$$

Sodyum bisülfitin antioksidan özellikleri, Mannitol dahil birçok maddeler tarafından inhibe edilir. Aldehitler ve bazı ketonlar bisülfitle reaksiyon yaparak hydroxysülfonik asitleri verirler. Bisülfit, aiken bağlarla da kolayca reaksiyon yapıp, sülfonik asitleri verir Epinefrin ilerde inaktif sülfonat verir, Bisülfitlerin Dextrose, streptomycine, Dihydrostreptomycine, sulfadiazin sodyum p. Amucsalicylate, Morphine, Neomycine çözeltilerinin renk teşekkülünden nüfessiz bir şekilde koruduğu görülmüştür.

Procaine - Penicilline, diğer penicilline süspansiyonları için, tercihli antioksidandır.

pH = 3.5 a tamponlanmış sulu sıvı formülasyonda, B₁₂ vitaminini stabilize edeceği yerde Bisülfit, metabisülfit, sülfite tuzları, Thiamini ikiye bölerler (2)



Çeşitli sülfüröz asit tuzlarının SO₂ muhtevaları

		% SO ₂
Amonyum bisülfit	NH ₄ HSO ₃	64,64
" Sülfite	(NH ₄) ₂ SO ₃ · H ₂ O	47,75
Potasyum bisülfite	KHSO ₃	53,32
" Pyrosülfite	K ₂ S ₂ O ₅	57,6
" Sülfite	K ₂ S ₂ O ₅ · 2H ₂ O	32,97
Sodyum Bisülfite	NaHSO ₃	61,56
" Pyrosülfite	Na ₂ S ₂ O ₅	67,39
" Sülfite	Na ₂ SO ₃	50,82

OTOKLAVLANAN PYROSULFİT ÇÖZELTELERİNDE pH DEĞİŞİKLİĞİ :

Sodyum bisülfid veya sodyum pyrosülfid kullanılan çözeltilerin ısıtılarak sterilizasyondan sonra pH larının aside doğru değiştiği malumdur. Bunun sebebi bisülfidin oksidasyonu ile zayıf asidin asit tuzı kuvvetli asit, sülfat asidi haline geçmesi :



Sodyum pyrosülfid ise :



Bunun için tecrübeler yapılmıştır (3) oksijensiz suda çözülmüş 1 gr. sodyum pyrosülfid, 8 gr. sodyum klorür litreye tamamlanmış karışımı ampullere konmuş, üzerindeki hava oksijensiz azotla koğulmuş ampuller kapatılıp 20 dakika 120° C. de ısıtılmakta pH da şöyle değişmişlik olmuştur:

Otoklavmadan önce	Otoklav. sonra	pH farkı
<u>pH</u>	<u>pH</u>	
3.44	2.48	0.96
3.32	2.42	0.90
3.35	2.41	0.94

Oksijeni koğulmuş çözeltiler

N geçirme dakika	otokl. önce	otokl. sonra	pH farkı
	<u>pH</u>	<u>pH</u>	
0	3.32	2.42	0.90
1	3.52	3.04	0.48
2	3.67	3.24	0.43
5	3.72	3.30	0.42
10	3.73	—	—
20	3.75	3.33	0.42
30	3.77	3.37	0.40

Yukarıda görüldüğü gibi, oksijen ihtiva eden ampullerde pH farkı fazladır. Bunda sülfat asidi teşekkülünün fazla olmasıdır. Burada tampon kapasitesi yoktur.

Toksisite :

Sığan için i.v. LD₅₀ NaHSO₃ 115 mgr. Kgr.

Fare için i.v. LD₅₀ Na₂SO₃ 175 mgr. Kgr.

L I T E R A T Ü R

- 1 - Schroeter L.C., 1961, Sulphurous acid salts as pharmac. antioxydants. *J. Pharm. Sci.* 50, 891.
- 2 - Rigamonti S., 1964, Stab. del. sol. iniet. del. vitamina B₁₂ nel pres. del. autoossi. *Boll. Chim. Farm.* 103, 358.
- 3 - Schou B.A., Rhodes J.M., 1951, Stu. over lægemid. holdbarhed - *Dansk Tidsskr. Farm.* 25, 365.