

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

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

Cilt : XXXVII — Sayı : 2  
( 1 9 7 7 )

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

●  
REVUE TURQUE D'HYGIENE ET DE BIOLOGIE EXPERIMENTALE

●  
TÜRKISCHE ZEITSCHRIFT FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE BIOLOGIE

TÜRK HIJ. TEC. BİYOL. DERG.

Vol : XXXVII — No. 2

*CAGDAŞ Basımevi, 29 67 64 - Ankara*

ISSUED BY  
PUBLIÈ PAR  
HERAUSGEGEBEN VOM

**REFİK SAYĐAM MERKEZ HIFZISSIHHHA ENSTITÜSÜ (ANKARA)**

Senede Üç defa çıkar  
The Bulletin is issued three times a year.  
Revue paraissent trois fois par an.  
Die Zeitschrift ersheint dreimal Jaerlich.

## İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa</u>
1 — TÜRET Sevgi., ALÂEDDİNOĞLU İffet., KAYA Fahriye HB.Ag Taramalarında RPHA ve CIEP Yöntemlerinin Kıyaslanması . . . . .	157
2 — ALÂEDDİNOĞLU İffet., TÜRET Sevgi., KAYA Fahriye Heterofil Antikorların RPHA Test Sonuçlarına Etkisi- nin Araştırılması . . . . .	164
3 — ERTUĞRUL Meliha İdrar ve Gaitada Hepatit B. Antijeni . . . . .	172
4 — ERTUĞRUL Meliha., BERTAN Münevver., İREN Nevzat Çocuk Populasyonunda HB.Ag Çalışması . . . . .	179
5 — ARI Azmi Kuduz Isırıklıların Aşıyla Tedavisinde Az Sayıda En- jeksiyonla Yeterli Bağışıklığın Sağlanması . . . . .	186
6 — BURAT Tezer Penetylenetrazol'ün Likit Farmasötik Dozaj Formla- rında İnce Tabaka Kromatografisi İle Kalitatif ve Kan- titatif Tayini . . . . .	199
7 — HÜSREVOĞLU Necmiye Gıda Katkı Maddelerinin Özellikleri ve Etkilerini Değerlendirilmesi . . . . .	202
8 — ARI Azmi Yugoslav Bilim ve Sanat Akademisi' 11. Uluslararası Immunoloji Simpozyumu . . . . .	224

	<u>Sayfa</u>
<b>9 — ÖZTEK Zafer</b>	
Aşılama Hizmetlerinde Aşı Kartlarının Önemi . . . .	235
<b>10 — YALÇINDAĞ Orhan</b>	
1974 Türk Kodeksinde Jelâtin ve Gelecek Türk Kodeksi Jelâtin Monografisi İçin Öneri . . . . .	238
<b>11 — YALÇINDAĞ Orhan., ONUR Erten</b>	
Sodyum Lauryl Sülfat ve Sodyum Tetradecyl Sülfatın Sulu Çözelti Halinde Çeşitli İlaçlarla Geçimsizlikleri . .	242
<b>12 — ARI Azmi</b>	
Uluslararası Avrupa Virus Hastalıkları Simpozyumu İzlenimleri . . . . .	249

## HBsAg TARAMALARINDA REVERSED PASSIVE HEMAGGLUTINATION (RPHA) VE COUNTERIMMUNOELECTROPHORESIS (CIEP) YÖNTEMLERİNİN KIYASLANMASI

Dr. Sevgi TÜRET (\*) İffet ALAEDDİNOĞLU (\*\*)  
Fahriye KAYA (\*\*\*)

Refik Seydam Mrk. Hıfz. Enst. Viroloji ve Virus Aşları Lab. Grb.

### Ö Z E T

Bugün için, HBsAg tetkiklerinde en duyarlı ve güvenilir yöntemlerin immunoelectron microscopy (IEM) ve radioimmunoassay (RIA) olduğu kabul edilmektedir. Bu konuda otorite olan kişiler, pahalı ve uygulaması zor olan bu testlerin yerine, onlar kadar duyarlı olan Reversed Passive Haemagglutination (RPHA) yönteminin kullanılmasını önermektedirler. Yurdumuzda çok yeni uygulanmaya başlayan bu testin üstünlüğünü gösferebilmek amacı ile yaptığımız bu çalışmada, RESAMENS Viroloji ve Virus Aşları Laboratuvarları Grubunda çalışmalarına başlayan Viral Hepatitler Referans Merkezine HBsAg tetkiki için gönderilen numunelerde, RPHA ve CIEP yöntemleriyle elde edilen bulgular taktim edilmiş ve kıyaslanmıştır.

### GİRİŞ :

Avustralya antijeninin keşfi ve bunun hepatit B virusunun yüzey antijeni ile ilişkisinin belirlenmesinden sonra, bu virus enfeksiyonlarının laboratuvar tanısı için çalışma olanakları doğmuştur. Bir yönden virusa ait antijenlerin yapısı, morfolojisi, bi-

(\*) Laboratuvar Şefi

(\*\*) Tıbbi Teknoloğu

(\*\*\*) Lab. Teknisyeni

(Dergiye verildiği tarih : 2.8.1977)

yokimsasal ve biyofiziksel özellikleri belirlenirken, diğer yönden antijenlerin ve onlara karşı oluşan antikorların saptanmasında yeni yöntemler geliştirilmektedir (1). Kullanılan veya kullanılmasi düşünölen testlerde, duyarlılık, özgüllük, kolay uygulanma ve güvenilirlik aranmasına rağmen, bütün testlerde bu özelliklerin tümünü sağlamak kolay değildir. Hepatit B virusu ile ilgili tanı yöntemlerinde Hepatit B yüzey antijeni, (= HBsAg) gerek dayanıklı olduğu, gerekse uzun süre kanda taşınabildiği için en yaygın aranan antijendir. İlk kez ID (immunodiffusion) yöntemi ile saptanan yüzey antijeni giderek CIEP (counter-immunoelectrophoresis), CF (complement Fixation), LA (Latex Agglutination) RP (Reophoresis), IEM (Immunelectronmicroscopy), RPHA (Reversed Passive Hemagglutination) ve RIA (Radioimmunoassay) gibi testlerle de aranmıştır. Her yeni geliştirilen yöntemin bir öncekinden üstünlüğü olmakla beraber, rutin taramalarda çabuk sonuç veren ve uygulaması kolay olanlar daha geçerli olmaktadır.

Şimdiye kadar dünyanın çeşitli ölkelerinde ve yurdumuzda, değişik gruplarda HBsAg taramalarından elde edilen bulgulara bir göz atacak olursak, yer yüzündeki toplumlarda küçömsenmeyecek bir oranda bulunduğunu görürüz (2, 3). Kan merkezleri ve kan bankalarında rutin olarak kan ve kan ürünlerinin HBsAg bakımından tetkikine başlandıktan sonra, transfüzyon sonrası hepatit olgularında önemli bir azalma kaydedilmiştir.

Bu nedenle özellikle kan ve kan ürünlerinin tetkikinde en duyarlı yöntemin uygulanması önerilmektedir. Şimdiye kadar HBsAg taramalarında CIEP yöntemi en yaygın kullanılmış ve hâlen de kullanılan bir testtir (4). Gerek kolay uygulanması, gerek kısa sürede sonuç alınması ve özgül oluşu bu teste bir üstünlük sağlamışsada, duyarlılığı az olduğu ve düşük titredeki antijeni saptayamadığı için değerini kaybetmiştir. Bugün için en duyarlı ve güvenilir testlerin RIA ve RPHA yöntemleri olduğu kabul edilmekte ve özellikle kan merkezlerinde bu testlerin uygulanması önerilmektedir (5 - 6).

Bu çalışmamızda, laboratuvarımıza HBsAg tetkiki için gönderilen numunelerde, RPHA yöntemi ile antijen araması yapıldı ve aynı örneklerde CIEP yöntemi ile elde edilen bulgularla kıyaslandı. Ayrıca yurdumuzda çok yeni kullanılmaya başla-

yan Reversed Passive Haemagglutination (RPHA) yönteminin uygulanışı ve testin yorumlanması ile ilgili bilgi verildi.

#### MATERYEL VE METOD :

Laboratuvarımıza HBsAg tetkiki için gönderilen hepatitli hasta serumları, sağlıklı kişi serumları, donör kan serumları ve plasma, albumin, globulin fraksiyonları gibi kan fraksinasyon merkezinin ürünleri, materyel olarak kullanıldı. Plasma numuneleri, 60°C de 30 dakika inaktive edilip santrifüj ile koagüle fibrinojenden ayrıldıktan sonra, kan serumları ise doğrudan deneye sokuldu.

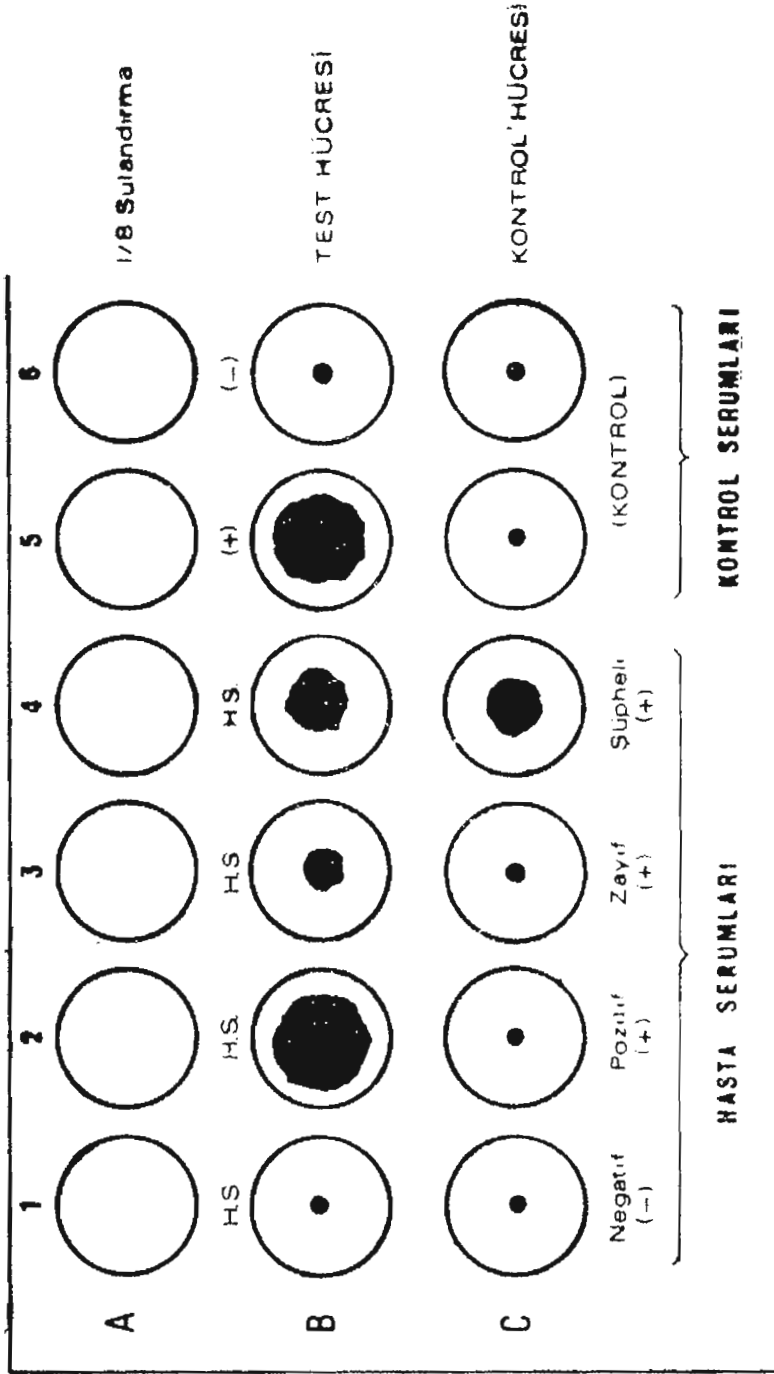
#### RPHA YÖNTEMİ İLE HBsAg ARANMASI :

Bu yöntem ile HBsAg aranmasında Hepatest (wellcome) kitleri kullanıldı. Test hücreleri, kontrol hücreleri, sulandırım sıvısı, pozitif ve negatif kontrol serumları içeren bu kitlelerle yapılan tetkiklerde, kontrol hücreler aynı anda kullanılarak yalnızca pozitiflik ayırt edilebildi.

Mikrotitrasyon plâklarının A sırasında, numunelerin 1/8 lik sulandırımı yapıldıktan sonra, otomatik ayarlı pipetler aracılığı ile 0,025 ml miktarlar B ve C sıralarına aktarıldı. B sırasına test hücrelerinden, C sırasına kontrol hücrelerinden yine 0,025 ml miktarlar ilâve edilip hafifçe çalkalandıktan sonra oda derecesine bırakıldı ve sonuçlar 1/2 - 1 saat sonra değerlendirildi, Şekil 1.

#### CIEP YÖNTEMİ İLE HBsAg ARANMASI :

Bu yöntem ile antijen, % 1,5 lik agarose ve noble agar karışımı ile hazırlanan plaklarda, uygun aralıkla açılan çukurlarda, ters akımlı elektroforez sistemi ile arandı. Tampon sıvısı olarak Barbitol Asetat (pH: 8,2) reagen olarak Bharat firmasından sağlanan test serumları kullanıldı.



Şekil 1. RPHA yöntemi ile HB<sub>s</sub>Ag araştırması ve değerlendirilmesi



## BULGULAR VE TARTIŞMA :

Laboratuvarımıza HBsAg tetkiki için gönderilen donör kan serumları, sağlıklı kişi ve hepatitli hasta serumları ile plasma, albumin ve globulin gibi kan ürünlerinde iki ayrı yöntemle elde ettiğimiz sonuçlar tablo 1 de verilmiştir.

**TABLO I — HBsAg araştırılmasında RPHA ve CIEP yöntemlerinin kıyaslanması**

NUMUNELER	İNCELENEN		HBsAg		
	NUMUNE SAYISI	RPHA ile (+) Bulgular	%	CIEP ile (+) Bulgular	%
Donör Kan Serumları	286	21	7.34	3	1.05
Sağlıklı kişi Serum.	173	5	2.88	1	0.58
Hepatitli Hasta Serum.	37	16	43.24	4	10.81
Plasma pooler	654	228	26.7	45	5.03
Albumin fraksiyonları	23	6	26.08	0	0
Globulin fraksiyonları	17	8	47.05	0	0

Tablo 1'de görüldüğü gibi RPHA yöntemi ile HBsAg tetkiklerinde, CIEP ile elde edilen bulgulara oranla daha yüksek pozitif değerler elde edilmiştir. Aynı numunelerde yapılan kıyaslamalı çalışmalar sonucu, daha duyarlı bir yöntem olan RPHA kullanıldığında, donör kan serumlarında yaklaşık 7, sağlıklı kişi serumlarında 2, hepatitli hasta serumlarında 4, plasma pool numunelerinde 5 katı kadar daha yüksek pozitif değerler elde edilmiştir. Albumin ve globulin fraksiyonlarında ise CIEP ile pozitif bulguya rastlanmadığı halde, RPHA yöntemi ile % 26,08 ve % 47,05 gibi HBsAg pozitif değerler bulunmuştur.

Dünyanın çeşitli ülkelerindeki laboratuvarlarda CIEP yerine Passive Haemagglutination yöntemi uygulanırsa % 25 ora-

nında daha fazla pozitif bulguya rastlanabileceği gösterilmiştir (7). CIEP yönteminin fazla duyarlı olmayışı, düşük titredeki antijeni tesbit edemeyişi nedeniyle, özellikle kan ve kan ürünlerinin tetkik edildiği yerlerde kullanılmaması gerekmektedir. Dünya Sağlık Örgütü böyle merkezlerde HBsAg taramalarında en az reversed passive haemagglutination (RPHA) testi kadar duyarlı bir yöntemin kullanılmasını önermektedir.

Albumin ve globulin fraksiyonlarında RPHA yöntemi ile antijen tesbit etmemiz, HBsAg nin ne derece dayanıklı olduğunu ve işlemlerin ilk kademelerinde duyarlı bir yöntem kullanılmadığı zaman son ürünlere kadar pozitifliğin devam edebileceğini göstermiştir. CIEP yöntemi ile antijen tesbit edemeyişimiz belki de antijenin düşük titrede olmasındandır.

Bundan böyle, donör kanlarında ya da plasmalarında tek tek duyarlı bir yöntemle hepatit B yüzey antijeni taraması yapıp, negatif numunelerin kullanılması ile daha sağlıklı sonuçlar alınacağını ümit etmekteyiz.

#### A COMPARISON OF REVERSED PASSIVE HAEMAGGLUTINATION (RPHA) TECHNIQUE WITH THE COUNTERIMMUNOELECTROPHORESIS (CIEP) IN THE DETECTION OF HBsAg

Dr. Sevgi TÜRET                      İffet ALÂEDDİNOĞLU

Fahriye KAYA

#### SUMMARY

A variety of serological methods are available for detection the antigens and antibodies associated with HBV infection. Until recently, immunoelectronmicroscop (IEM) and Radioimmunoassay (RIA) techniques have been considered to be the most sensitive and reliable in the detection of Hepatitis B surface antigen (HBsAg). However, authorities in this field sug-

gest the reversed passive haemagglutination (RPHA) which is equally sensitive and more practicle.

In this study, several samples sent for the detection of HBsAg have been examined and the results obtained by the application of RPHA and CIEP techniques have been presented and compared.

#### KAYNAKLAR

- 1 — Hansson, B.G.: Evaluation of three reversed passive haemagglutination methods and two radioimmunosay tests to be used for the detection of hepatitis B surface antigen.  
*Acta. Path. Microb. Scand.* 84 1, 53, 1976.
- 2 — Gust, I.D., Lehmann, N.L.: The detection of hepatitis B surface antigen by radioimmunosay.  
*Pathology* 7 (4) 285, 1975.
- 3 — Prince, A.M., Hargrove, R.L., Szmuness, N., et al.: Immunological distinction between infectious and serum hepatitis.  
*N. Eng. J. Med.* 282: 987, 1971.
- 4 — Mızan, N. Kan bağışçolarımızda «Au» antijeni.  
*Mik. Bül.* 10, 339, 1976.
- 5 — Carvajal, C., Bella, J., Sincor, M.: Analysis and comparison of two methods to detect hepatitis B antigen.  
*A.J.C.P.* 65, 547, 1976.
- 6 — Advances in viral hepatitis.  
WHO Technical Report Series 503, 1977.
- 7 — Bals, MG., Hagiescu, L.: HBsAg detection by passive haemagglutination (Hepanosticon - Organon) Advantages and disadvantages in comparison with other methods.  
*Virology* 27, 99, 1976.

## HETEROFİL ANTİKORLARIN RPHA TEST SONUÇLARINA ETKİSİNİN ARASTIRILMASI

İffet ALAEDDİNOĞLU (\*) Dr. Sevgi TÜRET (\*\*)

Fahriye KAYA (\*\*\*)

Refik Saydam Mrk. Hıfz. Enst. Viroloji ve Virus Aşıları Lab. Grb.

### Ö Z E T

RPHA tekniği, HBsAg araştırmasında duyarlılığı yüksek, fakat spesifikliğı fazla olmayan bir metod olarak kabul edilmekte. enfeksiyöz mononükleoz gibi diğeri bazı enfeksiyonlarda da müsbet sonuç verebileceğı ileri sürülmektedir. Bu çalışmada, RESAMENS Viral Hepatitler Referens Merkezi Laboratuvarlarında uygulanan HBsAg testine paralel olarak yapılan heterofil antikor deneylerinin sonuçları verilmiş ve HBsAg pozitif ve negatif çeşitli numunelerde heterofil antikorların bulunuş sıklığı ve RPHA testinde alınan pozitif bulgularla ilişkisi olup olmadığı araştırılmıştır.

### GİRİŞ :

Her hepatit vakasının enfeksiyöz veya serum hepatiti olmayacağı, diğeri bir çok etkenlerin, bir hepatit tablosunu oluşturabileceğini bilmekteyiz. Çeşitli enfeksiyöz ve toksik etkenler, karaciğeri hücrelerinde yaptıkları harabiyet sonucu sarılığın oluşmasına neden oldukları gibi, Epstein Barr virus Cytomegalovirus, Herpes simplex ve Echo grubu viruslar gibi bir çok viral etkenlerle de sarılık meydana gelebilmektedir. Ayrıca, literatürler gözden geçirildiğinde, enfeksiyöz mononükleoz tanısın-

( \* ) Tıbbi Teknolog

( \*\* ) Lab. Grb. Şefi

( \*\*\*) Lab. Teknisyeni

(Dergiye verildiğı tarih : 2.6.1977)

da kullanılan Paul - Bunnell testine benzer bir testin, viral hepatit için de düşünülerek bu konuda araştırmalar yapıldığı görülmüştür. Örneğin; Havens ve arkadaşları, enfeksiyöz hepatitin erken döneminde, hastaların serumunda bulunan bir maddenin, bir kaç günlük civiv eritrositlerini aglütine ettiğini göstermişler ve daha sonraki bir çalışmalarında da bunun enfeksiyöz mononükleoz'daki heterofil antikorlardan farklı olduğunu saptamışlardır (1, 2). Hoyt ve Morrison da yaptıkları çalışmada akut hepatitli hastaların serumlarının, maymun eritrositlerini aglütine ettiğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca bir çok araştırmacı, C grubu insan eritrositlerini ve koyun kanını da kullanarak müsbet neticeler almışlardır (3).

Bilindiği gibi heterofil aglütininer, Paul ve Bunnell tarafından 1932 yılında tertip edilmiş olan bir test yardımı ile meydana çıkarılır ve antijen olarak yıkanmış koyun eritrositleri kullanılır. Muhtelif araştırmacılar, koyun kanından başka, O grubu insan eritrositleri, maymun eritrositleri, 1 - 2 günlük civiv ve son yıllarda da at eritrositleri kullanarak çalışmalarını yapmışlardır. Bu testin Davidsohn tarafından modifiye edilmiş şekli ise, absorpsiyon tekniği ile karakterizedir (4).

Enfeksiyöz mononükleozis'e tutulmuş hastaların çoğunun serumunda koyun eritrositlerini yüksek titrede aglütine eden heterofil antikorlar teşekkül eder. Bu aglütininer, kaynatılmış sığır eritrositleri tarafından absorbe edilmek ve kaynatılmış kobay böbrek hücreleri özeti tarafından absorbe edilmemekle veya pek az absorbe edilmekle karakterizedir.

Şurasını kaydetmelidir ki, bu heterofil antikorlar yalnız enfeksiyöz mononükleozda değil, evvelce tedavi maksadı ile beygir serumu yapılmış şahıslarda, bilhassa serum hastalığı geçirilenlerde de müsbet bulunduğu gibi, normal şahıs serumlarında da düşük titrelerde müsbet çıkmaktadır.

Türkiye'de Dr. Akyay 1950 de yaptığı çalışmada normal şahıs serumlarında heterofil antikor mevcudiyetini % 23.4 olarak saptamış ve geçerli titreyi 1/64 olarak kabul etmiş, bunun üzerinde bulunan titrelerdeki müsbetliğin enfeksiyöz mononükleozis düşündürmesi lâzım geldiğini ileri sürmüştür (5). Bu yapılan dilüsyona ve araştırmacıya göre az bir farkla değişmektedir. Örneğin, Havens'in 1/80 ve üzerindeki dilüsyonları anlamlı ka-

bul etmesine karşın, Evans 1/64 ve üzerindeki titrelerdeki pozitifliği dikkate almıştır.

İnsan serumu çeşitli koyun eritrositleri aglütinini ihtiva edebilir. Forsman antikorları ve enfeksiyöz mononükleozdaki heterofil antikorlar gibi heterofil antikor testinin ve absorpsiyon testlerinin uygulanması EB virus enfeksiyondan ileri gelen heterofil antikorları ortaya çıkaracaktır.

Enfeksiyöz mononükleoz vakalarında, karaciğerin de enfeksiyondan etkilenmesi oldukça sık görülür. Vakaların % 8 - 10 nunda klinik sarılığın meydana geldiği ve karaciğer fonksiyon testlerinin % 85 - 100 oranında anormallik gösterdiği Carter ve Penman tarafından 1971 de bildirilmiştir. Ruparelia ve Edwards 1978 da yaptıkları bir yayında, «RPHA testinde kullanılan gerek Hepanosticon ve gerekse Hepatestin, kontrol testleri, Paul Bunnell antikorlarından ileri gelen yalancı pozitifliği tam olarak ayırt edemez. Bu bakımdan şayet RPHA testiyle pozitif çıkanlar RIA veya diğer bir testle Hepatit Bs antijeninin mevcudiyeti bakımından teyid edilemiyorsa EB virus enfeksiyonu yönünden de incelenmesi uygundur» demişlerdir (6).

Bu aglütinasyonu oluşumunun, karaciğerin fizyolojik görevlerinden herhangi birisinin bozulması ile ilgili olup olmadığı hususundaki şüpheler ve bazı araştırmacıların, HBsAg aramasında kullanılan RPHA yönteminin heterofil antikorlar mevcudiyetinde de nonspesifik olarak pozitif sonuç verebileceğini belirtmeleri üzerine, bizde laboratuvarımızda RPHA ile HBsAg araması yanında, serum ve plasma numunelerinde, Paul-Bunnell testi ile heterofil antikorları arayarak, bunların bulunış sıklığı ve HBsAg pozitif bulgularla bir ilişkisi olup olmadığını inceledik.

#### **MATERYEL VE METOD :**

Numuneler 3 grupta incelendi.

I. GRUP : Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü Kan Transfüzyon Merkezinden HBsAg araması için gönderilen plazma pooler. Bunlarda :

- a) RPHA yöntemi ile HBsAg (+) bulunan pooler
- b) RPHA yöntemi ile HBsAg (—) bulunan pooler

II. GRUP : Akut hepatit şüphesi ile laboratuvarımıza gönderilen serumlar

III. GRUP : Normal şahıs serumlarıdır.

Bu plasma ve serum numuneleri 56°C de 30 dakika inaktive edildikten sonra deneye alındı. Bizim bu çalışmamızda 3 kere SF ile yıkanmış koyun eritrositlerinin % 2 lik süspansiyonu kullanıldı.

Deneye dahil edilen serumların dilüsyonları yapıldı ve bir tüp kontrol olarak bırakıldı. Serum dilüsyonları yapılmış tüplere ve kontrol tüpüne % 2 lik koyun eritrositleri süspansiyonundan ilâve edildi ve son dilüsyonları 1/7 den 1/112 ye kadar olan bu sulandırımalar, oda ısısında 2 saat bırakıldı. Bu sürenin sonunda hemaglutinasyon olup olmadığı ve kaç titreye kadar bu aglutinasyonun devam ettiği kaydedildi.

247 plasma pool ve serum numunesi incelendi. Bunlardan; 72 si normal şahıs serumu, 37 si hepatitli hasta serumu ve 138 ide kan bankasından gönderilen plasma poolerdi. Bu plasma poolerinin 100'ü RPHA yöntemi ile pozitif bulunanlar, 38 ide negatif bulunanlar arasından alınmıştır.

### BULGULAR VE TARTIŞMA :

Tablo I'de görüldüğü gibi, 72 normal şahıs serumundan sadece 3'ü RPHA yöntemi ile HBsAg pozitif bulundu ve bu üç numuneden de 1'inde 1/14 gibi düşük titrede heterofil antikor tespit edildi. RPHA ile HBsAg menfi bulunmuş geri kalan 69 serumun, 31'i heterofil antikor yönünden menfi, 33'ü 1/7 - 1/14 gibi düşük titrelerde, 4'ü 1/28 ve 1'i de 1/56 da müsbet bulundu.

Hepatitli hasta serumlarına gelince, bunların hepsi 37 adetli ve sadece 16'sı RPHA ile HBsAg pozitif bulunmuştu. Heterofil antikor yönünden 7'si menfi, 5'i 1/7 gibi çok düşük titrede müsbet geri kalanların sadece 3'ü 1/28 de ve 1'i de 1/112 de müsbet bulundu.

RPHA ile HBsAg menfi bulunan hepatitli hasta serumu sayısı 21 idi. Bunlarında heterofil antikor titreleri şöyleydi. 11'in-

de heterofil antikor bulunamadı ,10'unda da 1/28 den düşük tit-  
relerde idi.

RPHA ile HBsAg müsbet bulunan 100 adet plasma pool nu-  
munesinde, heterofil antikor yönünden 90'nı menfi, 8'i 1/28 in  
altında ve ikiside 1/56 da müsbetti.

HBsAg bakımından menfi bulunan poollerden sadece 38'i  
heterofil antikor yönünden deneye tabi tutuldu ve bunların 32'si  
menfi ,6'sı ise 1/28 titrenin altında pozitif bulundu.

Bu tablodan da görüldüğü gibi RPHA da HBsAg müsbet ve  
menfi bulunan numunelerin her ikisinde de heterofil antikor-  
lar bakımından belirli bir fark görülememiştir .

RPHA ile HBsAg müsbet bulunanlarda heterofil antikor  
müsbetliği yüzdesi % 17,6, HBsAg bakımından menfi bulunan  
numunelerde heterofil antikor mevcudiyetinin yüzdesi ise  
% 42,2 bulunmuştur.

RPHA için çeşitli firmaların hazırladığı kitler vardır, bun-  
lar insan O, koyun ve hindi eritrositleri kullanılarak hazırlan-  
mıştır. Bizim kullandığımız kit, hindi eritrositleriyle hazırlan-  
mış olduğundan, koyun eritrositlerine karşı teşekkül eden anti-  
korlardan etkilenmemesi gerekir. 1/28 ve daha büyük titrelerde  
müsbet bulduklarımıza, kaynatılmış kobay böbreği tozu ile ab-  
sorbsiyon testi uygulanarak EB vnrustan ileri gelen heterofil  
antikorlar tesbit edildi (Tablo II).

Normal şahıs serumlarından RPHA ile HBsAg menfi bulu-  
nan numuneden 4'ü 1/28 ve 1'ide 1/56 da müsbetti. 1/28 ve 1/56  
da müsbet bulunanlardan elimizde serumları kalan 4 numune-  
ye kobay böbreği absorbsiyon testi uygulandı. 1/56 da müsbet  
bulunan serumun kobay böbreği absorbsiyonundan sonra titre-  
si 1/7 ye düştü, bu da kobay böbreği ile absorbe olduğunu ve  
enfeksiyöz mononükleozla yani Epstein Barr virüsü ile ilgili olma-  
dığını, Forssman antikorlarından ileri geldiğini açıklar.

Paul-Bunnell ile 1/28 de müsbet bulunmuş olan diğer üç se-  
rum kısmi bir absorbsiyona uğradı, bunlardan ikisinin titresi  
absorbsiyondan sonra 1/28'in altına düştü ve biride menfilesti.



RPHA ile HBsAg yönünden müsbet bulunan 100 adet plasma pool numunesinde Paul Bunnell testi ile heterofil antikor yönünden 90'nı menfi 8'i 1/28 in altında ve 2 side 1/56 da müsbet bulunmuştu. Müsbet bulunanların hepsi 1:28 titrenin altındakilerde dahil kobay böbreği absorbsiyon testine tabi tutuldu ve hepsi absorbsiyondan sonra menfi netice verdi.

HBsAg menfi bulunan 38 pool numunesinin 32'si heterofil antikor yönünden menfi ve 6'sı ise 1/28 titrenin altında olduğundan absorbsiyon yapmaya lüzum kalmadı.

Hepatitli hasta serumlarında ise RPHA ile HBsAg pozitif bulunan 16 serumdan, 3'ünde 1/28, birinde 1/112 titre de heterofil antikor bulunmuştu. Bu müsbet bulunanlar ile kobay böbreği absorbsiyon testi yapıldığında 1/28 de müsbet bulunanlardan biri absorbsiyondan sonra menfi, diğerinde 1/28 den düşük titre de bulundu.

1/112 de müsbet bulunan ise kobay böbreği ile absorbe olmadı ve titresi 1/112 olarak kaldı. Kaynatılmış sığır eritrosit ekstresi ile kısmi bir absorbsiyona uğradı ve titresi 1/28 e düştü. Bu da bize EB virusla geçirilmiş veya geçirilmekte olan bir enfeksiyonu düşündürdü. Aynı zamanda bu vakada HBsAg de pozitif olduğundan bu pozitifliğin EB virusdan ileri gelen yalancı bir pozitiflik olup olmadığını anlayabilmek ve testin spesifikliğini kontrol edebilmek amacı ile hasta serumu, sığır eritrosit ekstresi ve kobay böbreği ekstresi ile absorbe edildikten sonra da RPHA testi tekrarlandı ve her ikisinde de yine pozitif bulundu.

Sığır eritrositleri, enfeksiyöz mononükleoz da teşekkül eden heterofil aglütininleri kısmen veya tamamen absorbe ettiğine ve absorbsiyondan sonrada RPHA testi pozitif çıktığına göre, bu bize enfeksiyöz mononükleozda teşekkül eden antikorların, RPHA da nonspesifik bir reaksiyona sebep olmadığını gösterir. Bir tek vakadan genelleme yapmak mümkün değildir, fakat elde ettiğimiz neticeler, bizi bu araştırmada heterofil antikorların, RPHA test sonuçlarına bir etkisi olmadığı sonucuna götürdü.

**TABLO : I -- RPHA yöntemi ile HBsAg (+) ve (--) çeşitli numunelerdeki heterofil antikor titreleri**

Numunenin Cinsi	Numune Adedi	RPHA ile HBsAg Bulguları	Heterofil Antikor Titreeri					
			--	1/7	1/14	1/28	1/56	1/112
Normal Şalış Serumu	72	+ 3	2	--	1	--	--	--
		-- 69	31	11	19	4	1 (*)	--
Hepatitli Hasta Serumu	37	+ 16	7	5	1	3	--	1 (*)
		-- 21	11	4	6	--	--	--
Plasma Pool'ler	138	+ 100	90	7	1	--	2 (*)	--
		-- 38	32	4	2	--	--	--

(\*) : Kobay böbreği ile absorbsiyon yapıldı

**TABLO : II -- Kobay böbreği özeti ile absorbsiyon yapılanlar**

Numunenin Cinsi	Numune Adedi	$\geq 1/28$ (+) Het. Antikor	Absorb-siyon yapılan	Absorbsiyon Sonrası		
				--	$< 1/28$	$\geq 1/28$
Normal Serumlar RPHA ile (+)	3	--	--	--	--	--
Normal Serumlar RPHA ile (--)	69	5	4	1	3	--
Hepatitli Hasta Serumu RPHA ile (+)	16	4	3	1	1	1
Hepatitli Hasta Serumu RPHA ile (--)	21	--	--	--	--	--
Plasma Pool RPHA ile (+)	100	2	1	1	--	--
Plasma Pool RPHA ile (--)	38	--	--	--	--	--

# AN INVESTIGATION OF THE EFFECT OF HETEROPHILIC ANTIBODIES IN RPHA TESTS

Iffet ALAEDDİNOĞLU      Dr. Sevgi TÜRET  
Fahriye KAYA

## SUMMARY

Although it has not much specificity, the technique of RPHA in the detection of HBsAg is considered to be highly sensitive. It is believed that, this technique also give rise to positive results in some other infections, such as infectious mononucleosis.

In this study, the results of the experiments which were performed, in parallel to the HBsAg test, according to the heterophil antibody technique have been presented and the analysis have been done on several HBsAg (+) and (-) samples based on the frequency of the presence of heterophilic antibodies and their relationship with the positive findings in RPHA test.

## KAYNAKLAR

- 1 — Havens, P.W.  
Hemagglutination in Hepatic Disease  
Archives of Internal Medicine Vol 103, Sept. 1960, 77 - 84
- 2 — Havens P.W.  
Hemagglutination in Viral Hepatitis.  
The New England Journal of Medicine, Dec. 18, 1958, 1202 - 1206.
- 3 — Birol, K.İ.  
Sarılıkların ayırıcı tanısında Heteroaglutinasyon testinin değeri üzerinde bir araştırma.  
Gülhane Askeri Tıp Akademisi Bülteni 1975 Vol. 17 Sayısı : 2
- 4 — Berke, Z.  
Tıbbi Viroloji Cilt : 2, 1974.
- 5 — Akyay, N.  
Normal serumlarda heterofil antikor testi deneyleri  
Türk Hij. ve Tecrübi Biyoloji Dergisi 1950 Cilt 10 Sayı 220
- 6 — Ruparella K.C., and Edwards J.M.B. Screening tests for hepatitis B antigen and antibody in two colleges of education and studies on the relationship between nonspecific positive antibody tests and EB virus infection  
J. Clin. Path., 1976, 29, 880 - 883

## İDRAR VE GAITADA HEPATİT - B. ANTİJENİ

Doç. Dr. Meliha ERTUĞRUL (\*)  
Hacettepe Ün. Tıp Fak.

### Ö Z E T

Hepatit ve sirozlu olan hastaların serum, idrar ve gaitasında ID ve KF teknikleri ile HBsAg arandı. Serumunda antijeni yüksek titrede taşıyan hastaların idrarında antijen tesbit edildi, fakat serumunda düşük titrede antijen taşıyanların idrarında antijen gösterilemedi.

4 siroz vakasında, kanlarında antijeni taşıdıkları halde gaitada gösterilemedi. Başka araştırmacıların yaptıkları çalışmalara dayanarak antijenin gaita ile atıldığı bilinmektedir. Viral hepatit - B enfeksiyonunun yayılmasında idrarın önemi bu çalışma ile de desteklenmiş oldu.

### GİRİŞ :

Hepatitli hastaların idrar ve gaitalarının bulaşıcı olduğu eskiden beri düşünülmekteydi. Virus izolasyonu yapılmadığından bu konu açıklık kazanmamıştır. Hepatit - B yüzey antijeninin (HBsAg) keşfiyle bu konuda araştırmalar hızla artmış bulunmaktadır. (1-3, 8-10)

Antijeni serumunda taşıyan şahısların idrar ve gaitasında HBsAg ni araştırılarak serum hepatitin bulaşmasında idrar ve gaitanın etkenliğini ve epidemiyoloji yönünden çok önemli olan bu konuyu incelemek amacı ile çalışma yapılmıştır.

---

(\*) Pediatri Öğretim Üyesi  
(Dergiye verildiği tarih : 31.8.1977)

## MATERYAL VE METOD :

Serumunda HB.Ag ni pozitif olan 7 hasta ve kontrol olarak serumunda negatif olan 2 hastanın idrarında antijen aranmıştı.

Test için idrar, Londra, Royal Free Hospital ile Welcome Research Laboratuvarlarının kullandığı metotla hazırlandı. (1)

400 cc idrar 18 - 20 saat dialize edildikten sonra 4000 devirde santrifüje edilip dipteki kaba parçacıklar atıldı. Süpernatant 40.000 devirlik ultrasantrifüjde 2 saat santrifüje edildi, dipte kalan çökelek 3 cc Veronal - buffer solusyonu (VBS) ile sulandırıldı.

Serumlarında HB. antijen pozitif olan 4 sirozlu hasta gaitasında antijen arandı.

Gaita, İsviçre, Zürih Üniversitesi hastanesinin kullandığı metotla hazırlandı. (2) 20 - 30 gr feçes 3 ml balanced Hank's solution ile suspansiyon yapılan 1000 devirde 15 dakika santrifüje edildi ve supernatant test için kullanıldı.

Gerçek serumlarda gerekse idrar ve gaitada HB.Ag ni Ouchterlony agar-jel immunodiffüzyon (ID) ve kompleman fiksasyon (KF) metodlarıyla aranmıştır.

## BULGULAR :

### İdrarda antijen aranan hastalar :

2 siroz, 3 kronik hepatit, 1 anikterik hepatit ve glomerulonefrit, 1 karaciğerin kistik hastalığı. Bu 7 hastanın serumlarında HB.Ag 3 vakada ID teknikle negatif, KF tekniği ile hepsinde pozitif bulunmuştu. Bu 7 hastanın hepsinin idrarında HB.Ag ID teknikle negatif, KF teknikle 5 inde pozitif, 2 sinde negatif bulunmuştu. Kontrol olarak alınan 2 hastanın birincisi 5 - 6 yıl önce sarılık geçirmiş ve çalışma yapıldığında hastanın sirozu vardı, 2. ci hasta Hepato-splenomegali, transaminazları yüksek ve sarılığı olmayan bir hasta idi daha sonra hasta portal hipertansiyon tanısı almıştı. Bu her iki hastanın hem kanlarında hem

İdrarlarında her iki metodla HB<sub>e</sub>Ag ni negatif bulunmuştu. Tablo I.

TABLE I — 9 Hastanın İdrar ve Kanlarında HB<sub>e</sub>Ag Dağılımı

Hasta	Serumda HB <sub>e</sub> Ag		İdrarla HB <sub>e</sub> Ag	
	I.D.	K.F.	I.D.	K.F.
G.Ç. 232634	Neg.	16	Neg.	+
İ.E. 176677	+	512	Neg.	+
B.Y. Hastane pres. Kronik hepatit	+	32	Neg.	+
F.K. 247964	+	32	Neg.	+
M.K. 296455	+	256	Neg.	+
E.D. 271257	Neg.	1	Neg.	Neg.
H.T. 266052	Neg.	2	Neg.	Neg.
M.S. 308155	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.
S.Z. 313808	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.

Gaitada, HB<sub>s</sub>Ag ni 4 sirozlu vakada çalışılmıştı. Bu vakaların 3 ünün serumlarında antijen her iki metodla pozitif bulunmuş, 4 ü hastanın serumunda antijen yalnız KF teknikle gösterilmişti. Bu 4 vakanın hiçbirinin gaitasında antijen gösterilemedi. Tablo II.

**TABLO II — 4 Sirozlu Hastanın Gaitasında HB<sub>s</sub>Ag Aranması**

Hasta	HB <sub>s</sub> Ag Serumda		Gaitada
	İ.D.	K.F.	
P.K. 247984	+	8	—
M.K. 290455	+	512	—
İ.Ö. 222270	+	64	—
A.S. 224756	—	4	—

### TARTIŞMA :

Bu çalışma ile, kanında yüksek titrede HB<sub>s</sub> Antijen bulunan hastaların idrarında antijen bulundu. Kanlarında düşük titreli antijen taşıyanların idrarlarında antijen tesbit edilemedi. Antijenin idrarda dilue olduğu düşünülebilir. Bu görüşü destekleyen bir çalışma da idrar negatif-basınçlı ultrafiltrasyon da konsantre edildiğinde hemen hemen serum seviyesine yakın idrar titrasyonu gösterilmiş konsantre edilmeyen idrarda çok düşük titrelerde antijen bulunmuştu. (3)

Çalışmada, ultrasantrifüjle idrar konsantre edilmişti. Buna rağmen kanda ID teknikle pozitiflik gösterilen vakaların idrarında aynı teknikle antijen bulunamadı ve KF teknik ile serumunda düşük titrede antijen taşıyan hastaların idrarında antijen gösterilemedi. Acaba, makroglobulin yapısında olan HB<sub>s</sub>Ag glomerulfiltrasyonu yeteri kadar geçememekte midir? Veya son görüşlere göre antijen-antikor immün kompleks yaparak bir kısmı glomerüllerde tutulmaktadır? Glomerül bazal membranda HB<sub>s</sub>Ag, IgG komplemanı C<sub>3</sub>(B<sub>1</sub>C) toplanması immunofloresan teknikle gösterilmiştir (4-6). Vakalardan biri glomerulonefrit tablosu ile hastaneye baş vurmuştu. Hastanın kardeşlerinin yakın tarihlerde hepatit geçirmiş oldukları göz önüne alınarak hastada HB<sub>s</sub>Ag arandı, pozitif bulundu. Sarılık yoktu, karaciğeri palpe edilmiyordu, karaciğer fonksiyon testleri bozuktu. Bu hastada glomerulonefrit tablosu Hepatit B<sub>s</sub> antijen-antikor kompleksinin bazal membranlarda toplanması sonucu ortaya çıkmış olabileceği düşünüldü, biopsi alınıp immunofloresan çalışma yapılamadığından bu görüş teyid edilmiş değildir.

Dört siroz vakasının gaitasında antijen negatif bulunmuştu, hatta serumunda yüksek titrede antijen bulunan 2 hastanın dahi gaitasında antijen gösterilemedi. Hasta sayısının az olması belki de bazı teknik hatalar nedeniyle gaitada antijeni gösterme olanağı sağlanamamıştır. Bazı araştırmacılar 15 hepatitli hastanın hastalığının başlangıcının 1. haftasından itibaren seri gaita örnekleri toplamış ve antijen bulamamışlardır (7). 11 hastalık bir seride antijen gaitada tesbit edilmiş ve bu hastalardan 3 ünde daha sonra antikor gösterilmiştir (2). Bu fekal enfeksiyona karşı immünite olarak değerlendirilmiştir; vakalarımızda gaitada antibody aranmadı.

Bazı görüşlere göre gaitada bulunan bazı enzimlerin ve bakterilerin viruslar üzerinde etkili oldukları ve bu nedenlerle HB<sub>s</sub>Ag nin gaitada tesbitinin zor olduğu belirtilmiştir (11).

Bu çalışmayla, HB<sub>s</sub>Ag nin idrarla atılmakta olduğu ve enfeksiyonun yayılmasında idrarın rolünün önemli olacağı görülmüştü. Gaitada HB<sub>s</sub>Ag nin gösterilmesi başarılı olmadı ise diğer araştırmacılar HB<sub>s</sub>Ag nini gaitada göstermediği başarmışlardır (2, 8-10).



Viral Hepatit-B epidemiolojisiinde idrar ve gaitanın önemli bir yer tuttuğunu, kötü hijyen şartlarının enfeksiyonun yayılmasında (oral-idrar yol) etkili olduğu bu çalışma ile de desteklenmiş oldu. Geri kalmış ülkelerde enfeksiyonun sık görülmesi bu nedenlerle olsa gerektir.

## HEPATİTİS-B SURFACE ANTİGEN IN URINE AND FECES

Dr. Meliha ERTUĞRUL

### SUMMARY

Hepatit B<sub>s</sub> Antigen has been investigated in serum, urine and feces of patients with hepatitis of cirrhosis by immuno diffusion (ID) and complement fixation (CF) techics.

Patients who had high titer of HB<sub>s</sub>Ag in the serum also had antigen present in their urine, but we could not demonstrate HB<sub>s</sub>Ag in urine of patients who had low serum antigen titer.

HB<sub>s</sub>Ag couldn't be found in feces of four cirrhotic patients who had HB<sub>s</sub>Ag in serum. Also HB<sub>s</sub>Ag was not found in the feces of patients who had high serum titer.

Study supports the view that urine plays an important role in contamination and spread of viral hepatitis B.

### KAYNAKLAR

- 1 — Apostolov, K., Bauer, D.S., Selway, J.W.T., Fox, D.A., Dudley, F.K., Sherlock, S.: Australia antigen in urine Lancet 1: 1274, 1971
- 2 — Grob, P.J., Jemelka, H., Faelka, H.: Faecal S.H. (Australia) antigen in acute hepatitis. Lancet 1: 206, 1971
- 3 — Blainey, J.D., Earle, A., Flewette, T.H., Williams, L.K.L.: Is the urine infective in serum hepatitis. Lancet, 1: 797, 1971

- 4 — Combes, B., Stastny, P., Shorey, J., Eigenbrodt, E.H., Barrera, A., Hull, Hull, A.R., Carter, N.W.: Glomerulo nephritis with deposition of Australia antigen - antibody complexes in glomerular basement membrane: *Lancet* 2: 234, 1971
- 5 — Myers, B.D., Griffel, B., Naveh, D., Jankeilowitz, T., Klajman, A., Membranoproliferative glomerulonephritis associated with persistent viral hepatitis: *Am. J. Clin. Pathol.*, 60: 222, 1973
- 6 — Ertuğrul, M., Saatçi, Ü.: Glomerulonephritis Associated with deposition of Hepatitis B surface antigen - antibody immune complexes in children: *The Turkish J. Pediatrics.* 16: 161, 1974
- 7 — Gust, I.D., Kaldor, S., Nastasi, M.: Absence of Au - antigen in faeces of patients with Au - positive sera. *Lancet* 1: 797, 1971
- 8 — Grob, P.J., Jemelka, H.J.: Fecal CH - antigen in acute hepatitis *Am. J. Dis. Child.* 123: 400, 1972
- 9 — Tripatzis, L.: Australia antigen in urine and feces: *Amer. J. Dis. Child* 123: 401, 1972
- 10 — Villarejes, V.M., Visona, K.A., Gutierrez, A., Rodriguez, A., Role of saliva, urine and feces in the transmission of type B Hepatitis: *New Eng. J. Med.* 291: 1375, 1974
- 11 — Valenkevich L.N. Enzymatic indices of the small intestine in patients with acute epidemic hepatitis, chronic hepatitis and liver cirrhosis *Tex Arkh* 45: 52, 1973

## ÇOCUK POPULASYONUNDA HEPATİT-B YÜZEY ANTİJENİ (HB<sub>s</sub>Ag) ÇALIŞMASI

Doç. Dr. Meliha ERTUĞRUL( \*) Prof. Dr. Münevver BERTAN (\*\*)  
Doç .Dr. Nevzat EREN (\*\*\*)

Hacettepe Ün. Tıp Fak.

### Ö Z E T

Farklı yaşama koşullarında olan çocuk populasyonunda HB<sub>s</sub>Ag prevalansı ID, KF ve RIA teknikleriyle arandı. Çocuk populasyonunda ID tekniikle % 4 RIA tekniikle % 5 tesbit edildi. Bu sonuçlarda bulunan değere yakın bulundu. Yine çocuklarda % 14,3, kadeler arasında % 17,8 oranında HB<sub>s</sub>Ag tesbit edildi.

Enfeksiyonun toplu kapalı yaşam ve aile içinde yayılmasının kolay olduğu prospektif olarak oral yolla bulaşımının fazla olduğu kanısına varıldı.

### GİRİŞ :

Hepatit-B yüzeyel antijen, serum hepatit-B virusunun veya diğer bir deyimle Dane partikülünün yüzeyel antijeni olduğu kesinlikle anlaşılmıştır (1). Yakın yıllara kadar virusun enjeksiyon veya kan nakli ile bulaştığı bilinmekteydi. Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarla hepatit-B virusunun yalnız parenteral yolla bulaşmayıp, oral yollarda bulaşmakta olduğu anlaşılmış bulunmaktadır (2).

( \* ) Pediatri Öğr. Üyesi.

( \*\* ) Toplum Hek. Öğr. Üyesi.

( \*\*\* ) Toplum Hek. Öğr. Üyesi.

(Dergiye verildiği tarih : 31.8.1977)

Populasyon arasında bazı kişilerde HB<sub>e</sub>Ag'nin bulunması epidemioloji yönünden önem taşınmaktadır. Gayemiz farklı yaşam şartlarında bulunan çocuk grupları arasında HB<sub>e</sub>Ag prevalansını araştırmak olmuştur.

#### MATERYEL VE METOD :

Çalışma iki ayrı zamanda yapılmıştır. Tablo I.

TABLO I — Çalışılan Çeşitli Gruplar

1971 - 1972 yıllarında	6 - 12 yaş arası çocuklar
25 ilkokul öğrencisi (Etimesgut)	
74 yatılı yuva çocukları (Kazan - Yeni Kayı öksüzler yurdu)	
28 çocuk, kardeşleri Hepatit geçirmiş	
1976 yılında	1 - 15 yaş arası çocuklar
40 kırsal bölge çocuğu (Çubuk köyleri)	

1971 - 1972 yıllarında Etimesgut ilkokulundan 25 öğrenci, Kazan, Yeni Kayı Öksüzler Yurdundan 74 çocuk. Bu çocuklar aynı binada birarada yaşanmakta olup, aynı yemekhanede yemek yiyor, müşterek odalarda yatıp kalkıyorlardı. Bu yuvada bir yıl içinde iki hepatit vakası görülmüştü, bu çocuklar çalışmaya alınmamıştı. Her iki grupta 6 - 12 yaş arasında çocuklardı.

14 Hepatit geçiren çocuğun 28 kardeşinde HB<sub>e</sub>Ag aranmıştır.

Serumların hepsinde HB<sub>e</sub>Ag araştırmak için Ouchterlony agarjel immünodiffüzyon (ID) ve kompleman fiksasyon (KF) metodları kullanılmıştır.

1976 yılında Çubuk köylerinden 40 kırsal bölge çocuğunda antijen, Radio-Immuno-Assay (RIA) Ausria II<sup>125</sup> (Abbott Laboratories) tekniği ile aranmıştır. Yaş grubu 1 - 15 arasında.

Çalışılan sağlıklı çocukların hepsinin fizik muayeneleri yapılmış, öyküleri alınmıştı. Sarılık geçirmedikleri, kan verilmediği öğrenilmiş ve karaciğer fonksiyon testleri bakılmıştı.

## BULGULAR :

Tablo II de görüldüğü gibi; 25 ilkokul öğrencisinden 1 inde ID tekniğı ile HB.Ag pozitif bulunmuştu % 4, KF tekniğı ile % 8. 74 yuva çocuğunda ID teknikle % 14.8, KF teknikle % 24.3 HB.Ag pozitifliği görülmüştür. Bu iki grup arasında X<sup>2</sup> metodu ile p sayısı 0.05 den büyük bulunmuştu.

TABLO II -- Çocuklarda HB.Ag Prevalansı

Gruplar	Kişi sayısı	I.D. Tekniğı		K.F. Tekniğı	
		Sayı	%	Sayı	%
İlkokul öğrencisi	25	1	4	2	8
Yatılı yuva çocukları	74	11	14,8	18	24,3

X<sup>2</sup> metodu p > 0.05 önemsiz.

14 Hepatit geçiren çocukların 8 inde HB.Ag pozitif bulunmuş (% 57), bunların 28 sağlıklı kardeşlerin 5 inde antijen pozitif (% 17.8) bulunmuştu. Tablo III.

TABLO III — 14 Akut Hepatit Geçiren Çocukların Kardeşlerinde HB. Antijeni

Hepatitli Hastalar	Sayı	Kardeşler		
		Pozitif	Negatif	Toplam
HBsAg Pozitif		4	16	
HBsAg Negatif	6	1	7	
Toplam	14	5	23	28

40 kırsal bölge çocuğunun 2 sinde (% 5) HB<sub>s</sub>Ag pozitif bulunmuştu. Tablo IV.

**TABLO IV -- Kırsal Bölge Çocuklarında HB<sub>s</sub> Antijeni (RIA tekniği ile)**

Sayı	HB <sub>s</sub> Ag Pozitif	%
40 çocuk	2	5

### TARTIŞMA :

Viral hepatit B enfeksiyonunun yalnız parenteral yolla değil oral yollarda bulaştığı düşünölmekteydi, ancak HB<sub>s</sub>Ag nin keşfiyle bu epidemiolojik görüş kesinlik kazandı ve aydınlanmış oldu (2). Bazı raporlarda enfeksiyonun çocuk yaşlarında % 90.1 oranında oral yolla bulaştığı bildirilmiştir (3). Akut hepatitin ilk üç haftasında hastaların % 76 sının tükürüğünde antijen gösterilmiş, taşıyıcıların % 86 sının tükürüğünde zaman zaman tesbit edildiği bildirilmiştir (4).

Hepatit virusunun idrar, gaita, burun akıntısı, gözyaşı, anne sütü ve vaginal akıntı ile de yayıldığı, birçok araştırmacılar tarafından bu vücut sekresyonlarında HB<sub>s</sub>Ag ninin gösterilmesiyle kanıtlanmıştır (4 - 8).

Çalışmamızda sağlıklı fakat yaşam şartları farklı olan çocuk gruplarında HB<sub>s</sub>Ag prevelansı araştırılmıştır. Bilindiği gibi prevelans taşıyıcılığın işaretlerinden, birisi olarak kabul edilmiştir.

Okula sabah gelip öğlende evlerine dönen 25 ilkokul öğrencisinde ID tekniği ile % 4 pozitiflik daha önce adultlarda yapılmış olan çalışmalardaki değere (% 3.2) uygun bulunmuştur (9, 10, 12). Daha hassas olan KF tekniği ile % 8 olarak saptanmıştır. Yuva çocuklarında ise her iki metodla farklı sayılar bulunmuştur. ID % 14.8, KF % 24.3. Bu iki grup arasında istatistiki karşılaştırmada gruplar arasında önemli farklılık bulunmamıştır. (p > 0.05). Buna rağmen ilkokul grubuna nazaran göze gö-

rünel yüksek sayılar bulunmuştur. Bu yüksek pozitifliği sağlayan çocukların, belki o yıl içinde okukia hepatit geçiren ve antijeni hâlâ pozitif olan çocuklar tarafından enfekte edilmiş oldukları düşünülebilir.

Nitekim, çocuklardan 2 si sağlıklı oldukları halde karaciğerleri 1 - 2 cm palpe edilmişti, bunlarda antijen pozitif olup, serolojik olarak karaciğer fonksiyon testleri normal seviyelerde bulunmuştu. Antijeni pozitif olan başka 2 çocukta klinik hiçbir semptom olmadığı halde Transaminazları yüksek seviyede idi. Bu çocukların anikterik hepatit olabilecekleri düşünülmüştü. Bu yuvadaki araştırma enfeksiyonun yayılmasının toplu yaşam halinde olan çocuklar arasında kolay olduğu izlenimini vermiş olmaktadır.

Aile içinde bulaşma riskini göz önüne alarak 14 Hepatit geçiren çocuğun kardeşlerinde HB Ag ni arandı, 5 inde pozitif bulunmuştu, 28 kardeşten 3 tanesinin 3 - 6 ay önce hepatit geçirmiş olduğu öğrenilmişti. Bu çocukların 2 si kardeş olup enfeksiyonu ilk geçirende antijen negatif, diğerinde ve 3 üncü çocukta antijen pozitif bulunmuştu. Bu üç çocuk klinik ve laboratuvar olarak tamamen normal bulunmuşlardı. İki kardeşin hasta kardeşlerinde de antijen pozitif idi. Muhtemelen bu 3 kardeş birbirlerini enfekte etmişlerdi.

Hepatit geçiren 3 üncü çocuk antijeni hâlâ taşımakta olmasına karşın, hasta kardeşinde antijen negatif bulunmuştu, Belki, hasta olan kardeşte antijen, mevcut metodlarımızla gösterilememişti.

Antijen pozitif olan diğer 3 çocuktan 2 si yine kardeşti, bunların 3 ünde de hepatit hikayesi yoktu ve sağlıklı idiler. Hasta kardeşlerinde de antijen pozitif bulunmuştu. Hasta olan çocukların, antijeni taşıyan kardeşler tarafından enfekte edilmiş oldukları düşünülmektedir.

Literatürde aile içinde bulaşma riskinin yüksek olduğuna değinen raporlar bildirilmiştir (11). Kardeşler arasında bulaşmada; aynı kablardan yemek yemek, aynı bardaktan su içmek, aynı yatakta yatınak gibi nedenler etken olabilir. Gerek aile içinde gerekse yatılı yuva çocukları arasında HB<sub>s</sub>Ag nin fazla bulunması enfeksiyonun oral yolla bulaştığını, özellikle tükürüğün en önemli faktör olacağı kanısını vermiş bulunmaktadır.

1976 yılında 40 çocukta çok hassas olan RIA tekniği ile HB<sub>e</sub>Ag pozitiflik oranı % 5, 25 ilkokul öğrencisinde en az duyarlı olan ID tekniği ile % 4 bulunmuştu. Bu değerler birbirine çok yakın değerlerdir. Çok hassas olan RIA tekniğiyle antijen prevalansının daha yüksek bulunacağı düşünülmüştü. Bu sonuçlara dayanarak enfeksiyonun, dağınık yaşayan çocuklar arasında yayılmasının yavaş olduğu şeklinde yorumlanabilir. Sayıların az olması nedeniyle kesin birşey söylemek güçtür.

Bu çalışma, çocuk popülasyonunda HB<sub>e</sub>Ag prevalansının adultlardakine uymakta olduğunu, fakat enfeksiyonun kapalı toplu yaşam ve aile içinde yayılmasının kolay olduğu işaret etmiş olmaktadır. Prospektif olarak, oral yolla bulaşmanın fazla olduğu kanısını vermiş olmaktadır. Enfeksiyonun epidemiolojisi yönünden kalabalık ve kapalı yaşam şartlarının önemli olduğu ve prevalans üzerinde etkin olacağı bu çalışma ile de kanıtlanmıştır.

## HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN PREVELANCE IN CHILDREN

Doç. Dr. Meliha ERTUGRUL, Prof. Dr. Münevver BERTAN,  
Doç. Dr. Nevzat EREN

### SUMMARY

Hepatitis B, antigen prevalence in children has been investigated in the different areas and situations by immunodiffusion (ID), complement fixation (CF), and Radio-Immuno-Assay RIA technics.

The prevalence has been found to be 4 % by (ID) and 5 % by (RIA) techniques in children. The prevalence of HB<sub>e</sub>Ag in children is about the same as the prevalence in adults which is 3.2 % (9).

Prevalence of HB<sub>e</sub>Ag was higher in siblings of whom one had hepatitis (17.8 %).

These results seem to indicate that HB<sub>e</sub>Ag is transmitted easier in crowded and closed conditions for example in the orphanage. Transmission also seems to be easier between family members as a result of close contact.



## K A Y N A K L A R

- 1 -- Dane, D.S., Cameron, C.H., Briggs, M.: Virus-like particles in serum of patients with Australia Antigen Associated Hepatitis. *Lancet* 1: 695, 1970
- 2 -- Krugman, S., Giles, J.P.: Viral Hepatitis: New Light on an old disease. *JAMA*, 212: 1019, 1970
- 3 -- Kaszo, L., Makai, M., Palencsar, A., Szekley, P., Marer, E.S.: Parenteral versus non-parenteral transmission of HBsAg. *Lancet* 1: 675, 1974
- 4 -- Villarejos, V.M., Visona, K.A., Gutierrez, A., Rodriguez, A.: Role of saliva, urine and feces in the transmission of type-B Hepatitis. *New Eng. J. Med.* 291: 1375, 1974
- 5 -- Wareh, R., Borchert, P., Wright, A. et al: Hepatitis B antigen in saliva and mouth washings. *Lancet* 2: 726, 1972
- 6 -- Vittal, S.B., Dourdourekas, D., Steigmann F.: Hepatitis B antigen in saliva, urine and tears. *Am. J. Gastroenterol* 61: 133, 1974
- 7 -- Boxall E.H.: Breast - feeding and Hepatitis B. *Lancet* 2: 970, 1975
- 8 -- Heathcote, J., Cameron, C.H., Dane, D.S.: Hepatitis B antigen in saliva and semen. *Lancet* 1: 71, 1974
- 9 -- Ertugrul, M., Say, B.: Australia Antigen in Turkey. *Lancet*, 1: 1302, 1971
- 10 -- Paykoç, Z.: Australia Antigeni ve hepatitler. *Milli Türk Tıp Kongresi (tebliğ)*, 3-7 Ekim, 1972
- 11 -- Steinberg, S.C., Alter, H.J., Leventhal, B.G.  
The risk of Hepatitis Transmission to family contacts of leukemia patients. *J. pediatr* 87: 753, 1975
- 12 -- Ertugrul, M., Say, B.: Hacettepe Hastanesinde Avustralya antijeni çalışmaları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 14: 58, 1971

# KUDUZ ISIRIKLILARIN AŞIYLA TEDAVİSİNDE AZ SAYIDA ENJEKSİYONLA YETERLİ BAĞIŞIKLIĞIN SAĞLANMASI

Doç. Dr. Azmi ARI (\*)

Hacettepe Ü. Tıp Fak.

## Ö Z E T

Bilindiği gibi kuduz, bütün dünyada yaygın bir hastalıktır. Pek çok virus hastalıklarında olduğu gibi tedavisi bilinmemiştir. Ancak insan kuduzunda, ısırıklının aşısıyla tedavisi Pasteur tarafından gerçekleştirilmiş ve uygulanmaya devam edilmektedir. Yurdumuzda insan kuduzunun % 99 dan çoğuna kuduz köpekler neden olmaktadır. Sokak köpeği sorunu bilimsel yönden yaklaşım ve çözüm getirilememiştir. Bu nedenle Türkiye'de kuduz, insanlar arasında yaygın ve endemik bir biçimde süregelmektedir. Yılda ortalama 41 - 50 bin kişi şüpheli ısırıkla aşı tedavisine alınırken 40 - 60 kişi kuduzla ölmektedir. Bu rakamlar, dünyada en yüksek sayılar arasındadır. Konvansiyonel aşı tedavisi, beyin doku veya ördök embriyo aşlarıyla 14 gün sürekl ve sonra aralıklı 2 - 3 destek dozla, 16 - 17 enjeksiyondan oluşuyor. Kaynaklar gözden geçirildiğinde, beyin doku aşısıyla beşer gün aralıla, 4 aşı enjeksiyonunun yeterli bağışıklık sağlanmasına değinen yayımlar görülmüştür (3). Öbüründen, yeni ve geliştirilmekte olan "yogun insan doku kültür kuduz asdarıyla" (HDCV) 3 - 5 enjeksiyonla yeterli bağışıklık sağladığı deney hayvanları ve insanlarda gösterilmiştir (9 - 12). Deneylerimizde, yurdumuzda üretilen beyin doku, Semple aşısıyla, beşer gün aralıla dört enjeksiyon ve arkasından oyar gün aralıla iki enjeksiyon aşı şemasının ısırıklıların tedavisinde yeterli bir bağışıklık verdiği gösterilmeye çalışılmıştır. Yazıda bu konunun önemi ve gereği literatür bilgilerin aydınlatılarda tartışılmıştır.

## GİRİŞ :

1958'lerde Refik Saydam Enst. de (RESAMENS) Kuduz aşı üretim laboratuvarlarının sorumluluğunu yüklendikten bu ya-

(\*) Toplum Hek. Öğretim Üyesi ve RESAMENS Md.  
(Dergiye verildiği tarih : 31.8.1977)

na; kuduz hastalığı, aşıyla tedavi koruyucu aşılama, aşı üretimi ve aşı potansı gibi konuların her birindeki bilimsel çalışmalar ve gelişmeler günü gününe izlenmiştir. Bu arada Dünya Sağlık Örgütünü (DSÖ) konuya özel bir önem verdiği görüldüğünden, DSÖ'nün kuduzla ilgili bütün yayınları (6, 8) taranmış ve izlenen gelişmeler, yurdumuz koşullarında uygulamalı araştırmalarla deneyerek pratiğe sokulmaya çalışılmıştır. Aşı üretiminde tohum virus sisteminin geliştirilmesi, ısırıklıya ısırığın ağırlığına göre 14, 20, 24 günlük ve çoğalan (iki, dört ve altı ml) miktarda aşı verilmesini içeren şemalar yerine 14 günde 4 ml ve ağır ısırıklıya, serum + 20 günlük şemanın uygulanması, aşı potansinin, değişik Habel testiyle yoklanması, evvelce bir seri kuduz aşısı olup tekrar şüpheli bir ısırığa uğrayanlara, bir hafta-on gün arayla sadece iki kuduz aşısı enjeksiyonunun yeterli bulunarak uygulamaya sokulması, son olarak, meslekleri gereği kuduz riski altında olanların kuduz aşısıyla korunması bunlar arasında sayılabilir (1-5, 7). Son 3-4 yıl içerisinde yine aynı laboratuvarında, aşı potansini artırıcı ve enjeksiyonlarda 4 ml aşı yerine 2 ml'sini yeterli bulunduğuna ait çalışmalar gerçekleştirilmiş bulunmaktadır (13-14).

Günümüzde kuduz bir kaç ülke dışında bütün dünyada üzerinde önemle durulan bir sağlık sorunu olmakta süregelenmektedir. DSÖ'nü, konuyla ilgili diğer uluslararası örgütlerle işbirliği halinde, Dünya ülkelerinden sağlanan raporları değerlendirmekte, yayınlamakta ve aynı zamanda değişik ülkelerde kuduzla karşı alınan önlemlerden elde edilen sonuçları karşılaştırarak bu konuda en yararlı olabilecek yöntemi araştırmaktadır. Son yıllarda Amerika B. D.'de zoonozlar merkezinin düzenlediği bölgesel bir kuduz tarama sisteminin, tüm ülkelerde uygulanması yararlı görülmüş ve önerilmiştir (13).

Kuduz virusunun in-vitro replikasyonunun dinamiği hakkındaki bilgiler; hücre kültüründe virusun üremesi için en uygun koşullar, virus ile konakçı hücre arasındaki karşılıklı etkiler ve eriyebilen kompleman bağlayıcı virus antijenlerinin özellikleri üzerindeki çalışmalarla, ileri derecede artmış ve çoğalmıştır. Yoğun ve inaktive yeni kuduz aşılarının, kanda dolaşan interferonu oluşturduğu ve sokak virusuna karşı korunmanın interferon oluşumunun uyarımı ile ilişkili olabileceği deney hay-

vanlarında gösterilmiştir. Bu durum, interferon uyarıcı bir madde ile birlikte yapılacak bağışıklamanın karma etkisinin daha yararlı olacağı izlenimini vermiş ve bu yöndeki araştırmaların yoğunlaşarak sürdürülmesini uyarmıştır.

Yakın zamana kadar, kuduz aşısı üretimi için, kuduz virusu kaynağı olarak koyun, keçi ya da tavşan gibi hayvanların enfekte beyin dokusu kullanılmaktaydı. Günümüzde en çok kullanılan beyin dokusu aşısı sırayla : a) Virusun fenolle 37°C'da enkübe edilerek tümüyle inaktive edildiği Semple tipi aşısı; b) Bebe hayvanlarından hazırlanan ve U.V. veya Beta-Propiyolakton ile inaktive edilen aşılardır; c) Fenolle 22°C'da enkübe edilerek kısmen inaktive edilen ve enfekte virus içeren Fermi tipi aşısı. Beyin dokusu aşılarında bulunan nöroparalitik faktörlerden sakınmak üzere ördek embriyonunda üretilmiş ve Beta-Propiyolaktonla inaktive edilmiş aşılarda geliştirilmiştir. Bu aşılarda Amerika B. D.'de, İsrail'de yaygın şekilde kullanılmaktadır. İnsan diploid hücre kültürlerinde hazırlanan aşılarda aynı nedenle beyin dokusu aşılarda üstünlüğü kabul edilmektedir (13).

Kuduz hastalığı yurdumuzda yaygınlığını sürdürmektedir. Doğada yaban hayvanları arasında, başta kurt, tilki ve çakal olmak üzere bütün sıcak kanlı hayvanlarda kuduz endemik olarak bulunmakta ve bu hayvanlardan köy köpeklerine ve davalarına bulaşmaktadır. İnsanın kuduz hastalığı büyük çoğunlukla, kuduz köpeğin ısırmasıyla oluşuyor. Yurdumuzda sokak köpeği durumu, bütün sorunlarıyla beraber varlığını küçük büyük her çeşit yerleşim yerlerinde sürdürmektedir. Bütün çabalara karşın, bu soruna etkin bir çare bulunamamıştır. Burada halkın köpeğe tutkusu ve onu korumak istemesi yanısıra belediyelerin sorunu bilimsel açıdan ele almaya yönelemeyişleri, başlıca nedenler olarak sıralanabilir.

Bu gerçeklerin ve verilerin ışığı altında, kuduz enfeksiyonu yurdumuzda önemli ve güncel sorun olmağa devam edecek, etkinliğini sürdürecektir. Sağlık örgütümüz, bir ölçüde eli kolu bağlı olarak şüpheli ısırıklının aşısıyla tedavisini, en geçerli biçimde yapmak durumunda ve zorundadır. Kuduz şüpheli ısırığa uğrayan kişi önce kendisi ya da yakın çevresi :

1. Yara tedavisi yapacak; yarayı bol, temiz ve sabunlu suyla yıkayacak ve tentürdiyot sürecektir.

2. Sorumlu hekime (Ocak tabibi, Hükümet tabibi) baş vuracak,
3. Hekim tarafından gereken ikincil yara tedavisi yapılacak, ve gerekiyorsa kuduz aşısı endikasyonu konacak,
4. Aşısı tedavi endikasyonu konanlara, aşısı tedavisi kesintisiz sürdürülecek.

Kuduz ısırıklı da aşısı tedavisi, bilindiği gibi Pasteur tarafından 1884 Jerde pratiğe getirilmiştir. Aslında olay, kuduz klinik tablosunun oluşmasından önce, hastalığın uzun süren kuluçka evresi içerisinde kişiyi aktif bağışık kılmayı amaçlar. Burada bir hiperimmünizasyon söz konusudur; kısa sürede, yüksek ölçüde bağışıklama. Günümüze kadar bu hiperimmünizasyon, kişinin potent, etkin bir aşısı ile (beyin dokusu ya da ördek embryo dokusu) 14 gün süreyle her gün aşılması ve son enjeksiyondan itibaren onuncu ve yirincinci günlerde birer destek dozla oluşan bağışıklığın pekiştirilmesi biçiminde sürdürülmektedir (4).

Yurdumuzda her yıl ortalama 40 - 50 bin şüpheli ısırıklı kişi kuduz aşısı tedavisine alınmaktadır (5 - 13). Bu rakam ülkelete göre dünyadaki en yüksek rakamlardan biridir. Bir ölçüde sokak köpeklerinin çokluğu ile, sebepsiz ısırıkların fazlalığı yanı sıra, hekimin sorumluluktan kaçarak her baş vurana koyduğu kuduz aşısı endikasyonları bu kadar çok kişinin aşılmasına alınmasının başlıca nedenleridir.

Kuduz aşısı tedavisinde, enjeksiyon sayısını azaltmaya yönelik çalışmalara literatürde sık sık rastlanır; ancak oluşacak hastalığın tedavi ve iyileştirilmesi günümüz biliminin sağladığı her türlü olanaklara karşın, hâlâ çok ölçülü oluşu nedeniyle bu yöndeki bulguları uygulamaya koyacakları uzun uzun düşünmektedir. Bu yöndeki bulguları pekiştirecek yeni çalışmalara gereksinme duyulmaktadır. Diğer taraftan, aşısı tedavisinin kesin olarak gerekmediği ve ısırık hayvanın kayıp olduğu bazı ısırık olgularında kişiyi ve hekimi bir ölçüde tatmin edecek ve kişiye az zararlı olacak bir aşısı şeması her zaman aranır. Ditohfield, «Rodes - Van Rooyen'in Textbook of Virology» kitabının 1970 baskısında (3) beşer gün arayla yapılacak dört enjeksiyonla, klasik 14 gün süreyle aşısı verilmesiyle sağlanan antikor

düzeyinde bir koruma sağlandığını öne sürmüştür. Bir taraftan bu öneriden esinlenerek ve diğer taraftan DSÖ'nün, klasik aşı tedavisine aşılamanın sonuncu gününden itibaren, onuncu ve yirminci günlerinde birerden iki destek (pekiştirme) aşı enjeksiyonu önerisi göz önünde bulundurularak, daha az sayıda kuduz aşı enjeksiyonu ile yeterli bir tedavi yapılabilmenin yurdumuz koşullarında aranmasının uygun olacağı kanısına varılmıştır.

Bu arada, insan diploid hücrelerinde üretilen ve virus konsantrasyonu yüksek aşılarda, son yıllarda yapılan çalışmalarda enjeksiyon sayısını beşe, dörde indirmeler deney hayvanlarında başarıyla denendiği gibi insanlarda uygulanarak yapılan serolojik çalışmalarda olumlu sonuçlar alınmıştır (9, 11, 12).

Araştırmamız bu bilgi ve bulgulara dayanmaktadır.

## **MATERYEL VE METOD :**

Araştırmada :

1. Normal kişilerin, daha doğrusu kendisine evvelce kuduz aşı antijeni verilmemiş kişilerin serumları,
2. Normal kuduz aşı kursu uygulanan kişilerin serumları ve
3. Kısa aşı şeması uygulanan kişilerin serumlarının incelenmesi, ele alınmıştır.

Deneylerde Kullanılan Materyel :

Simple Kuduz Aşısı : % 10 koyun beyin emülsiyonunun, % 0,6 fenolle 37°C de 24 saat ve oda ısısında 48 saat süreyle inaktive edilmesi ve sonra 1 : 1 hesabıyla tamponlu tuzlu suyla sulandırılmasıyla elde edilir. Aşının 100 ml'sinde 5 gr beyin dokusu, % 0,3 fenol ve % 0,01 mertiyolat bulunur. Aşının potens, sterilite ve zararsızlık kontrolleri yapılmıştır. Habel testi ile yoklanan aşı potensi, DSÖ'ünce önerilen 10<sup>4</sup>'ün çok üstündedir. Aşı karanlıkta ve soğukta, (4 - 8)°C'de saklanır. 6 ay süre potensini korur ve kullanılır.

Bağışıklanmış İnsan Serumları :

1. Kuduz aşı endikasyonu konmuş ve elbise üzerinden hafif ısırlıklı, 10 - 40 yaşlarında kişiler bu deneme için seçilmişlerdir. Bunlara, beşer gün arayla dört ve onar gün ara ile iki kez, toplam 6 defa ve her seferinde 4 ml kuduz aşı enjeksiyonu yapılmıştır. Son aşı enjeksiyonundan 10 gün sonra aşılananlardan kan alınmış ve steril koşullarda serumlar ayrılarak küçük tüplere konmuş ve deney zamanına kadar — 20°C dipfrizlerde saklanmıştır.
2. Kontrol olarak klasik aşı uygulanan kişilerin aynı yöntemle alınıp saklanan serumları ile aşıdan önce alınmış normal serumları deneylerde kullanılmıştır.

Denemeye başlandığından bu yana, bu tertip aşı 613 kişiye uygulanmış ve bunlardan 89 dan alınan kan serumu, deneme için dipfrize konmuştur. Kontrol olarak 13 serum klasik tedavi görenlerden ve 8 serum aşıya başlanmadan önce alınarak normal insan serumu olarak deneylere katılmıştır. (Hatırlanacağı gibi insan kuduzunda hastaliksız enfeksiyon geçirme söz konusu değildir.)

Fareler : RESAMENS Serum Çiftliğinde üretilen 4 - 5 haftalık, ortalama 15 gr ağırlığında ve her kafeste aynı cins beyaz İsviçre fareleri,

Virüs : Paris, Pasteur Enstitüsünden 1932 yıllarında getirilen ve tavşan beyin pasajları ile canlılığı sürdürülen ve 1960 dan buyana liyofilize olarak 1201 pasaj düzeyinde saklanan, özellikleri belli kuduz sabit aşı virusu.

#### Sulandırma Sıvıları :

Serum için : Steril tamponlu tuzlu su (TT Su)

Virus için : % 2 inaktive normal at serumu içeren steril damıtık su,

Farelerde Nötralizasyon Testi : Deneme aşı şeması uygulananların serumu, standart aşı şeması ile aşılananların serumu, ve normal insan serumlarında antikor varlığı ve düzeyini saptamak üzere, bu serumların 1/20 sulandırımları, virusun 50 LD<sub>50</sub> (ölüm dozu) na karşı farelerde nötralizasyona tabi tutuldu.

Bu testin yapılmasında DSÖ tarafından önerilen nötralizasyon tekniğine uyulmuştur (6).

Ayrıca klasik tedavi ve deneme tedavisine alınan insan serumlarındaki antikor düzeyini kantitatif olarak saptamak amacıyla, bu iki gruba ait serumların eşit hacimleri kendi aralarında toplanarak harman (pool) haline getirildi ve unitesi bilinen uluslararası referans serum (86,6 IU/ml) ile paralel olarak nötralizasyon testine tabi tutuldu. Böylece her grubun içerdiği Unite/ml değerleri saptandı.

### **BULGULAR :**

Deneme kuduz aşı şeması, yani 5 gün arayla 4 ve 10 gün arayla 2 kez aşı tedavisine alınan 613 kişiden hiç birinde, takip edilen süre içerisinde klasik tedavi uygulananlardan farklı bir yan etki gözlenmemiş olup bunlar arasında kudurma olayı olmamıştır. Bu şema uygulananlar belirtilen günlerinde aşı tedavisine, ara vermeksizin sürekli olarak gelmişlerdir. Her beş aşı- lıdan birinden kan alma planlanmışsada 89 kişiden kan alınabilmiştir.

Tablo — 1'de izlendiği gibi bu kişilerin kanlarında, kalitatif olarak klasik tedavi uygulanan 13 kontrol kişiden farksız olarak nötralizan antikorlar saptanmıştır. Tabloya sembolik olarak katılan bir normal insan serumunda kuduz antikorları bulunmamıştır. Aslında kuduz enfeksiyonu ve hastalığı birlikte olduğundan, bu bulgu klasik bilgiyi doğrulayıcı yöndedir. Nitekim laboratuvarımızda daha önce yapılan çalışmalarda (1, 2, 5, 14) benzer sonuç alınmıştır.



**TABLO 1** --- Deneysel kuduz aşısı şeması ile klasik şema uygulamalarının serumlarında antikor arama, nötralizasyon test sonuçları

Results of N. T. test in the serum of experimented and customary schedules of Rabies vaccinated

Serum kaynağı Source of Sera	İncelenen serum No. of sera Tested	Fareleri % 50 LD <sub>50</sub> de	
		Koruyucu Protective	Korunmayan Non protective
1) Beş gün arayla 4 ve on gün arayla 2 defa aşılandı, Four doses of 5 days interval and two doses of 10 days	89	89	—
2) Dört gün, günde 4 ml aşılandı, Customary schedule of 14, daily doses	13	13	—
3) Kontrol normal insan normal human	1	—	1

**TABLO 2 — Deneme kuduz aşı şeması ve klasik tedavi uygulananların serum harmanlarında koruyucu antikor, Uluslararası ünite (IU/ml) durumu**  
**International protective unit contains of antibodies (IU/ml) in pooled sera of two different schedules**

İncelenen serumlar Sera tested	Harmana katılan serum adedi No. of sera pooled	IU / ml
1) 5 gün arayla 4 ve 10 gün arayla 2 aşı şeması uygulananlardan From person of vaccinated, 4 doses of days and 2 doses of 10 days intervals	8	4,8
2) 14 gün, günde 4 ml aşılarından, From persons of vacc. 14, 4 ml daily doses	22	5
3) International referans	1	4,3

Tablo --- 2'de deneme aşularla, klasik aşı uygulananların serumlarında antikorların kantitatif olarak bir yandan klasik aşı tedavisi görenler öte yandan Uluslararası referens serumla karşılaştırmalı olarak nötralizan antikor durumu araştırılmıştır. Bu deneyde sırayla, deneme tedavisi görenlerde 4.8 IU/ml, klasik tedavi görenlerde 5 IU/ml ve Uluslararası referens serumla 4.3 IU/ml bulunmuştur.

## TARTIŞMA VE SONUÇ :

Uygulamada kullanılan kuduz aşısı Refik Saydam Enstitüsünde (RESAMENS) üretilen koyun beyin, Semple aşısı olup potens yönünden, başarılı bir düzeyde üretilmekte ve bu üstün potensi sürekli olarak korunmaktadır (14). Bu aşının günlük dozu, son çalışmaların ışığı altında 4 ml'den 2 ml'ye indirilmek üzere bulunmaktadır.

Kuduz şüpheli ısırıklı ve kuduz enfeksiyonunu almış bulunan kişileri bu hastalığa yakalanmaktan korumak ve kurtarmak ancak ve yalnız kuduz aşı tedavisiyle olmaktadır. Literatürde kuduz hasta kişiyi herçeşit tıbbi bakımla, (intensive care) haftalar ve hatta aylarca yaşatmak ve hatta iyileştirmek (bir kaç kişi) olasılığı sağlanmakla beraber (5), bu yöntem pratikte geçerli ve tutarlı sayılamaz. Bu nedenle aşı tedavisi yerini korumakta ve etkinliğini sürdürmektedir.

Tedavinin, ağır ısırıklılarda kuduz serumu ya da insan immun globulini ve arkasından 20 gün kuduz aşısı ile, iki ya da üç rapelle sürdürülmesi yanısıra diğer ısırıklılara 14 gün, günlük aşılama biçiminde sürdürülmesi DSÖ'ce yaygınlaştırılmağa çalışılmaktadır. Bu uzun tedavi, ülkemizde her yıl 40 - 50 bin kişiye uygulanagelmektedir.

Sinir doku aşularının, allerjik yan etkileri bilinmekte, bunların azaltılması için çeşitli çalışmalar sürdürülegelmektedir. Ördek embriyo aşısı, bebe hayvan beyinlerinde aşı üretimi araştırılmış ve bulunmuştur. Son olarak kuduz aşısının hücre kültürlerinde üretilme çalışmaları bu amaçla yapılagelmektedir. Hücre kültüründe kuduz aşı üretimi ve virus sayısı yönünden yoğun, bir aşının yapılması gerçekleştirilmiştir. Son yıllarda bir çok ülkede bu aşıyla ve az sayıda enjeksiyonla, deney hayvan-

larından sonra insanlarda da denemelere geçilmiştir (8, 11,12). Bu çalışmalarda insan diploid hücre kuduz aşısı (HDCV) cilt içi 0,1 ml ve kas içi 1 ml enjeksiyonla 0, 3, 7 ve 14 cü günler (ve benzer diğer şemalar) şüpheli ısırıklıya verilerek nötralizan antikor oluşumu, beyin doku ve ördek embriyo doku aşılılarıyla karşılaştırılmalı olarak çalışmalar yapılmış ve bu az sayıda enjeksiyon ve yeni aşılılarla güzel sonuçlar alındığı gösterilmiştir (11, 12).

Bu (HDCV) aşılılarının şimdilik çok pahalı olduğu ve dünyanın her yerinde uygulamaya sokulmasının çeşitli nedenlerle gerçekleştirilmesine kadar, uzun bir zaman geçeceği düşünülerek elimizdeki aşılıyla daha az sayıda enjeksiyonla başarılı bir kuduz aşılı tedavisi sağlanabileceği denemelerimizde gösterilmiştir.

Gerçekten, çok ağır ısırıklılar dışında onbinlerce insana 14 gün günde 4 ya da 2 ml aşılı ve arkasından 2 - 3 destek aşılı verilmesi yerine sadece, 5 gün arayla 4 ve 10 gün arayla iki kuduz aşılı verilmesi bir kaç yönden pratige rahatlık ve kolaylık getireceği gibi, aşılanan kişinin iş gücü kaybı, aşılı miktarında azalma, parasal yönden kazanç sağlayacaktır. Özellikle şehirlerde bilinçli kişilere aşılı uygulanmasında, bunun büyük yarar sağlıyacağı açıktır. Kırsal bölgelerde, 5 - 10 kişilere köyünde aşılı yapılacak hallerde sağlık ekibi gidip köyde 14 gün kalma yerine beşer gün arayla 4 ve onar gün arayla 2 kez gitmeyle yeterince yararlı olabilecektir. Sağlık insan gücünün ölçülü olduğu ülkemizde konuyu bu yönden de düşünmek ve değerlendirmek gerekir.

**AN ALTERNATE AND A SHORT DOSAGE SCHEDULE  
IN VACCINE TREATMENT OF BITTEN PERSONS  
BY RABIES ANIMALS**

Asc. Prof. A. ARI

**SUMMARY**

As it is well known, rabies is a common disease and spread in the whole world. There is almost no therapeutic measures as it is used to be for all viral diseases. On the other hand, vaccine treatment of the suspected bitten person has been found by

Pasteur and it is still the only mean to cure such a bitten person. Rabies in human being caused 99 % by rabies dogs in Turkey. Unfortunately the problem of stray dog has not been solved yet. Therefore, rabies is still a common and in endemic disease in Turkey, among human being as it is among dogs, farm animals and in the wild life. Every year, almost 40 - 50 thousand people get rabies vaccine treatment, and 40 - 60 people died because of rabies. These figures are one of the highest in the hole world. The conventional schedule covers 14 daily injections and two-three booster doses, which means 16 - 17 injections altogether.

In the literature, there is some short alternate vaccination schedule suggested. It seems that the injection of 4 doses of Semple vaccine at intervals of 5 days leads to the development as high antibody level as are stimulated by the customary schedule of 14 daily doses (3).

The concentrated new vaccines prepared in tissue culture of human diploid cell strain (HDCV) were experimented for immunogenicity on the animals and human beings as well, using different schedules and routes of inoculation. It seems that 3 to 5 injections of ID and IM injections give as much antibody as the customary schedule, even higher than that (9 - 12).

In our experiment, the Semple vaccine used was prepared in sheep brain, with high potency. The vaccine was given subcutaneously 4 times at intervals of 5 days and afterwards two booster doses at interval of 10 days. It seems that, this gives as good antibody level as the customary schedule of 14 daily doses. These results are discussed under the light of present knowledge and local needs and conditions.

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

- 1 — ARI A., Kuduz Aşısı İle Tedavi Şemaları ve Bu Hususta Bir Çalışma; Türk Hij. Ve Tecr. Biyol. Derg., Vol. 34/2, 136, 1964
- 2 — ARI A., Ördek Embriyo Orijinli İnaktive Kuduz Aşısı; Bustır Tesiri Bakımından Semple Aşısı İle Mukayeseli Bir Çalışma; Türk Hij. Tecr. Biyol. Derg., XXIV/1, 1964
- 3 — DİTOHFELD W.J.B., Rabies, P. 290 - 512, Textbook of Virology; Rodes, Van Rooyen, 5 th Edition, 1970, The Williams and Wilkins Co., Baltimore

- 4 -- SSYB, Semple Usulü ile Kuduz Aşısı Talimatı, 1971
- 5 -- ARI A., KUDUZ MONOGRAFİ, 1972, SSYB, Refik Saydam MH Enstitüsü Yayını no 32, Gürsoy basımevi
- 6 -- WHO Monograph Series No 23, Laboratory Techniques in Rabies, 1973
- 7 -- ARI A., Kuduzda Risk Altında Olanlara Koruyucu Anlamda Aktif Bağışıklık Verilmesi; Mikrob. Bült., Vol. 8/3, 231, 1974
- 8 -- ARI A., Kuduzda ve Kuduzun Kontrolunda Yenilikler; Sağlık Dergisi, Vol. 48/7-7,3, 1974
- 9 -- KUWERT E., MARCUS I., HOHER P.G., İnsan diploid Hücrelerinde Üretilen Kuduz Aşısı ile Değişik Şemalarla Aşılama Antikor Oluşumu; Avrupa Çocuk Felci ve Diğer Virus Hastalıkları ile Savaş Dernekleri XV. Bilimsel Toplantısı 2+5 Eyl. 1975 Viena
- 10 -- ARI A., Yeni Kuduz Aşısı, Daha Az Sayıda Enjeksiyonla Yeterli Bağışıklık Veriyor; Medical Tribune, Vol. 17/32, 1976 (Türkçe özet Mikrob. Bült. Vol. 11/2, 308, 1977)
- 11 -- PLOTKIN S.A., VİCTOR T.J., KOPROWSKI H., ve Ark. Immunization Schedules for the New Human Diploid Cell Vaccine Against Rabies; Am. J. Epidem., Vol. 103, 75, 1976
- 12 -- Turner G.S., ve Ark., Human Diploid Cell Strain Rabies Vaccine; Lancet, Vol. 1/1974, 1379, 26/June/1976
- 13 -- ÖZLÜARDA E., GÜREL M., ve Ark., Kuduzda Yeni Gelişmeler ve Türkiye'de 1970 - 75 Yıllarında Semple Yöntemi ile Hazırlanmış Aşıların Uygulama Sonuçları; Türk Hij. ve Den. Biyol. Derg., 36/2, 153, 1976
- 14 -- ÖZLÜARDA E., GÜREL M. ve Ark., RESAMENS, Kuduz Aşısı Dozaj Çalışmaları; Türk Hij. ve Den. Biyol. Derg., Vol. 37/1, 87, 1977

PENTYLENETETRAZOL'ÜN LİKİT FARMASÖTİK DOZAJ  
FORMLARINDA İNCE TABAKA KROMATOĞRAFİSİ İLE  
KALİTATİF VE KANTİTATİF TAYİNİ

Ecz. Tezer BURAT (\*)

Refik Saydam Merkez Hıfz. Enst.

Ö Z E T

Pentylene-tetrazol'ün, Ephedrin HCl ve Dihydrocodeinon HCl yanında kalitatif ve kantitatif tayini için bazı ince tabaka kromatografi sistemleri verilmiştir. Bu sistemlerle ayrılan ve elue edilen Pentylene-tetrazol'ün IR, diğer maddelerin UV spektrofotometrik tayinleri üzerinde çalışmalar yürütülmüştür.

GİRİŞ :

Pentylene-tetrazol (Leptazol), oral ve parenteral olarak geniş kullanma sahası olan ve formülasyonlarda yalnız veya kombine olarak bulunabilen bir santral stimülandır.

Pentylene-tetrazol'un kalitatif ve kantitatif tayini için farmakopelerde ve literatürlerde çeşitli metodlar kayıtlıdır. Bunlardan miktar tayini için verilenler gravimetrik (1), gravimetrik veya titrimetrik çalışmalara esas olmak üzere kompleksometrik (2-6), refraktometrik (7-8), kolorimetrik (9-11), potensiyometrik (12), GC (13-15), NMR (16), metodlarıdır. The National Formulary XIII (17) de pentylene-tetrazol'un enjektabl preparatı için kolon kromatografisi ile elue edildikten sonra IR ile kantitatif tayin metodu verilmiştir.

Malek (11), pentylene-tetrazol için çeşitli farmakopelerdeki metodların karşılaştırmalarını yapmış, kolorimetrik bir metod.

(\*) İlaç Kontrol Lab. Şefi

(Dergiye verildiği tarih : 12.7.1977)

kâğıt ve ince tabaka kromatografisi için bazı sistemler vermiştir.

Pentilenetetrazol identifikasyonu için ince tabaka kromatografisi ile yapılmış çalışmalar da literatürlerde (18-20) kayıtlıdır.

Biz ticari olarak likit farmasötik dozaj formlarında bulunan,

a) Pentilenetetrazol,

b) Pentilenetetrazol - Ephedrine Hydrochloride,

c) Pentilenetetrazol - Dihydrocodeinone Hydrochloride kombinasyonlarında bu maddelerin ince tabaka kromatografisi ile ayrılarak tanınmaları ile ilgili bir çalışma yaptık. Bu çalışmamızda ince tabaka plakları üzerinde ayrılan pentilenetetrazol'un IR ile, diğer maddelerin UV spektrofotometrik tayinleri üzerinde duruldu.

#### MATERYEL VE METOD :

Kullanılan reaktiflerin analitik saflıkta olmasına dikkat edildi.

Pentilenetetrazol

Ephedrine Hydrochloride

Dihydrocodeinone Hydrochloride

Chloroform (Merck)

Ammonia Soln. (Merck)

Anhydr Sodium Sulfate (Merck)

Ethanol

Sulfuric Asit Soln. 0,1 N

Spray Reaktifleri :

I -- İod Soln. % 1 Chloroform'da

II — Dragendorff Reaktifi (Reak. No. 121, Ref. 22)

III — Dragendorff Reaktifi (Reak. No. 120, Ref. 22)



IV — Ferri III Chlorure-Iod Reaktifi (Reak. No. 126, Ref. 22)

V — Alkali Potassium Permanganat Reaktifi (Reak. No. 126, Ref. 22)

VI — Bromcresolgreen-Bromphenolblue-Potassium Permanganat Reaktifi (Reak. No. 44, Ref. 22)

VII — Anisaldehyde-Sulfuric Acid Reaktifi (Reak. No. 21, Ref. 22)

İnce Tabaka Plakları :

20 X 20 cm. lik cam plaklar Silikagel HF<sub>254</sub> (Merck) ile 250 µ kalınlığında hazırlanmış, 110°C da 1 saat aktive edilmiştir.

Solvan Sistemleri :

I — Ether-Chloroform-Methanol-Ammonia soln. % 17  
(45:45:16:3,5)

II — Isopropyl alcohol-Ammonia soln. % 25 (97:3)

III — Methanol-Ammonia soln. % 25 (98:2)

Kromatografi tankları bu solvanlar ile developmandan önce en az 30 dakika sature edilir. Developman mesafesi 15 cm. dir.

Numune ve Standard Solusyonların Hazırlanması :

Numune solusyonları ayırma hunisinde, alkali ortamda chloroform ile ekstre edilir. Anhydr Sodium sulfatı üzerinden geçirilerek toplanan chloroform ekstraları uçurular. Bakiyeler chloroform ile alınarak 10 ml. lik balon jöjelerde hacma iblağ edilir. Standart solusyonları da aynı şekilde hazırlanır.

Bu son solusyonlardaki aktif madde konsantrasyonları şu şekildedir.

Pentylene-tetrazol	0,01 gm.ml <sup>-1</sup>
Pentylene-tetrazol-Ephedrin	0,01 : 0,0015 gm.ml <sup>-1</sup>
Pentylene-tetrazol-Dihydrocodeinon	0,01 : 0,0005 gm.ml <sup>-1</sup>

Kalitatif çalışmalarda bu solusyonlardan plak üzerine 10 - 20 mcl olmak üzere 6 spot tatbikatı yapılmıştır. Kantitatif ça-

lişmalarda ise 5 cm. lik bandlar haliinde 200 mcl tatbikat yapılmıştır.

#### Lekelerin Tesbiti :

Developmandan sonra açık havada kurutulan plaklar hiçbir muameleye tabi tutulmadan koyu renkli bir zemin üzerinde incelendiğinde pentylenetetrazol lekelerinin belirginliği fark edilir. Plaklar UV lambası (254 nm) ile tetkik edildiğinde pentylenetetrazol dışındaki diğer iki madde UV ışığını absorbe ederek tesbit edilmektedir. Chloroformdaki % 1 lik iod solusyonu ile her üç madde positif reaksiyon verirler.

Kullanılan diğer spray reaktifleri ile lekelerin tesbit edilmesinde alınan neticeler Tablo I de gösterilmiştir.

**TABLO I — İnce Tabaka Kromatografisinden Sonra Lekelerin Gözlenmesi**

Aktif Maddeler	S p r a y							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	UV
Pentylenetetrazol	+	+	+	+	—	+	+	—
Ephedrine	+	—	+	+	+	+	+	+
Dihydrocodeinone	+	+	+	+	+		+	+

İnce tabaka kromatografisi ile elde edilen Rf değerleri (6 spot ortalaması olarak) Tablo II de görülmektedir.

**TABLO II — Aktif Maddelerin Üç Solvan Sisteminde Elde Edilen Rf Değerleri**

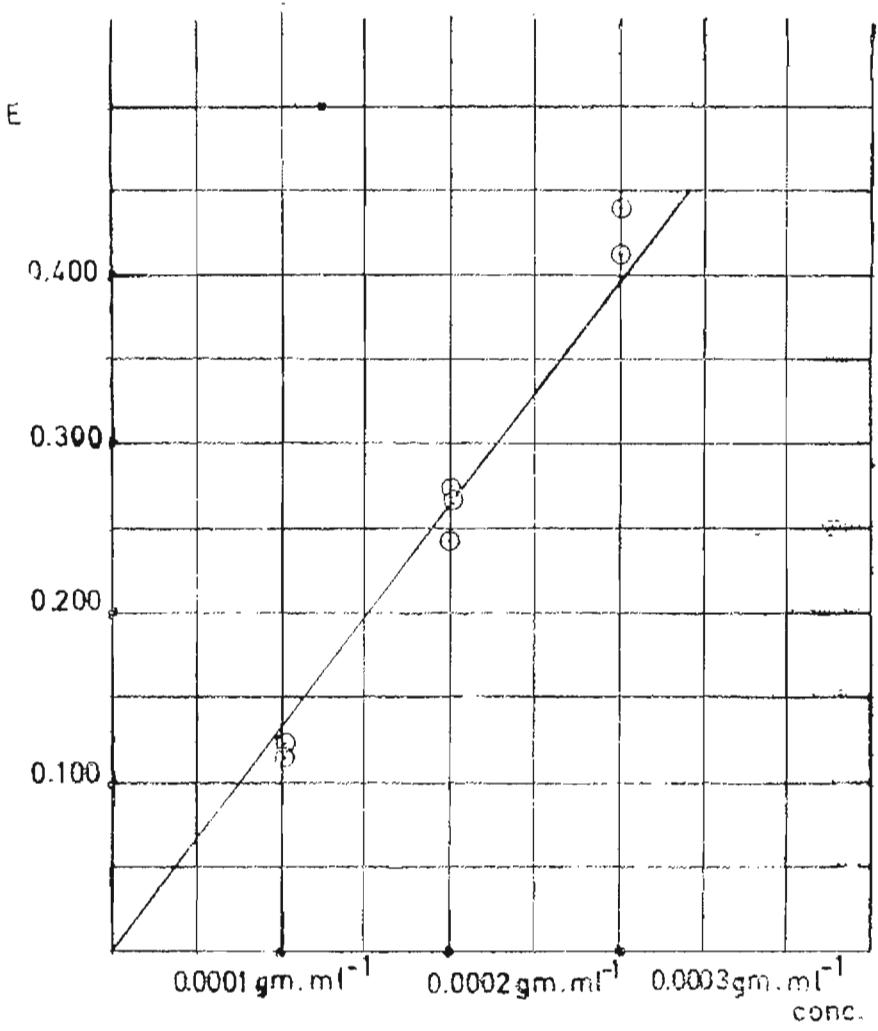
Aktif Maddeler	Rf Değerleri		
	Solvan I	Solvan II	Solvan III
Pentilenetetrazol	0,78	0,83	0,78
Ephedrine	0,22	0,38	0,24
Dihydrocodeinone	0,33	0,08	0,27

Pentilenetetrazol için kantitatif IR çalışmaları :

Kantitatif çalışmalar için hazırlanmış plaklarda, develope edildikten sonra tesbit edilen pentilenetetrazol bandları kazınarak alınır ve chloroform ile elue edilerek 10 ml. lik balon jöjelerde hacma tamamlanır. Bu solusyonların 1 mm kalınlığındaki cellerde, IR grating spektrofotometrede (\*) spektrumları alınır. (Scan time : 13 dk. Expansion : 5 X) Referans olarak, 1 mm kalınlığındaki cellerde, plaktan alınan boş saha ile hazırlanmış Chloroform kullanılır. IR spektrumunda 10,05  $\mu$  da elde edilen pikten istifade edilerek kantitatif çalışmalar yürütülür.

İnce tabaka plaklarına tatbik edilen değişik konsantrasyonlardaki standard bandları ,chloroform ile alınarak IR spektrumları alınmıştır. Elde edilen extinction değerleri konsantrasyona karşı grafiklendirildiğinde pentilenetetrazol'un 0,0003 gm.ml<sup>-1</sup> konsantrasyonuna kadar linear bir ilişki bulunduğu Şekil I de görülmektedir.

(\*) Perkin Elmer 377



Şekil. I  
IR ile elde edilen standard eğrisi  
(Konsantrasyona karşı Ekstinksion)

Ephedrin ve Dihydrocodeinone için kantitatif çalışmalar :

Kantitatif çalışmalar için hazırlanan ve developpe edilen ince tabaka plakları açık havada kurutulduktan sonra UV lambası (254 nm) ile tesbit edilen ephedrine ve dihydrocodeinone bandları plaktan elue edilir. Yine plaktan alınan boş saha ile hazırlanan blanke karşı 1 cm lik cellerde Ultraviolet spektrofotometresi (\*) ile kantitatif tayinlerine geçilir. Bu çalışmadaki absorpsion maximum, son dilusyon, konsantrasyonları ve solvanlar Tablo III de görülmektedir.

TABLO III — Ephedrine ve Dihydrocodeinone için  
Kantitatif UV çalışmaları

Aktif Maddeler	$\lambda$ Max (nm)	conc. mg/ml	Solvan
Ephedrin	251	0,3	0,1 N H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
Dihydrocodeinone	280	0,1	Ethanol

### SONUÇ VE TARTIŞMA :

Başlangıçta çalışmalarımız pentylenetetrazol ve kombine preparatlarında bulunan ephedrine hydrochloride ve dihydrocodeinone hydrochloride maddelerinin kantitatif tayinleri için ince tabaka kromatografisinden istifade etmekte. İnce tabaka kromatografisinin kantitatif çalışmalarda zaman faktörünü kısaltması göz önünde tutularak kantitatif çalışmalar yürütüldü.

Kullanılan solvan sistemleri bu kombinasyonların kantitatif tayinleri için uygun bulunmuştur. Ayrıca ince tabaka kromatografisi ile kombinasyonları meydana getiren substansların kantitatif tayinleri de mümkün olabilmektedir. Ancak çalışmalarda hassasiyet ve tekrarlanabilirlik için şartların çok iyi standardize edilmesi gereklidir. Ayrıca ince tabaka plaklarına tatbik edilen pentylenetetrazol konsantrasyonunun yüksek ol-

masından dolayı yaygın lekeler elde edilmektedir. Bu da hata nisbetinin yükselmesine neden olmaktadır.

Kantitatif çalışmalarda metodun standardizasyonu için daha ileri seviyede çalışmanın yürütülmesi gereklidir.

## QUALITATIVE AND QUANTITATIVE DETERMINATION OF PENTYLENETETRAZOL IN LIQUID PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS BY THIN LAYER CHROMATOGRAPHY

Pharmacist Tezer BURAT

### SUMMARY

Several thin layer chromatographic systems are given for the qualitative and quantitative determination of pentylenetetrazol in the presence of ephedrine hydrochloride and dihydrocodeinone hydrochloride. After thin layer chromatographic procedure, experiments carried out to determine pentylenetetrazol by IR and the other substances by UV spectrophotometric methods.

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

- 1 -- «The National Formulary» XI th Ed. 1960, Mack Publishing Comp.
- 2 -- A. Paulsen, Medd. Norsk. Farm. Selskop 18, 139 (1956), Anal. Abst. 4,673, (1957)
- 3 -- G. Helmstaedter, Arch. Pharm. 292, (6), 1959)
- 4 -- E. Andersson, M. Fors, J. Lindgren  
Acta Chem. Scand. 14, 1957, (1960), Anal. Abst. 8,2623. (1961)
- 5 -- L.J. Throop, J. Pharm. Sci. 54, (2), 308. (1965)
- 6 -- K. Kottke, F. Friedrich  
Zentbl. Pharm. Pharmakother. 4 lab. Diagnostik 115, (3), 229 (1976)  
Anal. Abst. 31, 4E47. (1976)

- 7 — N.P. Yavorskii, *Aptekhnice Deio*, 6, (5), 69, (1957), *Anal. Abst.* 3, 2766, (1958)
- 8 — K. Kalinowski, I. Wardecka, *Acta Polon. Pharm.* 18, (4), 225, (1970), *Anal. Abst.* 7, 1166, (1960)
- 9 — J. Klusheva, N. Ninio, *Farmatsiya (Sofia)* 6, 19 (1959) *Chem. Abst.* 54, 25571g (1961)
- 10 — A.R. Daoust, *J. Pharm. Sci.* 52, 642, (1963)
- 11 — B. Malek, *Herba Pol.* 19, (2), 131, (1973)
- 12 — T. Beyrich, G. Schiaak *Pharmazie*, 24, (3), 152, (1969), *Anal. Abst.* 19, 660, (1970)
- 13 — H. Kolb, P.W. Patt, *Arzneim. Forsch.* 15, 924, (1965)
- 14 — H. Kawamoto, *Kumamoto Med. J.* 15, 69, (1962), *Anal. Abst.* 10, 2888, (1963)
- 15 — C. Cardini, G. Cavazzutti, V. Quercia, *Boll. Chim. Farm.* 109, 333, (1970)
- 16 — W. Turczan, B.A. Goldwitz, *J. Pharm. Sci.* 61, (6), 1309, (1972)
- 17 — «The National Formulary» XIII<sup>th</sup> Ed. 1970, Mack Publish. Comp.
- 18 — P.E. Haywood, M.W. Horner, H.J. Rylance, *Analyst.* 92, 711, (1967)
- 19 — W.W. Fike, *Analyt. Chem.* 38, 1967, (1966)
- 20 — K.C. Güven, *Ecza. Bül.* 12, (6), 93, (1970)
- 21 — E. Stahl, «Thin Layer Chromatography»
- 22 — Anfärberazezien für Dünnschicht- und Papier-Chromatographie • Merck, Darmstadt.

---

Laboratuvar çalışmalarında büyük yardımlarını gördüğüm laboratuvar teknisyeni Ömer Seval'e teşekkürlerimi bildiririm.

# GIDA KATKI MADDELERİNİN ÖZELLİKLERİ VE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Necmiye HÜSREVOĞLU (\*)

Refik Saydam Merkez Hıfz. Enst.

## Ö Z E T

Dünyada nüfusun artışıyla yiyecek üretimi ve tüketimi de artmaktadır. Bu artışa bağlı olarak yiyeceklerin korunması bozulmalarının önlenmesi gibi durumlar için gıda katkı maddelerin katılması zorunluluğu doğmaktadır, fakat bunların kullanılmasıyla da önümüze bir çok sağlık sorunları çıkmaktadır. Bu nedenle bu maddeleri tanıtmak, kullanma yolları ve alınması gereken tedbirler konusunda tartışmakta yarar görülmüştür.

## GİRİŞ

Gıda katkı maddeleri, doğrudan doğruya veya dolaylı olarak istenilen kullanım neticesini veren veya vermesi beklenen ve gıdaların karakterini etkileyen veya sonunda onun bir bileşeni olan çoğu kez tek başlarına beslenme değeri taşımayan, yiyeceklerin yapısında doğal olarak bulunmayan görünüşlerini ve yapılarını düzeltmek, korumak, ziyan olmasını önlemek üzere üretim, imalat, paketleme, işlem, hazırlama ve nakletme gibi işlemler sırasında katılan madde veya maddeler karışımıdır.

## GIDA KATKI MADDELERİN SINIFLANDIRILMASI

1. Amaçlı katkı maddeleri,
2. Rastgele katkı maddeleri.

---

(\*) Kimyasal Analiz Lab. Grubu Kimyageri.  
(Dergiye verildiği tarih : 2.8.1977)



1) Amaçlı katkı maddeleri : Yasal isteklere göre özel bir işlem için amaçlı olarak katılan maddelerdir. Bunlar; a -- Gıdanın besleyici değerini korurlar, stabilitesi artırılır, b -- Gıda maddesinin tat ve kokusunu, görünüşünü, yapısını yada diğer niteliklerini düzeltirler.

2) Rasgele katkı maddeleri : Bunların hazır ürünlerde belli bir işlevi yoktur, ancak gıda maddesinin üretimi, işlemi, depolaması, paketlenmesi ya da tarımsal uygulamaları sırasında ürünün bir parçası olurlar. (Metal bulaşıkları ve ilaç kalıntıları, vb.) (Tedavi amacıyla kullanılanlar antibiyotikler bunların dışındadır.)

### AMAÇLI GIDA KATKI MADDELERİN KULLANILIŞ AMAÇLARINA GÖRE SINIFLANDIRILMASI VE ÖZELLİKLERİ.

1) Renk Maddeleri : Gıdaların görünüşünü değiştiren, düzelteren boyalardır. Boyalar; a) Doğal boyalar, b) Sentetik boyalar olarak ayrılır. Ayrıca gıda maddesinin rengini düzelteren (nitrit, nitrat gibi) organik olmayan, (esmerleştiriciler gibi) organik bileşikler de bu gruptandır. Boyalar, şekerler, şekerlemeler, alkollü, alkolsüz iççiler, pastalar gibi yiyeceklere katılırlar.

a) Doğal organik boyalar: Safran, klorofil, meyan kökü, riboflavin, karoten, anotto, turmerik, şeyp otu vb. gibi, bitkilerden elde edilen boyalardır.

b) Sentetik organik boyalar : Ponceau 4 R, eritrosin, indigotin, tartrazin, günbatısı sarısı vb. gibi kömür katranından elde edilen boyalardır.

c) Organik olmayan boyalar : Karbon siyahı, demir oksitler, titan dioksit, ultramarin, vb. gibi boyalardır.

2) Koruyucu maddeler : Bakteri, mantarlar ve küf tarafından meydana getirilen bozulmaları önleyen ve uzun süre gıdaların niteliğini koruyan maddelerdir.

a) Antibiyotikler : Hastalığa neden olan bakterileri parçalayarak, gelişip üremelerini önlerler. Bunlar; terramisin, tetrasiklin, oksitetrasiklin (OTC), klortetrasiklin (CTC), suptilin, nisidin, vb. leridir. Bunlar özellikle et ürünlerinde kullanılırlar.

b) Antioksidanlar : Örneğin propil, oktil, dodesil gallatlar, bütillendirilmiş hidroksi toluen, bütillendirilmiş hidroksi anisol gibi maddeler özellikle yağlarda oksidasyonla bozulmaları önlerler.

c) Antiseptikler : Kükürt dioksit, sülfidler, benzoik, sorbik, propiyonik, salisilik asitler ve bunların tuzları, formaldehit, formalin, asitborik vb. gibi özellikle et ve süt ürünlerinde mikro organizmalarla olan bozulmaları önlemek için kullanılırlar.

d) Kaplama Maddeleri : Yumurta kabuğuna sürülen alkali sülfat kireç suyu, mineral yağlar, meyve ve bazı peynirleri korumak üzere kullanılan parafin vb. gibi maddelerdir.

3) Koku ve tat verici maddeler : Asetat, benzaldehit gibi şekerlere, şuruplara, diasetil gibi margarinlere, katılan koku vericiler ile besinlere mayhoş tat vermek için katılan laktik, sitrik, tartarik asit gibi asitler, tereyağı, peynir gibi yiyeceklerin yapılması sırasında sütün asit seviyesini düşürmek için kullanılan sodyum karbonat, bikarbonat vb. gibi, limonata, soda, alkollere katılan sodyum sitrat gibi bazlar. Tereyağ ve etlerde tuzlama amacıyla kullanılan potasyum nitrat, sodyum klorür, şarap, bira, vb. lere buruk tat veren sitrik asit, tanin, pasta ve şekerlerde kullanılan acılaştırıcı acı badem esansı gibi maddeler bu sınıf içerisinde düşünülürler. Ayrıca, yapay tatlandırıcılardan sakkarin, sukkaril, sorbitol gibi şeker hastalarının yiyeceklerine katılan, sodalı içkiler ve cikletlere katılan siklomat, sorbitol, mono sodyum glutamat, diasetil, vanilya gibi maddeler de burada sayılabilirler. Doğal tat ve koku vericilere esansları, ekstireleri de katabiliriz.

4) Gıda Maddesinin Yapı ve Görünüşünü Etkileyen Katkı Maddeleri :

a) Stabilizerler : Örneğin dondurmada kullanılan sodyum kazeyinat, metil selüloz, dibazik sodyum pirofosfat gibi uzun süre kalıcılığı sağlayan maddelerdir.

b) Emülsifiyanlar : Unlu ürünler ve şekerlerde kullanılan oleik asit, kakao tozunda kullanılan potasyum karbonat, margarin ve ekmeklerde kullanılan yağ asitlerinin mono ve digliserid karışımları (karboksi metil selüloz) peynir ve sosislerde mo-

no sodyum fosfat, gibi gıdalarda homojen karışımı sağlayan maddelerdir.

c) Jelleştiriciler : Şekerleme, dondurma gibi gıdalarda agar, marmelat, şekerleme, dondurmada agaroid dondurma, krema ve hazır tatlılarda süt ile jelöz görünümü vermek için nişasta, sodyum alginat ,kalsiyum laktat, marmelat ve bazı reçellerde pektin, şekerlerde dolgu maddesi ve karbonatlı içkilerde bulanık görünüş vermek için kullanılan gum arabik ve bazı bitki reçineleri gibi maddelerdir.

5) Geliştirici Maddeler : Sosis, konserve ve tuzlu etlerde renklerini sabitleştirmede ve bazı peynirlerin dağılmasını önlemek üzere sodyum nitrit, sodyum nitrat, potasyum nitrat gibi, kristalleşmeyi önleyen, steril uçurulmuş sütle kullanılan disodyum fosfat ekmeeklerde potasyum kromat, işlenmiş peynirlerde koyuluk verici olarak sodyum, potasyum tartaratlar, mono sodyum fosfat, di sodyum fosfat, marmelatta kalsiyum klorür, dondurma ve marmelatta yumuşaklık ve akıcılık sağlayan sodyum laktat, bazı peynirlerde yumuşatıcı olarak kullanılan kalsiyum klorür, reçel, marmelat, sosislerde ve konserve doldurulmasında sodyum pirofosfat, mono sodyum fosfat, vb. gibi. Buğday ekmeğinde hamur geliştirici olarak ortofosforik asit, şekerlerde nitelik geliştirici fosfotidler, soda gibi içeceklerde tat geliştirici ve helvalarda köpük verici olarak magnezyum klorür, süt ürünleri, etlerde, sebze ve meyvelerde, ekmeek ve biralarda bazı enzimler, şekerin yapışmasını önleyen talk, nişastalar, tuz ve bükivilerin rutubetlenmesini önleyen trikalsiyum fosfat, magnezyum karbonat gibi maddelerdir.

## **GIDA KATKI MADDELERİNİN YARARLILIK VE ZARARLILIKLARI**

Birçok ülkelerde katkı maddeleri kullanımı yoğunlaştıkça ciddi bir halk sağlığı sorunu ortaya çıkmaktadır. Kimya bilimindeki gelişmeler gıda sanayiinde ve tarımda geniş olarak kullanılan çeşitli sentetik maddelerin üretimini sağlamıştır. Bunlara plastik ambalaj maddeleri, sentetik ve doğal kauçuktan yapılan elastik maddeleri, cilalayıcı, kaplayıcı, temizleyici, dezenfekte edicileri, pestisitleri, büyümeyi ayarlayıcıları ve gübreleri ör-

nek gösterebiliriz. Sentetik besleyicilerden vitaminler, yağ asitleri, protein ve diğer nitrolizatlar ve ham petrol, doğal gaz, vb. den elde edilen yeni ürünler sanayiinde büyük bir artış vardır.

Yukarıda sözü geçen ürünlerin bir kısmının uzun süre vücutta emilmesi sağlığı etkileyebilir. Ani ve süregen ağılanmalar, mutajenik, kanserojenik ve benzer etkilerin atlanması olası değildir. Gıdalarda değişik kimyasal maddeler zararlı etkileri, yapıları ve yoğunlukları bakımından değişiklik gösterirler. Ani ağılanma hemen görülebilir ve nedeni yokedilebilir, ancak süregen ağılanma büyük sağlık bozulmalarına neden olabilir. Ağılanmanın belirtileri genellikle belirgin değildir ve aralıklarla uzun süre yabancı maddeyi alma sonucunda görülebilir. Bunların zararlılıkları görülmediği sürece, gıda üretiminde geniş olarak kullanımları sürdürülmektedir.

Istenilen istenilmeyen katkı maddelerin uzun süre emilmesi, mutajenik, kanserojenik ve allerjik özellikleri bir takım sorunlar yaratır. Dolaylı ağılanma doğrudan doğruya zararlı neteliklerden çok, gıdaya katılan yabancı maddelerin, gıdada neden olduğu değişikliklerin tümü nedeniyle olur. Süregen ağılanmaları ani olanlardan daha çok tehlikelidirler.

Önceden kullanılıp, bir süre sonra zararları görülen ve yasaklanan maddelere birçok örnek verilebilir. Kanserojen olduğu saptanan ve 1961 yılında önce birçok ülkede kullanılan boyar madde Napthol yellows'nin farelarda birçok sayıda «hepatomas» ların hızla çoğalmasına neden olduğu görülmüştür. Yine Napthol yellowS'nin vücutta parçalanıp nitro grubu bir amino asite çevrilip kanserojen özelliği olan betanaphthylamin oluşturduğu gözlenmiştir. Önceleri bu kanserojen atavite Napthol yellow de sülfö grubu tarafından yok edilebilir diye düşünülüyordu ve diğer boya maddelerinden örneğin Green SF, Sea Green B. v.b. gibi boyalar da (ki bunların kanserojen oldukları 1957 yılında biliniyordu) sülfö grubu bulunuşu nedeniyle zararsız düşünülüyordu. Uzun süren hayvan deneyleri sonucu Napthol YellowS yerine tartarazin konuldu.

Gıdaları boyamak için kullanılan boya maddelerinin hiçbir besleyici değeri yoktur. Bunların kullanılma nedeni bazı gıda ürünlerinin asıl renklerinin işlem sırasında kayboluşu çekici ol-

mayan soluk bir renklerinin oluşu ve ayrıca halkın parlak renkli yiyecekleri istemeleri düşüncesi olabilir.

Sağlık açısından doğal boya maddeleri en geçerli olanlarıdır. Bunlar bitki kaynaklarından (yaprak, ağaç gövdesi, çiçek ve köklerden hayvan kaynaklarından elde edilebilirler. Zamanla sentetik boyaların listelerden çıkarılması unutulmamalıdır. Yakın zamana değin (1976) kullanılan Amarant, gıda boyaları listesinden çıkarılmıştır. Bu nedenle boya sayısı sınırlandırılmalı ve belli gıdalarda kullanılmasına izin verilmelidir.

Birçok ökede son zamanlarda balık, et, meyve, v.b. gibi yiyecekleri depolamadaki bozulmaları önlemek için antibiyotikler kullanılmaktaydı. İncelemeler göstermiştir ki bu gıdaların işlenmesinde az miktarlardaki antibiyotikler kullanılması koruma süresini iki katına çıkarmaktaydı. Bu özellik etlerin uzak yörelere taşınmasında ve denizden uzaklaştırılmış balıkların korunmasında işe yararmaktaydı. Antibiyotiklerin uzun süre alınışlarında fizyolojik yan etkilerin olacağı bilinir. İç ve çevresel belirtiler kuşku artırır' bağırsak florasında değişiklik yapar. Gıdada kullanılan antibiyotiklerin toksik olmaması, niteliğini etkilememesi, geniş spektrumlu antibakteriyal aktiviteye sahip olması, gıda ısıtıldığı ya da depolandığı zaman aktive edilmemiş olması gerekir diye düşünülebilir. Son senelerde yapılan araştırmalar neticesi antibiyotiklerin kullanımı yasaklanmıştır.

Antioksidanlar özellikle yağların bozulmaması için geniş ölçüde kullanılırlar. Örneğin, bütillendirilmiş hidroksi anisol (BHA) ve bütillendirilmiş hidroksi toluen (BHT) 100-200 mg/Kg. limitinde kullanıldıkları zaman toksik etki göstermezler. Bu antioksidanlara, içine A vitamini katılan gıda konsantrelerini stabilize etmek için de izin verilebilir.

Organik ve organik olmayan asitler, gıda sanayinin çeşitli dallarında gıdalara ekşi, mayhoş bir tat vermek için kullanılırlar. Örneğin, adipik, tartarik, sitrik, laktik, trihidroksi glutarik, karbonik, asetik, orto fosforik, malik asitler gibi, arsenik, kurşun ve ağır metal tuzları, serbest mineral asitleri (sülfirikasit) bazı formik, ogzalik asitler gibi organik asitler ve tuzlarının zararlılık düzeyleri kontrol edilmelidir.

Gıda asitleri geniş olarak şekerleme ürünlerinde, içeceklerde gıda konsantrelerinde kullanılır. Karamel ve diğer tatlılara

hoş bir asit tadı vermek için kristal suda eriyen asitler kullanılır. Tartarik ve sitrik asitler bu duruma uyarlar, adipik asitin, sitrik asitten daha az asit tadı vardır ve gıda sanayiinde az kullanılır. Laktik asit karamel karışımına sıvı şeklinde (% 50 - 60) ilave edilince karışım sıvılaşır ve daha az koku yapar. Daha yüksek sıcaklıkta bozulur ve bazı içeceklerde kullanılır. Trihidroksi glutarik asit karamelde iyi çözülmez ve karamel şekerlerinde dolgu maddesi olarak kullanılır. Malik asit, tartarik asit, ve sitrik asitten daha az ekşidir, bu nedenle bu asitlerden % 20 - 30 daha yüksek miktarlarda kullanılır. Alkollü olmayan içeceklerde istenilen meyvelerin istenilen asit kokusu ve tadı tartarik, sitrik, laktik asitlerle elde edilir. Asetik asit çeşitli gıdaları tuzlamada (sebze, balık gibi), karışık salatalarda ve diğer mutfak malzemelerinde kullanılır. Karbonik asit kabartmak için içeceklere katılır.

Bazılar (nötrleştiriciler) kabaran içecek tozlarında, un ürünlerinde (baking powder), uçurulmuş sütün asiditesini düşürmede kullanılır. Bunlar sodyum karbonat, potasyum karbonat ve sodyum bikarbonat gibi maddelerdir.

Yapay tatlandırıcılardan şeker hastalarının gıdasında kullanılan dulcin'in (para phenethylurea) nitro hepatik tümörlere neden olduğu bulunmuş ve yasaklanmıştır. Yine yapay tatlandırıcılardan sakkarin sakkarozdan 300 kez daha tatlıdır ve bazı kişilerde alerji yaptığı, 200 tablet alan bir çocuğun akli dengesinin bozulduğu Hindistan'da saptanmıştır. 1972 yılında Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü, Gıda ve İlaç Yönetimi tarafından kuşkulular arasına alınmış ve yakın zamanlarda Amerika Birleşik Devletleri'nde yasaklanmıştır. Bu durum halen tartışılmaktadır. Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) tarafından deney hayvanlarında yapılan yüksek doz denemesinde safra kesesi tümörü yaptığı saptanmıştır. FAO - 5 mg/kg. günlük doza izin vermiştir. Siklomat'ın da bir kısmı siklohegzilamine dönüşüp bazı toksit etkiler ve ishal yaptığı saptanmıştır. Bunlarda sınırlama zorunlukları vardır. Bu tatlandırıcıların esas özelliği hiç kalori vermemeleridir ve kilo vermek isteyenler de kullanır. Geniş kullanım alanı bulması nedeniyle araştırma konusudur. FDA - FDA günlük dozu 5 gr. (300 gr. şekeri karşılar) olarak sınırlamıştır. Kutuların üzerine konulan miktarlar yazılmalıdır. Yine yapay tatlandırıcılardan

mono sodyum glutamat, alanlarda göğüs ağrısı, baş ağrısı yap-  
tığı ve çocuklarda özellikle bebeklerde beyin yıkımı yaptığı gö-  
rüşü halen vardır.

Bazı gıdalar koku vermek için kullanılan koku vericiler  
 karmaşık bileşiklerdir, (10 - 15 ayrı maddeden oluşabilirler)  
 Çoğu sentetik aromatik maddelerdir. Doğal esansların, meyva  
 suları ya da ekstralarının ve gıda koku vericilerinin koku kapa-  
 sitesini arttırmak için de kullanılırlar. Koku vericiler şekerleme  
 ürünlerinde, alkollü ve alkolsüz içeceklerde, şuruplarda, tatlı  
 tozlarında ve dondurmada, örneğin vanilya süt ürünlerinde ve  
 un ürünlerinde, diasetil margarine hoş bir süt kokusu vermek  
 üzere kullanılırlar.

Kimya alanındaki gelişmeler birçok sayıda sentetik aroma-  
 tik maddelerin üretimini hızlandırmaktadır. Birçoğu esans yağ-  
 larının aroması gibi hoş bir kokuya sahiptirler. Kimyasal olarak  
 bileşimleri bitkilerden elde edilen doğal maddelere benzer. Di-  
 ğer bir kısım sentetik aromatik maddeler genellikle gıda koku-  
 larında az miktarda buldukları halde, hiçbir zaman unutul-  
 mamalıdır ki bunların fizyolojik etkileri incelenmemiş ve hat-  
 ta bileşimleri konusunda az şey bilinmekte ve toplu etki göste-  
 rebilirler. Gıda sanayicilerinin bu teknik yabancı maddelerin in-  
 celenmesini çok zor yapmaları neden olarak gösterilebilir.

Sentetik aromatik maddeler, doğal esans yağları ve bitkiler-  
 den eksterakte edilen bileşikler üzerinde yapılan araştırma ça-  
 lışmaları, bazı maddelerin deney hayvanları üzerinde toksit et-  
 kileri olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, sentetik aromatik  
 maddelerin az miktarları bile sağlığı etkileyebilir ve metabolik  
 yöntemleri etkileyen kapasiteye sahiptirler. Çeşitli sentetik koku  
 vericilerin fizyolojik etkileri de incelenmiştir. Örneğin sitral ve  
 etil format 4 ay süreli olarak deney hayvanlarına 2.9 mg/kg.  
 ve 6.9 mg/kg. miktarlarında uygulandığında vücut ağırlığında  
 kayıplar, deri renginde ve karaciğer metabolik işlevinde bozuk-  
 luklar görülmüştür. Bazı sentetik aromatik maddelerin ve doğal  
 esans yağlarının toksitesini ve bu maddelerin sanayide geniş  
 kullanımını düşünerek her bir sentetik bileşiği ve daha çok kar-  
 maşık bileşiklerin toksikolojik incelemelerini yapmak önemli ol-  
maktadır.

Sentetik maddelerin kullanımı, özellikle çocuklar ve hasta-

lar için hazırlanan yiyeceklerde ve alkolsüz içkilerde sınırlanmalıdır. Çünkü, toksit etkilere diğerlerinden daha az dirençlidirler. Doğal gıdalardan kakao, kahve, baharat gibi maddelerin karakteristik doğal aromalarını yükseltmek için kullanılan tat vericiler bozulmayı örtmek ya da hileli gıda üretimini sağlamak için kullanılabilirdiği düşünülerek yasaklanmalıdır. Bazı gıdalarda doğal baharatlar tat artırıcı (tarçın, karanfil, biber, zencefil v.b. gibi) olarak kullanılırlar ve sınırlanmalarına gerek yoktur.

Jelleştiriciler ve stabilizanlar bazı gıdalara teknolojik nedenlerle ilave edilirler. Bunlar sebze materyalleri ve hayvan kaynaklarından, organik asitler ve fosfat tuzlarından elde edilirler. Bunlardan bazılarının da zaman zaman zararlı etkileri görülmüş ve yasaklanmışlardır. 1960 yılında Hollanda'da epidemik margarin hastalığı görülmüş, Planta adlı margarin yiyen 75.000 - 100.000 kişide ikinci günde allerji sonucu iltihaplı döküntüler görülmüştür. Margarine katılan ME - 18 adlı bir emülsifiyanın bu hastalığa neden olduğu anlaşılmıştır. Karboksi metil sellülozun enjeksiyonla deney hayvanlarına verilmesi tümörlere neden olmuş ve FAO tarafından kuşkulular listesine alınmıştır.

Folioksitilen - 8 - Stearatın 1953 - 54 yılları arasında yapılan denemelerde hayvanlarda da böbrek taşları ve tümörlerine neden olduğu görülmüş, sonraki yıllarda çok az miktarlarının zararlı olamayacağı düşünülerek ekmeklere emülsifiyan olarak katılması uygun görülmüştür. Daha sonraki incelemeler, polimer yapıya sahip bileşimin kanser yapıcı potansiyelinin, polimer yapısına göre değiştiğini göstermiştir. Bu nedenle 1973 yılından sonra kullanılması yasaklanmıştır.

(Polyoxy ethylene sorbiton monostearate) Tween 60'm da farelerde tümör oluşturduğu görülmüştür. Eti güzelleştirmede kullanılan 0.3 - 0.5 gr.  $KNO_3$  insan için toksik bir dozdur. Gıda maddelerini beyazlaştırmak için katılan bazı maddelerin zararları görülmüştür. Buna örnek olarak A.B.D. de una katılan nitrojen triklorit (A Gene) maddesi gösterilebilir. Bu madde sayesinde unun daha beyazlaştığı ve ekmeğin üretiminde pişme yeteneğini artırdığı ileri sürülmüştür. Ancak bu maddenin bulunduğu undan yapılan ekmekleri yiyen köpekler, tavşan ve farelerde epileptiform krampları ve ağrılarına belirtileri görülmüştür.



Ağılanma nitrojen trikloritin vücutta methionine ile birleşerek methionine sulfoxamine meydana getirmesi sonucu olmuştur. Bu durum insanlarda görülmemesine rağmen, 1949 yılından bu yana «A Gene» yasaklanmıştır.

Geliştirici ve parlatici maddeler teknolojik amaçlar için kullanılır. Bunlar; sebze maddeleri (lesitin, fosfotidier, magnezyum klorür gibi) sentetik inorganik maddeler (nitratlar, nitritler, potasyum bromat gibi) organik sentetik bileşikler (sodyum nitrat, sodyum glutoniat, v.b. gibi) mantarsı ve bakteriyal enzimlerde elde edilen preparatlardır.

Bunlardan en önemlisi sosislere, konserve etlere ilave edilen nitrit ve nitratlardır. Sağlık yönünden önemlidirler ve aynı zamanda nitratların koruyucu özellikleri de vardır. Ayrıca etlerin pembe renklerini de korurlar. Bilinen bir gerçek de zamanla nitratların denitrifikasyonlayıcı bakterilerin aktifliğiyle, deney hayvanlarında zararlı etkileri görülmüştür. 15 günlük köpek yavrularında ve büyük köpekler üzerinde yapılan deneyler göstermiştir ki, nitrat miktarıyla köpek yavrularında metaemoglobinemia görülüşü arasında bir bağlantı vardır. 5-25 mg/kg. miktarlardaki nitratlar hayvanlarda % 5 methemoglobin meydana gelişine neden olmuştur. Methemoglobin yüzdesi kandaki nitrat dozunun artışına göre artar. Metaemoglobin % 45-75 e ulaşan köpek yavrularının yaşıyanmadıkları görülmüştür. Olgun köpeklerde artış olmuş, ancak, yüksek olmamıştır (% 10 dan az). İki aylık köpek yavrusunun 150-300 gr. günlük pişmiş sosisle beslemekle kan methemoglobin düzeyi % 2-10 olmuştur. Değişen konsantrasyonlarda nitratlı sosislerle köpekleri besleyerek (7 aylık - 12 aylık) kan methemoglobin düzeyini, vücut ağırlığının kilogramına göre nitrat dozunun artışı yükseltmektedir. Bu nedenle, vücut ağırlığının her kilogramına 0,5 mg. nitrat verilince % 8 methemoglobin, 1 mg. nitrat % 11,5, 2 mg nitrat % 14,5 methemoglobin meydana getirdiği görülmüştür. Methemoglobin düzeyinin bu artışı hayvanlarda değişen derecelerde hypoxia'ya yol açmaktadır. Nitrat ve nitritlerin, et hemoglobin ve methemoglobinleriyle arasındaki ters ilişki ette nitroz bileşiklerinin oluşmasına neden olur. İşlemler sırasında hidroksil amin (% 2,5 a kadar) gibi methemoglobin oluşumunu ilerleten ara ürünler oluşur.

Mantarsil ve bakteriyal enzimler gıda sanayiinin çeşitli dallarında üretimi artırıcı ve teknolojik işlemleri hızlandırıcıdır. Enzim preparatlarının kullanımı hızlı üretime yol açar ve teknolojik işlemleri hızlandırır. Ürünlerin karakterlerini geliştirir. (Ekmek, meyva suları, bira, v.b. gibi) Enzimlerinde bazı toksik çeşitleri vardır, bu nedenle halk sağlığı açısından ele alınmaları gerekmektedir.

Geniş olarak tarımda kullanılan florlu bileşikler doğal sularca ve yiyeceklerde bulunabilir. Bunların uzun süre alınışları süregelen durumlara neden olur. Flor, özellikle kemik hücrelerinde fosfatın yerine geçme özelliğine sahiptir.

Çok az miktar uygulamaları doğrudan doğruya maddelerin mutajenik ve kanserojenik etkileriyle bağlantılıdır. Gıda maddeleri çok sayıda yabancı madde içerdiği için kanser ve mutasyon gösterirler. Bu alanda birçok ülkede incelemeler ele alınmıştır. Artan aralıklarla zararsız görülen ve uzun süredir kullanılan kimi maddeler, şimdi kanserojen ya da mutajenik olarak rapor edilmektedir. Her yıl yeni maddeler bu listeye eklenmektedir.

Bunlar polisiklik hidrokarbonlar, tütün ya da odun isisi grubu bazı gıda boyalarını (naphthol yellow S, diğer azo boyaları), polimer bileşiklerini (mum, katran, parafin, v.b. gibi), pestisit (aramit) steroid hormonlarını, radyoizotopları, v.b. gibileri kapsar.

Ne yazık ki, halen yalnız toksitlerini değil, birçok gıda katılışının mümkün kanserojenik özelliklerini de kapsayan yeterli bilimsel veriler yoktur. Ancak, kanserojen etkili maddelerin sürekli alınması tümörlere neden olur. Kanserojen maddelerin miktarlarıyla, tümörlerin görülmesi arasında bir bağlantı yoktur. Kimi kişilerde çok az miktarlar bile kansere neden olabilir. Buna neden, kanserin karışık etmenlerin toplamının birarada olmasına bağlı olmasıdır. Gıda rejiminde kanserojen maddeler için henüz tam olarak güven düzeyi saptanması yapılamamıştır.

Uygun koşullarda kansere neden olabilen birleşik kanserojenik etkenler de belirgin bir tehlikeyi gösterir. Böyle etkenler bazı ülkeler tarafından kabul edilen emülsifiyanlar, yağ asiti esterleri, deterjanlar (yüzey aktif maddeleri, silikonorganik bile-

şikleri, v.b. gibi) lerdir. Belli bir maddenin kanserojenik ve mutajenik özelliklerinin her ikisi de hücre mitozisini etkilediği halde neye bağlı olduğu henüz bilinmemektedir. Birçok olaylarda kanserojenik bir madde mutajenik özelliklere sahip olmayabilir ve mutajenik madde de kanserojenik özelliklere sahip olmayabilir. Bu nedenle, örneğin formaldehitin kuvvetli bir mutajenik etkisinin olduğu, ancak kanserojen etkisinin olmadığı bilinir. Mutajenisit sorununun, kanserojenisit gibi, doğuştan olan anormalliklerin büyümesi olayı olduğu üzerinde durulmaktadır. Sonuç olarak, insan vücuduna giren maddelerin kalıtıma olan zararlı etkisi birçok ülkede yoğun araştırma konusudur. Birçok yabancı madde vücuda içme sularıyla ve gıda maddeleriyle girerler. Halen en çok mutajenik etkiye sahip olan maddeler; fenoller, ağır metaller, protein bozulmasının yan ürünleri, antibiyotikler, pürinler, peroksitler, laktonlar, v.b. gibileridir.

Gıdadaki yabancı maddelerin doğrudan doğruya toksisite etkilerine ek olarak, dolaylı ters etkileri de vardır. Bunlar, vitaminler, proteinler, v.b. gibi gıda bileşiklerinin arasındaki bozulmalar, kükürt dioksit de olduğu gibi gıda bileşikleriyle ilişki, bazı besleyicilerin azot triklorür gibi toksik ürünlere dönüşmesi, soya fasulyesinin antitripsin etmenleri, v.b. gibi sindirim zayıflatması sonucu gibi etkilerdir. Bunlar gözle görülebilir beslenme bozukluklarına yada süregelen ağulanmalara neden olabilir. Dolaylı zararlı etkileri bağırsak florasında değişiklik biçiminde olabilir. Buna örnek olarak antibiyotiklerin insan ve hayvan gıdalarında kullanılması gösterilebilir. Ne yazık ki, yabancı maddelerin toksisitesinin bu durumu henüz açıklığa kavuşmamıştır. Buna benzer olarak, böyle maddelerin mümkün allerjik etkilerinin uygulamada herhangi bir çalışması yapılamamıştır. (Literatür bu konudan çok söz ettiği halde), Enzimolojideki çağdaş gelişmeler, gıdadaki yabancı (ingredient) maddelerin toksisite mekanizmasını açıklayacak yeni bir çok bilgiler eklemektedir. Ancak, bu bilgiler de tam değildir ve bu maddelerin metabolizmasının hormonal regülasyona etkisi üzerinde hemen hemen hiçbir çalışma yoktur.

Katkı maddelerinin karışık sorunları halk sağlığı açısından daha da keskinleşmektedir. Gıdalara katılan yabancı maddelerin görülen sorunlarına özel bir çözüm getirilmesi, sağlık açısından önemli olduğu sürece, Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım

Örgütü, Dünya Sağlık Örgütü ve benzer örgütler ve bunlara bağlı ya da yakın kuruluşlar arasında ilişkiler sürecektir.

## ÖNERİLER VE SONUÇLAR

Kullanımına izin verilen gıda katkı maddeleri, hükümet gıda standartlarına, teknik koşullara yada özel teknik direktiflere uygun olmalıdır. Gıdaya işlemler ve üretim sırasında girebilen metal bulaşıkları ve pestisit kalıntıları da denetlenmelidir. Araştırma laboratuvarlarında gıda katkılarının toksisitesi ve kanserojenisite kontrolü yapılmadan, izin verilmemelidir.

Hem teori hem de pratikte katkı maddelerin gıda üretiminde en az miktarlarda kullanılması önerilebilir. Bu nedenle sayıları miktarları ne olursa olsun, memleketimizde sıkı kontrol mekanizması kurulmadığı sürece, birçok gelişmiş ülkelerin izin verdikleri miktarlardan daha az kullanımına izin verilmelidir. Zaman zaman Gıda Maddeleri Tüzüğü'nün kapsamındaki katkı maddelerinin dışında çeşitli başvurular olmakta, halen bunlara izin vermek için «FAO/WHO ve FDA Code of Federal Regulations»ın yayınlarından yararlanılmaktadır. Çalışmaları yakından izleyebilmemiz için, ülkemizin de FAO/WHO Codex Alimentarius Commission gibi gıda standartlarını hazırlayan kuruluşun aktif üyesi olması gereklidir. Bu örgütle sıkı bir ilişki içinde olmamız, olanaklarımızı kullanma ve geliştirme ortamını yaratacaktır. Her ülkede kabul edilen katkı maddelerinin sayısı değişiktir. Örneğin gıda sanayiinde kullanıma izin verilen sentetik boyalar Kanada'da 15, Almanya'da 19, Sovyetler Birliğinde 3, Türkiye'de 5 tir.

Araştırma çalışmaları yeni, daha etkili, kolayca kendi kaynaklarımızdan elde edilebilir, daha ekonomik olan kimyasal maddelerin katkı maddesi olarak kullanımına olanak sağlayacak biçimde sürdürülmelidir. Bir kimyasal maddenin kimi zaman bir başkasıyla değiştirilmesi gereksinimi, yalnızca ekonomik ve teknik sağlantılar için değil, maddenin kuşkusuz toksisitesini gösteren yeni bir bilimsel bulgunun sonucudur. Burada önemli esas olan hem katkının kendisi hem de bu maddeyle işlem gören gıda maddesinin kendisidir.

İstenilen etki, sanayinin gelişmesine bağlı olarak, teknik ve

ekonomik bakımdan uygun teknik işlemlerle sağlanırsa, bazı katkı maddelerinin kullanılmasından vazgeçilebilir. Ayrıca, katkı maddeleri teknik eksiklikleri ve bozulmaları gizliyor, gıdanın değerini düşürüyorsa yasaklanmalı ve ağır biçimde cezalandırılmalıdır.

Geri kalmış ülkeler için gıda zenginleştirilmesi ve kuvvetlendirilmesi önemlidir. Bu nedenle ülkenin temel gereksinmesine uygun olacak biçimde özel besleyiciler ve katkı maddeleri kullanılması için gerekli düzenlemeler uygulanmalıdır. Özel besleyicilere örnek olarak, vücut gelişmesi için bazı amino asitler, beslenme eksikliklerini gidermek için vitaminler ve mineraller verilebilir. Amino asitlerden Alanine, Arginine, Cystein, Histidine, Isoleucine, Lysine, Proline, Serine, Thereonine ve Tryptophan gibi vitaminlerden Vit D<sub>2</sub>, Vit D<sub>3</sub>, Vit E, Vit A, Vit K gibi. Minerallerden Zn, Ca, Cu, Fe, Mg tuzları, KCl, KI gibi. Bunların katılma miktarları istenilen beslenme etkisini vereceği miktardan fazla olmamalı, işlem sonunda besleyici bileşimini yitiren gıdalara katılan besleyici katkıları, gıdaların bağlı olduğu sınıflara göre çeşitli miktarlarda olmalıdır.

Nüfusun tüm katmanlarında tüm ekonomik düzeylerde iyi beslenmeyi sağlamak, gıdalara katılan özel besleyicilerin katılmaları için bazı ilkeler düşünülmelidir.

1 — Gıda fizyolojik ve ekonomik olarak tüketici nüfusun önemli bir kısmı için avantajlı olmalıdır.

2 — Gıda, katılması düşünülen besleyici için tüketimin etkili bir aracı olacaktır.

3 — İşlem sırasında besleyici bileşimini yitiren gıdalara katılan besleyici katkıları, gıdaların dahil olduğu sınıflara bağlı çeşit ve miktarlarda olmalıdır.

4 — Diyet gıdasına temel olan besleyici katkının yenilenmesi isteğinin bilimsel gelişimi, teknik yada ekonomik değişiklikler beslenme yönünden önemli ürünlere yol açtığı zaman gereklidir.

Sonuç olarak şunu söyleyebiliriz; saf yiyeceklere ve beslenme eksikliklerine karşı gıdalara gereksinmemiz olduğu sürece, tarımsal kullanım için gerekli maddelerin kullanımındaki yanlışları önlemek üzere, ek besleyici ve teknik araştırmalarda yasal yardımlar düşünmemiz gereklidir.

## PROPERTIES OF FOOD ADDITIVES AND CONSIDERATIONS ON THEIR EFFECTS

Necmiye HÜSREVOĞLU

### SUMMARY

A food additive is any substance the intended use of which results or may be expected to result, directly or indirectly, affecting the characteristics of any food or becoming a component of the food product, mostly carrying no nutritional value by themselves and naturally couldn't be found in the structure of the food. They are the substances or the mixture of the substances which are used during, producing, manufacturing, packaging, processing, preparing, and transporting.

Food additives could be classified as follows.

1 — Intentional food additives; purposely added for specific function in accordance with legal requirements. These; a — maintain the nutritional quality of a food, b — increase the quality and stability, c — make the food attractive to the consumer in a manner which does not lead to deception, d — provide essential aids in food processing.

2 — Unintentional (incidental) food additives; have no function in the manufactured food, but become a part of the food product through some phase of production, processing, storage, packaging or agricultural applications. (Except therapeutics)

According to the report of «Joint FAO/WHO Codex alimentarius Commission» food additives still in use need not examination for minimum risk in use until it is seen necessary. All food additives proposed in the future should be subjected to toxicological examination to minimize risk before being accepted for use.

At all economic levels in all parts of the population to maintain good nutrition some principles must be considered; 1 — The

food would be physiologically or economically advantageous for a significant segment of the consumer population. 2 -- The food would be also effective vehicle of distribution for the nutrient to be added. 3 -- In addition the nutrients to the food that loses its nutritive content during processing should be the kinds and quantities associated with the class of food involved. 4 -- Scientific evaluation of the desirability of restoring an essential nutrient to the diet food is necessary when technological or economical changes lead to a nutritionally significant products.

Value of adding specific nutrients and other food additives is sometimes quite different in technically underdeveloped countries, for example, for these countries food enrichment or fortification may be important, thus special regulations for adding specific nutrients and food additives to food should be adopted to the actual needs of that country.

As a result we can say that since we need pure food and food against hazards of ignorance we must consider legislative aids against errors in the use of chemicals available for agricultural use and additional nutrition and technical research.

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

- 1 -- AYRES, J.C. ve digerleri, Chemical and Biological Hazards in Foods
- 2 -- STEPHEN, Joan M.L. -Ab C. FIELD-T.G. TAYLOR. Vol 31, 1972 The Nutrition Society.
- 3 -- FURIA, Thomas E. Handbook of Food Additives.
- 4 -- Food Additive Control In U.S.S.R. (FAO Food Additive Control Series No : 8).

**YUGOSLAV BİLİM VE SANAT AKADEMİSİ**  
**11 İNCİ ULUSLARARASI İMMUNOLOJİ SİMPOZYUMU**  
**İNTERFERONUN ÜRETİMİ, STANDARDİZASYONU VE KLİNİK**  
**KULLANILIŞI İLE İLGİLİ SİMPOZYUM İZLENİMLERİ**

8 - 9 Haziran 1977

Zagreb - YUGOSLAVYA

Doç. Dr. Azmi ARI (\*)

Refik Saydam Merkez Hıfz. Enst.

8 - 9 Haziran 1977 tarihlerinde Zagreb İmmunoloji Enstitüsünce tertiplenen İnterferonle ilgili Simpozyuma, Enstitü Müdürü Sayın Prof. Dr. İkiç'in daveti ve Sağlık Bakanlığımızın onayı ile katıldım.

Viral hastalıklarda etkene yönelik tedavilerin çok ölçülü ve sınırlı olduğu yakından bilinmektedir. Bu karşılık, bilim adamları dünyanın her yerinde yoğun bir çalışma içerisinde bu alanda birşeyler bulma çabalarını sürdürüyorlar. İnterferon üzerindeki çalışmalar da bunlar arasındadır. İzlediğimiz kadarıyla, yakın bir gelecekte, İnterferonla ilgili uygulamalarda büyük aşamalara varılacağını söylemek mümkündür.

Toplantıya DSÖ temsilcisi ile Amerika, Rusya dahil çeşitli ülkelerden 20'nin üzerinde bilim adamı katılmış ve 25'e yakın tebliğ sunulmuştur.

Sayın Enstitü Müdürü Dr. İkiç, toplantıyı açış ve İnterferonla ilgili gelişmeleri sunuş konuşmasında aşağıda sıralanan sorunlara değinmiştir.

---

(\*) Hacettepe Ü. Tıp Fak. Öğretim Üyesi ve RESAMENS Müdürü  
(Dergiye verildiği tarih : 20.6.1977)



İnterferonun üretimi, laboratuvar incelemeleri ve klinikde uygulanması ile ilgili çalışmalarda son yıllarda büyük bir gelişme göze çarpmaktadır. Bu gelişme sonucu olarak, 2 yıl önce Zagreb'te yapılan birinci Uluslararası İnterferon toplantısından bu yana biriken çalışma ve bilgilerin, tekrar karşılaştırılması gereksinimi duyulmuştur.

Bir çok ülkelerde klinikde kullanılmak üzere İnterferon üretimi, insan kökenli lökosit hücre süspansiyonunun (HLI) bazı viruslarla örneğin sendai virusla uyarılmasıyla elde edilmekteydi. Bu madde ya doğrudan, olduğu gibi yüzeysel bir biçimde enfeksiyonlarda kullanılmış ya da saflaştırılıp yoğunlaştırıldıktan sonra parenteral yolla uygulanmıştır.

Bu arada, İnterferon üretimi geliştirilmeğe çalışılmış ve insan kökenli fibroblastlar ve değiştirilmiş başka hücreler, örneğin limfoblastoidler bu amaçla kullanılmıştır.

Geçen süre içerisinde var olan hücre (cell substrate) ler geliştirildiği gibi yeni hücre substratlar elde etmek üzere araştırmalar sürdürülmüştür. Bu çalışmalar, İnterferon üretiminde işi yeni bir aşamaya getirmiştir. Ayrıca yüksek titrede İnterferon üretimi elde etmeyi amaçlayan metodlar geliştirilmiştir.

Aslında değişik preparatların potenslerinin ölçülmesi, bunların belli bir standartla kıyaslanarak antiviral etkilerinin gösterilmesi esasına dayanır. Bugün uygulamada kullanılan standart referens preparat, 1969'da hazırlanmıştır. Bunun Uluslararası değeri bir ölçüde geçici niteliktedir denebilir. Bugün konunun önemi göz önüne alınarak, güvenilir uluslararası yeni (HLI) standart ya da standartların hazırlanması zamanı gelmiştir.

İnsan kökenli lökosit İnterferon preparatları antiviral etkileri yanısıra, diğer biyolojik etkilerde gösterirler. Bunlar arasında örneğin, değişmiş hücrelerin (transformed cells) üremesini inhibe etme yeteneği sayılabilir. Bu özellik interferonun kendisi tarafından oluşturabilmesi yanısıra sellüler bağışıklığın diğer komponentlerince gerçekleştirildiği şeklinde yorumlanabiliyor. İnterferonun virus hastalıkları dışında özellikle tümör tedavisinde kullanılması sırasında bu olgunun değerlendirilmesi ve ölçülebilmesi önem taşımaktadır. Bugünkü durum, ve geleceğe yö-

nelik gelişmeler değerlendirilmek gerektiğinde, İnterferon preparatlarının klinik uygulamalarda biyolojik etkenlikleri yanısıra yayılmayı önleyen (anti-invasif) etkilerinin enine boyuna araştırılması zorunlu ve yararlı görülmektedir.

Yine bugünkü bilgilerimizle interferon etkilerinin kimyasal metotlarla ölçülmesi yapılamamaktadır. Oysa, interferonun klinikde başarıyla kullanılması, bir taraftan içerdiği ve kapsadığı aktif maddelerin dozajının yapılabilmesi yanısıra değişik üreticilerin preparatlarının biyolojik bir standarda göre kıyaslanabilir hale getirilmesiyle değer kazanır. Bu olanaklar uniformülüğü sağlar ve güvenilirliği temin eder. Böylece uluslararası güvenilir bir standardın hazırlanması ve hizmete sunulması, araştırmaları kolaylaştırması yanısıra, interferonun klinikde güvenle kullanılması için zorunlu hale gelmiştir.

İnterferonun geniş ölçüde kullanılması ancak saptanacak bir standarda uygun biçimde ve koşullarda hazırlanması ve piyasaya sunulmasından sonra, yaygınlaşabilir. Bu toplantı sonunda DSÖ'ne konunun ele alınması ve koordine edilmesi yönünden bir öneride bulunulması düşünülmelidir. Ancak, işin önemi ve zorluğunda açıklamakta yarar vardır.

İnterferonun insan organizmasının savunma mekanizmasını takviye ederek malign tümör dokusunun metastaz yaparak yayılmasını önlediğine ait gözlemlerin olduğunu söylemiştik. Bu olgunun doğruluğunu kesin olarak saptamak amacıyla araştırmaların sürdürülmesi gereklidir. Çok dikkatle seçilecek olgularda, interferonun ilk tümör oluşumunu ne ölçüde etkilediği araştırılabilir.

İnterferon oftalmolojide epidemik keratokonjunktivitis, blefarokonjunktivitis ve çiçek aşısı virusunun neden olduğu keratitislere tedavilerinde ve hastanelerde bulaşan ve oluşan epidemik keratokonjunktivitlerin önlenmesinde ve iyileştirilmelerinde deneysel olarak kullanılmaktadır. İnsan influenza hastalığının tedavisinde (HLI) interferonun bir defa inhalasyon biçiminde verilmesi başarıyla denenmiştir.

İnterferon çiçek aşısı komplikasyonu deri ve mukoz membran lezyonlarının tedavisinde, yerel uygulamalarla etkinlik göstermiştir. Bunların dışında dudak ve genital organ uçuklarında,

herpes zosterde ve zararsız urlardan kondilomata okuminata da interferon topik uygulama biçiminde başarı ile uygulanmıştır. Ayrıca kronik aktif B tipi Viral Hepatitlerde olduğu gibi İnterferonun etkin olabileceği başka hastalıkların bulunduğuna ait ümit verici gözlemlerden söz edilmektedir.

Bütün bu sayılan ve ümit verici interferon uygulamaları ve henüz bilmediğimiz yeni alanlar da kullanma gereği interferonla ilgili her yöndeki çalışmaların örneğin interferonun büyük ölçüde ve ucuz üretimi başta olmak üzere bugüne kadar olduğu gibi bundan sonrada büyük ölçüde bilgi alışverişini zorunlu kılmaktadır. İnterferon kullanırken aşağıdaki sorunlar sürekli olarak hatırdta tutulmalı ve dikkat edilmelidir :

- 1) Preparattaki aktif madde miktarı
- 2) Dozlar arası zaman
- 3) İnterferonun saflık derecesi ve uygulama yeri

Başarılı bir sonuç almada bu ve benzer bilgilerin çoğalması, toplanması ve değerlendirilmesi gerekmektedir.

Klinik araştırmalarda HLI iki yolla ya yerel olarak ya da sistemik biçimde parenteral yolla kullanılıyor. İnterferonun sistemik ve parenteral uygulamasında iyice saflaştırılmış, yüksek dozda ve uzun süre verilerek kullanılması gerekiyor. Buna karşılık topik uygulamada interferon sulu ya da yağlı damlalar, merhem ve krem ya da enjeksiyon halinde kullanılıyor.

Sistemin kullanıma karşın interferonun topik uygulaması genellikle basittir; dokuda istenen yoğunluğu sağlamak için az miktarlar yeterli olabilmekte, ve sonucun elde edilmesi ile takibi kolayca yapılabilmektedir. Bu uygulamalarda ,interferona bağlı yan etkiler az olmakta ya da olduğunda kolayca geçiştirilmektedir.

İnsana verildiğinde interferon üretimini uyaran nontoksik maddeler bulunmuştur. Bu yolla vücutta interferon oluşturulmasında (Poly - I ve Poly - C, faj orijinli çift iplikli (double stranded) RNA - f<sub>2</sub> - RNA) maddeler deneysel olarak kullanılmaktadır.

İnterferon, hücrel bağışıklık mediatörlerinden biridir. Gerçekten lökosit doku kültürlerinde, hücrel bağışıklıkta mediatör olarak rol alan çok sayıda maddeler oluştuğu gösterilmiştir.

Genellikle, bu mediatörlerin oluşumları aşağıda açıklanan biçimde gelişiyor denebilir. Bir organizmin duyarlı hale gelmiş hücreleri spesifik antijenle karşılaştıklarında hücre üremesinin bir aşamasında bu mediatörler kendiliklerinden meydana gelirler. Hücresel bağışıklık mediatörleri belkide canlıda hücresel bağışıklığın bütün görüntülerinin nedenleridir.

Bugün bizim bir ölçüde açıklıkla bildiğimiz faktör interferondur. Diğer taraftan interferon diye isimlendirdiğimiz kaba madde tek bir madde mi, yoksa bir çok aktif maddeler karışımı mı olduğu sorunu, yanıtlamaya açık duruyor.

Dr. İkiç toplantının açılışında yukarıda sıralanan konuşmayı yaparak, interferonla ilgili bilgilerin vardığı aşamayı sergiledi.

Birinci bölümde, değişik ülkelerden araştırmacılar 8 tebliğle, interferon üretimindeki gelişmeleri kendi çalışmalarının ışığı altında ayrıntılarıyla açıklamaya çalıştılar; bunları şöyle özetleyebiliriz :

A — İnterferon üretimi başlıca üç tip hücrede yapılagelmektedir.

- 1 — İnsan lökosit hücrelerinde, (donörlerin dolaşım kanından)
- 2 — İnsan fibrosit hücrelerinde, (Embriyon akciğeri ya da prepusium)
- 3 — İnsan limfoblastoid hücrelerinde.

B — Bu hücrelerde interferon üretimini sağlamak amacıyla kullanılan uyarıcılar arasında, Sendai virusu başta olmak üzere bazı zararsız viruslar ve bazı kimyasal maddeler (Poly I, Poly C ve Faj orijinli double streded RNA) kullanılagelmektedir. Her bir üretim sisteminin kendine özgül özellikleri, bir taraftan yeterince bollukta interferon üretimini sınırlarken öte yandan, yan etkisi fazla bir üretim, kullanmayı zorlaştırıyor.

Yakın zamana kadar interferon üretiminde en çok kullanılan metod birinci, yani lökositlerden elde etme şeklindeydi. Burada karşılaşılan önemli sorun, yeterince lökosit sağlama zorluğu yanı sıra, insan kanı kullanılan her konuda karşılaşılan diğer çeşitli sorunlar oluyor.

Fibroblastlarda interferon üretimi daha bol yapılabilmektedir. Ancak bu hücreleri süspansiyon şeklinde üretmek mümkün olamamıştır; zemine yapışarak üreyen fibroblastlardan üretimde başka sorunlar karşımıza çıktığı gibi diğer önemli bir sorun, fibrosit kökenli interferonların insana enjeksiyon yoluyla verildiğinde şiddetli ateş yükselmesi yapması oluyor.

Limfoblastlarda hazırlanan interferon, lökositlerde hazırlanana benzer özellikleri yanısıra yan etkilerinin daha az olduğu belirlenmiştir.

Bu arada önemli olan diğer sorunları şöyle sıralamak olanağı var :

- 1 — Henüz tedavide kullanılacak kadar bol miktarda interferon üretim safhasına gelinememiştir.
- 2 — Maliyet çok yüksektir.
- 3 — Interferonun biyolojik ve kimyasal yapısının özellikleri yeterince öğrenilememiştir.
- 4 — Birim hacimde yüksek ünite interferon elde etmek için fizik ve kimyasal yöntemlerin neler olabileceği, son çalışmaların başlıca araştırma konularını oluşturmaktadır.

Interferonun klinikte uygulanmasıyla, ilgili Amerika'da yapılan çalışmalar toplantiya katılan Amerikan araştırmacı Galasso'nun işaret ettiği gibi gerçekten çok gecikmiş ve yavaş gelişmiştir. Bunun başlıca nedenleri arasında, 20 yıl kadar önce İngiltere'de Isaacs'ın interferonu tanımlamasından bu yana geçen süre içerisinde yeterince interferon üretilmemesi yanısıra insan vücudunda interferon oluşmasını uyaran, non antijenik ve non toksik maddelerin ancak son yıllarda bulunmuş olması gösterilebilir. Bu arada, 1976'da Hans Strander ve arkadaşlarının Osteojenik Sarkoma üzerindeki klinik çalışmaları ile yine 1976 da Thomas Merigan ve arkadaşlarının kronik Hepatitler üzerinde yaptıkları çalışmalardan alınan olumlu sonuçların, klinik çalışmalara yeni bir hız kazandırmış olduğunu öğreniyoruz.

Enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde, lökosit orijinli interferonla, insan diploid fibrositlerinde üretilen interferonlardan yararlanılması yanısıra, limfoblastlardan elde edilen interferon

ekonomik olmasına karşılık çözümlenmesi gereken problemleri nedeniyle kullanımda ikinci sırayı almaktadır. Yakın bir gelecekte interferonların kimyasal yapılarının tanımlanacağı ve üretimde büyük gelişmelerin olacağı sanılmaktadır.

Toplantıda İnterferonun tedavide kullanılması ile ilgili sunulan tebliğlerde sırayla aşağıdaki konulara değinilmiştir :

- 1 — İnsan vücudunda interferon oluşumuna yönelik olarak, çift iplikli faj orijinli RNA ile klinik çalışmaların yapılması,
- 2 — Cilt belirtileriyle seyreden herpes, herpes zoster, Çiçek aşısı gibi viral hastalıklarda ve derin cilt yaraları ile yanıklarda yerel interferon uygulaması sonucu iyileşme gelişmelerin gözlenmesi,
- 3 — Kadınların meme kanserlerinde intra plöral ve uterus serviks kanserlerinde lokal interferon uygulanmasından başarılı sonuçların alınması,
- 4 — Kuduzun korunması ve tedavisinde interferonla yapılan çalışmalar,
- 5 — Hayvanlarda üretilen interferonun insan hastalıklarında kullanma olasılığı gibi konularda toplam 16 tebliğ sunuldu.

Yukarda kısaca açıklanan tebliğlerin ve genel bilgilerin ışığı altında toplantıya katılan bilginler, aşağıda sunulan konularda fikir birliğine varmış ve bu hususu DSÖ ve diğer ilgililere öneri olarak duyurmaya karar vermişlerdir.

## ÖNERİLER

1 — 1969 larda hazırlanıp kullanıma sunulan standart interferon preparatı bir ölçüde geçerliliğini sürdürmektedir. Ancak fibroblast ve limfoblastoid kökenli yeni interferonlar için yeni bir standart interferon preparatı hazırlanması gerekmektedir.

2 — İnterferonların antiviral etkileri yanısıra, immun sistemle ilgili gözlemler ve bulgular olmaktadır. Bu sonuncu olay-

ların nedenleri anlaşılammakta ve açıklanamamaktadır. Bu nedenle interferon hazırlanmasında antiviral etkinlik yanısıra, interferonun in-vitro olarak makrofajlar ve immuno-kompetan hücreler üzerindeki etkinlikleri incelenmelidir.

3 — Açıklandığı gibi elde değişik kökenli (Lökosit, Fibroblast ve Limfoblastoid) üç tür interferon mevcuttur. Her birinin bir diğerinden farklı üstünlükleri olduğu gibi zayıf tarafları da vardır. İlk amaç bunlardan yeterince üreterek, her birini etkin oldukları sanılan konularda klinik denemelerde bol kullanılabilmek olacaktır. Bu anlamda sonuç ve karar alıcı çalışmalar gerçekleştirilmesi halinde, arkasından yeni araştırmaların bol ve ekonomik üretime yönelik olması önerilmektedir. Bu husus, bir yandan daha etkin uyarıcı virus ya da kimyasal maddelerin bulunmasını gerektirecek; diğer yandan, üretimde yeni hücre soyları denenmesine neden olacaktır.

4 — Önemli diğer bir sorun, hücrede interferon üretimiyle ilgili genin ortaya çıkarılmasına yönelik çalışmaları kapsayabilir. Bu hususta elde edilecek olumlu sonuçların pratiğe yansıtılması olasılığı vardır. Örneğin söz konusu gen laboratuvarında kolay ve bol miktarda üretilen bir bakteriye transfer edilebilir.

5 — İnterferonun saflaştırılması hususlarındaki çalışmalar bize kimyasal yapının açıklanmasını sağlayabilir. Bu takdirde interferonun invitro sentezi gerçekleşebilir. Son iki yıl içerisinde interferon üretiminde büyük gelişmeler olduğu bir gerçektir. Ancak elde edilen miktarlar arzu edilen çalışmaları gerçekleştirmeğe yetmemektedir. İnterferon üretimini kamçılayan maddelere olan istek devam ediyor. Bu çeşit etkin ve zararsız maddelerin araştırılıp bulunması ve klinikde interferonla birlikte verilerek adjuvan gibi kullanılmaları önerilmektedir.

6 — Ayrıca, etkisi ölçülü bakteri ve virus aşılarında adjuvan olarak bu maddelerin kullanılabileceğine ait bulgular vardır.

Kaba ve bir ölçüde saflaştırılmış interferonun, yerel ve yüzeysel uygulaması yanısıra parenteral uygulamasıyla aşağıda sıralanan hastalıklarda bir ölçüde etkin sonuçlar alınmıştır.

— Gözün uçuk virüsüyle oluşan enfeksiyonlarında

- Kronik aktif hepatitlerde (yüksek sayıda dane partikülleri saptanan hastalarda)
- Enfluenzada
- Herpes zosterde
- Kondilomata aküminatada

Bunlardan bir kısmında sonuçlar her çeşit kontrollu deneyler sonucu saptanmıştır. İlerde yapılacak bu tür çalışmaların ve sonuçların karşılaştırılır biçimde olmasını sağlayacak kriterlerin saptanması gerçekleşecektir. Bu arada interferonun antiviral etkisi yanısıra immun sistemdeki tepkilerinin ortaya konması yararlı görülmektedir.

İnterferonun genel klinik uygulamaya sunulmasından önce, (double blind placebo) kontrollu çalışma sonuçları yayımlanmış olmalıdır. İlacın yan etkileri, her bir hastalıkta dozu, verilme aralıkları ve verilme süresi yeterince açıklığa kavuşmalıdır.

7 -- İnterferonun virüs üretimini önleme ya da hızlandırma gibi her iki yönde etkilediği biçimindeki bulgular yanısıra, immun sistemde aynı biçimde etkilediği söylenebilir. Bu arada doku kültürlerinde hücre üremesini de aynı biçimde etkilediğine ait bulgular vardır. Bu bulgular bizi interferonun, tümör hücrelerine spesifik etki yapabileceği görüşüne götürebilir. Ham (Kurüd) interferon uygulaması sonucu bazı urlarda gözlenen gerileme, target hücrelerin etkilenmesi ile ilgili olabilir. İnterferon uygulanması sonucu elde edilen çeşitli bulguları tek bir madde etkisine yöneltmek sakıncalıdır.

8 — Aşlında interferon diye isimlendirdiğimiz madde belkide bir kaç ayrı maddeden oluşmaktadır. İnterferonun antiviral etkisi dışında gözlenen bütün olayların bu arada özellikle cell mediated ve humoral immun sistem üzerine olan etkileri çok yakından izlenmeli ve deneylerle saptanmaya çalışılmalıdır.

9 --- Bu arada, yukarda dökümü yapılan bütün ileriye yönelik çalışmaların kısa sürede başarıya ulaşması bakımından, DS Örgütünün koordinatörlüğü yararlı görüldüğünden, bu yönde bir atılım yapılması önerilmiştir.



10 — Ayrıca İnterferon çalışmalarını sürdürüp 2. toplantıyı organize eden Zagreb İmmünoloji Enstitüsü Direktörü Sayın Prof. İkiç'e şükran borcu sunulması önerilmiş ve benzer bir toplantının 2 yıl sonra ve yine Zagreb'de yapılması uygun görülmüştür.

İnterferon simpozyumuna sunulan çalışmalardan bir kısmının konu ve araştırmacıları aşağıya çıkarılmıştır.

### İNTERFERON ÜRETİMİ VE KONTROLÜ

Mécz I. ve Béladi, (Macar) : İnsan lökositlerinde interferon üretimini etkileyen faktörler,

Kicshide T., ve ark., (Japon) : Lökosit ve limfoblastoidlerden üretilen interferonun özellikleri,

Finder N.B. ve Christofinis G., (İngiltere) : Limfoblastoid hücre soyunda üretilen interferonla klinikte kullanma denemeleri,

Bode G., (Avusturya) : İnsan limfoblastoid interferonun üretilmesi ve saflaştırılması,

İkiç D., Luliç V. ve ark., (Yugoslavia) : FS-4, MRC-5 ve WI-38 insan diploid hücrelerinde interferon üretimi,

Hilfenhaus J., (Batı Almanya) : İnsan fibroblast interferonu ünitesi gereği hakkında,

De Clercq E., (Belçika) : Novel polinukleotid'in interferon üretiminde uyarıcı yeri,

### İNTERFERONUN KULLANIMI

Galasso G.J., (U.S. Amerika) : Amerika'da interferon çalışmaları,

Levy H.B., (U.S. Amerika) : Stabilize Poly I ve Poly C hakkında klinik veriler,

Borecky L., ve ark. (Çekoslovakya) : Faj orijinli Dabl-strönded RNA'le klinik denemelerde yeni sonuçlar,

- İkiç D., Smerdel S. ve ark. (Yugoslavya) : Viral hastalıklarda interferonun lokal ve yerel kullanılmasında elde edilen sonuçlar,
- Scott G.M. ve ark., (İngiltere) : İnsan ve maymunun cildinde Çiçek aşısı lezyonlarının fibroblast kökenli interferonla ilk iyileştirme çalışmaları,
- Malécek J., Smerdel S. ve İkiç D., (Yugoslavya) : İnterferonun lokal olarak derin yara tedavisinde yeri,
- Jereb B., ve ark. (Yugoslavya) : Plevrada metazıtaz yapmış göğüs kanserli hastada intraplevral olarak insan lökosit interferonu ile tedavi sonuçları,
- Majer M. ve ark. (Batı Almanya) : İnterferonun kuduzun korunmasında ve tedavisinde rolü,
- Koprowski H., (U.S. Amerika) : İnsanı kuduzdan koruma,
- Filipic B., ve Likar M., (Yugoslavya) : Yabancı hayvan dokularında interferon üretimi sorunu ve bunun in-vitro ve in-vivo kullanılması,
- Soloviev V.D., (U.S.S. Rusya) : İnterferon - Bugün ve yarını

## AŞILAMA HİZMETLERİNDE AŞI KARTLARININ ÖNEMİ

Dr. Zafer ÖZTEK (\*)

Hacettepe Ün. Tıp Fak.

### Ö Z E T

Ülkemiz için önemi büyük olan aşılama hizmetlerinde «aşı kartı» uygulamaları genellikle ihmal edilmektedir. Bu durum gerek aşılama hizmetlerinde yanılığlara gerekse bazı hastalıkların ayırıcı tanılarının yapılmasında güçlük- lere neden olmaktadır. Aşı kartı uygulamalarının ülke ça- pında yaygınlaştırılması ve ailelere sağlık kuruluşlarına her çağvuruşta bu kartları da beraberlerinde getirme alışkanlı- gının kazandırılması önemli bir aşama olacaktır.

Bugün için en önemli sağlık hizmetlerimizin başında çocuk sağlığı hizmetleri kabul edilmektedir. Bu görüşü paylaşanları haklı çıkartacak pekçok neden vardır. Herşeyden önce, ülkemiz bebek ölüm hızı yönünden Dünya ülkeleri içinde en yüksek hız- lara sahip ülkeler arasındadır. Bunun yanısıra yurdumuzda tüm ölenler içinde beş yaşından küçük olanların oranı da oldukça yüksektir. Bu oranın Türkiye'deki gerçek değerini bilememekle birlikte 1967 yılında ülke çapında yapılan bir araştırmada tüm ölenlerin % 53.6'sının beş yaşından küçük çocuklar olduğu bu- lunmuştur (1). Bu bebek ve çocukların ölüm nedenleri arasında ise bulaşıcı hastalıklar önemli bir yer işgal etmektedir. Diğer ta- raftan, ülkemizde bulaşıcı hastalıkların morbidite ve fatalite hızlarının da yüksek olduğu bir gerçektir. Sayılan bu yüksek hızlar, yurdumuzda çocuk sağlığı açısından çözüm bekleyen bir- çok sorunun bulunduğunu göstermeye yeterlidir. Bu sorunlar içinde bulaşıcı hastalıklar öncelik almaktadır.

(\*) Toplum Hek. Kür. Öğr. Görevlisi.  
(Dergiye verildiği tarih : 5.4.1977)

Bulaşıcı hastalıklarla yapılacak savaşın ağırlık noktasını koruyucu hekimlik hizmetleri oluşturmaktadır. Bu hizmetler içinde sağlık eğitimi, çevre koşullarının düzeltilmesi gibi işlemlerin yanısıra aşılama hizmetlerinin rolü çok önemlidir. Denilebilir ki, bulaşıcı hastalıklarla savaşta bizi en kısa yoldan ve etkili biçimde başarıya ulaştıracak olan şey, tüm ülkeye yayılmış bir bağışıklama hizmeti olacaktır.

Aşılama tüm Dünya ülkeleri için önemli bir sorundur. Nitekim, 1977 yılındaki Dünya sağlık günü «aşılama» konusuna ayrılmıştır. Bu konunun yurdumuzda bir gün yerine bir hafta süreyle ele alınması ülkemiz için aşılamanın daha da önemli olduğunun kanıtıdır.

Ülke çapında yapılacak bir aşılama hizmetinin bulaşıcı hastalıkların görülüş sıklıklarında azalmayı sağlayacağı birçok kez gösterilmiştir. Bu sonucun ülkemizdeki en canlı örneği Etimesgut Sağlık Bölgesidir. Örneğin, bu bölgede 1967 yılında boğmaca morbidite hızı on binde 73.9 iken 1970 yılında 11.3'e, 1974 yılında 7.0'a, 1975 yılında ise 2.9'a düşmüştür (2). Kızamık morbidite hızında da giderek düşüş görülmüş ve 1967 yılında on binde 415.0 olan bu hız 1975 yılında 181.7'ye kadar düşmüştür (2). Etimesgut bölgesinde 1970 yılından beri çocuk felci vakasına rastlanmamıştır.

Bu hastalıkların görülme sıklıklarındaki azalmaların en geçerli açıklaması bu bölgede sürekli olarak yapılmakta olan aşılama hizmetleridir. Ancak, bu hizmetlerin yürütüldüğü birçok yerde ailelere verilen «aşı kartları» genellikle ihmal edilmektedir. Oysa, ailelerin ve özellikle annelerin bilgi düzeylerinin düşük olduğu Türkiye gibi ülkelerde aşı kartlarının önemi daha da büyüktür. Bu kartlar olmadığı takdirde birçok ana - baba çocuklarının daha önce hangi aşuları ve kaç kez oldukları sorusuna yeterli cevap verememektedirler. Bu eksikliğin iki önemli sakıncası olabilir :

1. Ülkemizde kırsal yöre'lerden kentsel yörelere hızlı bir nüfus akımı olmaktadır. Göç eden bu ailelerin bir kısmı önce büyük şehirlere yakın uydu kentlere yerleşmekte, burada bir süre oturduktan sonra bir başka yere yada bir büyük kente göç etmektedirler. Bu olgu, iç göçlerden ötürü görülen nüfus hareketliliğini daha da arttırmaktadır. İşte başta bu neden ol-

mak üzere bazı etkenler sonucu aileler çocuklarının aşılarını aynı örgütte yaptıramamaktadırlar. Diğer bir deyişle, bir bölgede ilk doz aşısı yapıları çocukların aşılarının devamının bir başka bölgede yapılması gerekmektedir. Ancak, bu çocuklara daha önce hangi aşıların yapıldığını gösteren bir belge olmadığından ve çok kez ana - babalar da bu konuda yardımcı olamadıklarından bu çocuklar ya gereksiz yere yeniden aşılanmakta yada daha sakıncalı olarak edinilen yanlış bilgi sonucu yapılmamış bir aşı yapılmış gibi kabullenilmektedir. Çocuk izlemelerinin aynı örgüt ve aynı sağlık personeli tarafından sürdürüldüğü bölgelerde ve o bölgenin yerli aileleri için bu sakınca ihmal edilebilir.

2. Bazı klinik semptomlarla hekime başvuran hastalarda ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmak üzere bu kişinin daha önce aldığı aşıların cinslerini, doz sayılarını ve hatta yapıldığı tarihlerini bilmek gerekmektedir. Özellikle difteri, tetanoz ve çocuk felci aşıları ile ilgili olarak sık sık ailelerin bilgilerine başvurulmaktadır.

Aşı kartı uygulamaları birçok batı ülkesinin yanısıra gelişmekte olan bazı ülkelerde de yapılmaktadır. Öyle ki, bazı ülkeler yalnızca aşılama değil, hastalık kayıtlarının da aileler tarafından saklanması yoluna gitmişlerdir. Nijerya bu ülkelerden biridir (3).

Türkiye'de aşı kartı uygulamaları çok sınırlı sayıdaki bazı sağlık kurumlarında yapılmaktadır. Fakat, bu uygulamaların yeterli olduğu söylenemez. Bu sistemin ülke çapında yaygınlaştırılması ve ailelere sağlık kuruluşlarına her başvuruşlarında bu kartları da beraberlerinde getirme alışkanlığının kazandırılması önemli bir aşama olacaktır.

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

- 1 — Türkiye Nüfus Araştırmalarından Elde Edilen Hayatî İstatistikler, 1966 - 1967, Ankara - 1970.
- 2 — Etimesgut Sağlık Bölgesi'nin 1973 - 1975 Yılları Çalışma Raporu, Hacettepe Üniversitesi Toplum Hekimliği Enstitüsü yayını, Ankara, 1977.
- 3 — Morley, David; Paediatric Priorities in the Developing World, Butterworths, London, 1974.

## 1974 TÜRK KODEKSİNDE JELATİN VE GELECEK TÜRK KODEKSİ JELATİN MONOGRAFİSİ İÇİN ÖNERİ

Doç. Dr. O. N. YALÇINDAĞ (\*)

Refik Saydam Merkez Hıfz. Enst.

### Ö Z E T

1974 Türk Kodeksinde kayıtlı jelatin için bu kodeksin istediği koşullar, çeşitli dünya Farmakopelerinin kendi metinlerine aldıkları Jelatin için öngördükleri koşullar karşısında eleştirilmiş ve Türk Kodeksinin ilerki baskısında bu madde için bir metin önerisi verilmiştir.

Jelatin Farmasötik Teknolojide çeşitli amaçlarla kullanılır. Bu bakımdan Jelatinden istenecek aralık koşulları çok ciddi olmalıdır. Aşağıda görüleceği gibi buna, 1974 Türk Kodeksinde (ki bundan evvelki Türk Kodeksinden üstün olduğu, bu Kodeksin bir yerinde yazılıdır) hiçte uyulmuş değildir.

- 1 — Hemen bütün Farmakopeler, önce bahis konusu maddenin içeriğini bir kaç sözcük ile de olsa açıklarlar. 1974 Türk Kodeksi, Jelatin için buna neden gerek görmemiş ve bu konuda susmuştur?
- 2 — Nitelikleri konusunda verilen bilgi eksiktir. Şöyleki: «Renksiz veya hemen hemen renksiz, cam gibi parlak ince yapracıklar, hemen hemen kokusuz ve lezzetsizdir» demektir. Bu halde Türk Kodeksi toz yada granüle Jelatin'i kabul etmiyor demektir. Oysa yabancı Farmakopeler, gerçeğe uyarak granüle veya çeşitli incelekte toz Jelatin'i kabul ederlerki, bu gün artık en-

---

(\*) İlaç kontrol Laboratuvarlar grubu Lab. Şefi.  
(Dergiye verildiği tarih : 18.5.1977)

düstrileşen eczacılıkta, hemen sadece bu şekilde kullanılmaktadır.

- 3 — Sülfüröz asit : Çeşitli Farmakopelerin, Jelatin'in sülfüröz asit içeriği için verdikleri rakkamlar incelenirse, çoğunluk Farmakopelerin Jelatin için en çok % 0,05 sülfüröz asit kabul ettikleri görülmektedir. Ancak 1974 Türk Kodeksi, kesin bir rakkam vermemekle yanılmaktadır.
- 4 — Asitlik : 1974 Türk Kodeksi Jelatin çözeltisinin asitliği için bir şey yazmamaktadır. Çeşitli Farmakopeler incelenirse, Jelatin çözeltisinin gereken asitlik limitlerinin farklı olduğu görülür.
- 5 — Arsenik : Türk Kodeksi Jelatin'in Arsenik içeriği hakkında bir şey söylememektedir. Oysa çeşitli Farmakopeler, Jelatin'in içerebileceği en yüksek Arsenik miktarlarını belirlemişlerdir.
- 6 — Ağır metal İyonları : Türk Kodeksi, Jelatin'in en çok ihtiva edebileceği ağır metal iyonları için bir sınır testi vermemektedir. Sadece Bakır iyonları aramaktadır. Şöyleki : (10 gr. Jelatin yakılır, bakiye 3 ml. nitrik asitte çözülür, üzerien amonyak katılır, mavi renk hasil olmamalıdır.) gibi bakır iyonları için ve ne miktara denk olduğu belli olmayan, nitesel bir test vermektedir. Oysaki analitik olarak isbatı mümkün olmayan ağır metal iyonlarının ilaçların parçalanmasında rol oynadıkları düşünülürse, bu işin ne kadar sakat olacağı anlaşılır. Çeşitli Farmakopelerin incelenmesile anlaşılıyorki, 5 ppm ile 100 ppm arasında ağır metal iyonuna müsaade eden Farmakopeler vardır, çoğunluk ise 50 ppm. e kadar müsaade etmektedir.
- 7 — Jelleşme kapasitesi : Türk Kodeksi, Jelatin'in Jelleşme kapasitesi hakkında bir test vermemektedir. Sadece eriyebilme konusunda : (mahlulü soğutulursa % 1 lik bile olsa pelte gibi katılır.) demekle yetinmektedir. Oysa çeşitli dünya Farmakopelerinde bu hususta özel muayene metodları yazılıdır. Bunlar testin yapılacağı kapların

boyutlarını bile vermektedirler. Hepside % 1 lik çözeltisini kullanır ve 10 ml. ile tecrübe yaparlar.

8— Kurutmada kayıp : Çeşitli dünya Farmakopeleri Jelatin için % 15-17 arasında kurutma kaybı kabul ederler. Türk Kodeksi ise bunun için bir şey yazmamakla hata etmektedir. Çoğunlukla % 16 kurutma kaybı kabul edilmektedir.

Bütün bu eksiklikler göz önüne alınarak gelecek Türk kodeksi için bir metin önerisi verdik.

## G E L A T İ N A

### J E L A T İ N

Kollagen ihtiva eden hayvansal materyelden kısmi hidrolizle elde edilen, saflaştırılmış, beyazlatılmış proteindir.

#### Özellikleri :

İnce, renksiz, elastiki, cam gibi parlak yapraklar yada sarımsak veya esmerimsak renkli granüle yada çeşitli incelikte toz şekillerinden olup, kokusuz, lezzetsiz bir maddedir. Etanol'da hemen hemen çözünmez, 20 C. suda bırakılırsa su çekerek şişer, bundan sonra 60°C. suda veya gliserinde kolayca çözünür.

#### Tanımaya reaksiyonları :

— % 1 lik sulu çözeltisinden 5 ml. alınır, 5 damla % 10 luk sodyum hidroksit çözeltisi katılır, 2 damla % 5 bakır sülfat çözeltisi konup çalkalanır, menekşe renk meydana gelir.

— % 1 lik çözeltisinden 5 ml. alınıp % 5 Tannik asit çözeltisinden 1 ml. katılır. Önce bulanıklık meydana gelir, sonra hacimli, beyaz renkli çökelek husule gelir.

#### Saflık muayeneleri :

— Sülfüröz asit : 10,00 gr. Jelatin bir balonda 50 ml. su ile 20 dakika bekletilir, üzerine 50 ml. daha su katılır, 5 ml. % 85



Fosfat asidi ilave edilir, su buharile destillasyona tabi tutulur. Distilla, içinde 30 ml. saf su bulunan bir kaba toplanır, distillasyon hızı o şekilde ayarlanır ki, 400 ml. distilla en geç 60 dakikada toplansın. Distilla N/10 l çözeltisiyle mikrobüret kullanılarak rişasta çözeltisi temasında mavi renge kadar ayarlanır :

$$1 \text{ ml. N/10 } \bar{I} = 3,203 \text{ mgr. SO}_2$$

Jelatin % 0,05 den fazla SO<sub>2</sub> ihtiva etmemelidir.

— Asitlik limiti : Jelatin'in % 1 lik su çözeltisinin pH ı 4,0 — 7,0 arasında olmalıdır.

— Arsenik : Jelatin 2 ppm. den fazla Arsenik iyonu ihtiva etmemelidir.

— Jelleşme kapasitesi : Jelatin'in suda % 1 lik çözeltisinden 10 ml. alınır, cam bir tecrübe tüpüne konur, 0°C. lik buz dolabına konup, 6 saat bekletilir. Tüp alınıp tepesi üstü getirilir, kitle hareketsiz kalmalıdır.

— Ağır metal iyonları : 0,5 gr. Jelatin yakılır, kalıntı üzerinde ağır metal iyonları aranır. Jelatin 50 ppm. den fazla ağır metal iyonu ihtiva etmemelidir.

— Yakma artığı : 0,5000 gr. madde porselen veya platin bir kapsülde yakılır, sonra 500 - 700 C. sabit ağırlığa kadar ısıtılır. Dessikatörde, silikagel üzerinde soğutulduktan sonra tartılır. Jelatin % 2 den fazla kurutma artığı bırakmamalıdır.

— Kurutma kaybı : 105°C. de değişmez ağırlığa kadar kurutulmuş bir kaptaki 1,0000 gr. jelatin tartılır, 10 ml. su ilave edilip 60°C. de bırakılır, sonra su banyosunda ısıtılıp çözülür. Çözelti su banyosunda kuruluğa kadar uçurular, sonra kalıcı ağırlığa kadar 105°C. de ısıtılır, bir dessikatörde silikagel üzerinde soğutulup tartılır. Jelatin kurutmada % 16 dan fazla kayıp vermemelidir.

— Yabancı koku, yabancı lezzet : 2 ml. % 10 luk jelatin çözeltisi, 60 - 80 mm. lik bir saat camına konur. 40 - 60 mm. mesafeden koklanır hiç bir yabancı koku duyulmamalıdır. Ağız su ile çalkanır, % 10 jelatin çözeltisi ağıza alınıp tadılır, yabancı lezzet alınmamalıdır.

## SODYUM LAURYL SÜLFAT VE SODYUM TETRADECYL SÜLFATIN SULU ÇÖZELTİ HALİNDE ÇEŞİTLİ İLAÇLARLA GEÇİMSİZLİKLERİ

Doç. Dr. O. N. YALÇINDAĞ (\*) Ecz. Erten ONUR (\*\*)

Refik Saydam Merkez Hıfz. Enst.

### Ö Z E T

Aniyonik tansiyo aktif maddeler, Sodyum Lauryl sülfat ve Sodyum Tetradecyl sülfatın muhtelif ilaçlarla geçimsizlikleri incelenmiştir.

Sodyum lauryl sülfat aniyonik karakterde tansiyo aktif bir madde olup, ilaçların hazırlanmasında yardımcı olarak, çeşitli maksatlarla kullanılmaktadır. (Penetrasyonu kolaylaştırmak için, Emülgatör olarak v.b.) USP XIX daki Hyodophilic Ointment (1) B.P. 1973 deki Emulsifying vax (2) Pharm. Hungarica da Ung. Stearin. (3) Pharm. Helv. VI daki Ung. Hydrophil. II (4) nin bileşimine girmektedir. Literatürde bu tansiyoaktifle, çeşitli ilaçların aralarındaki etkileşmeler yazılıdır (5, 6, 7, 8, 9, 10). Biz bu yapılanlardan başka, çeşitli sınıflardan maddelerle Sodyum Lauryl sülfatın geçimsizliklerini inceledik.

Sodyum Tetradecyl Sülfat, aniyonik karakterde, tansiyo aktif bir maddedir. Sklerozan özelliği vardır, iç hemorroidler ve Variste kullanılır (11). Dezenfektan çözeltilerde yüzey aktif madde olarak, dezenfektanın penetrasyonunu arttırmak için kullanılır.

---

(\*) İlaç Kontrol Laboratuvarlar Grubu Lab. Şefi

(\*) İlaç kontrol laboratuvarlar grubu Laboratuvar şefi  
(Denkiye verildiği tarih : 17.8.1977)

Bu tansiyo aktif maddenin muhtelif ilaçlarla geçimsizlikleri hakkında literatürde bilgi bulamadık.

### Materyel ve Metod

Sodyum lauryl sülfat - Siegfried A.G. Zofingen/İsviçre

Sodyum tetradecyl sülfat % 50 Jel - Pharmaceutical Research Ltd. (STD) Hereford/İngiltere

Kullanılan diğer maddeler, çeşitli firmaların Farmasötik kalitede maddeleri idi.

Geçimsizlik denemesi yapılacak maddelerin distille sudaki % 1 lik çözeltilerinden veya suda % 1 den az eriyenlerin suda doymuş çözeltilerinden 1 er ml. alınıp Sodyum lauryl sülfatın distile sudaki % 1 lik çözeltisi ve ayrıca Sodyum tetradecyl sülfatın % 50 lik jelinden hazırlanmış suda % 1 lik çözeltisi ile damla damla ilave suretile muamele edildiler. Neticede yüzey aktif madde çözeltilsinin bu ilaveleri sırasında, ya hiç bir değişme görülmedi, bunları tablolarda (—) işaretile belirledik, ya da bir kaç damla yüzey aktif madde çözeltisile bulanıklık ya da çökelek meydana geldi. Bunları tablolarda, az bulanıklıkları (+) çok bulanıklıkları (++) ile çözeltileri de (+++) ile işaretledik. Yüzey aktif madde çözeltilsinin hepsini ilavede (1 ml.) bu bulanıklık ya da çözeltiler ya aynen kaldılar, ya da bulanıklıklar kaybolup berrak çözelti haline geldi, keza çökeleklerde çözünüp berrak çözelti haline geldiler. Bunlarda tablolarda kaydedilmiştir.

Tablo

Maddenin adı Drug	% 1 Sodyum Laurylsulfat	% 1 Dodyum Tetradecyl sulfat
Guanethidin SO <sub>4</sub>	+++ ince çökelek faz, erimedi	+++ ince çökelek faz, erimedi
2 - Hydroxystilbamidin İsethionat	+++ faz, erimedi	+++ faz, erimedi
Stilbamidin İsethionat	+++ Faz, erimedi	+++ faz, erimedi
Pentanidin İsethionat	++ Faz, erimedi	++ faz çökelek
Clidinium bormür	+ fazlasında eridi	—
Aceclidin HCl	—	—
İmbretil	—	++ faz, erimedi
Gallamin Triethiodid	—	+ fazlasında eridi
Melipramin HCl	++ fazlasında eridi	+ fazlasında eridi
Poldin metilsülfat	++ fazlasında eridi	++ fazla, erimedi
Melitrazen	++ fazlasında eridi	++ fazla, eridi
Synthalin A	++ Faz, erimiyor	++ Faz, erimiyor
Synthalin B	++ Faz, erimiyor	++ Faz, erimiyor
Berenil	+++ sarı faz, erimedi	+++ sarı faz, erimedi
Rocornal	—	—
Bethanidin SO <sub>4</sub>	++ faz, erimedi	++ faz, erimedi
Rifampicine	—	—
Rifamycine SV sodyum	—	—
Norefedrin - Etilteofilin	++ faz, eridi	+++ faz, erimedi
Scopolamin Hbr	—	++ faz erimedi
Cotarnin HCl	—	++ faz erimedi
Veritol SO <sub>4</sub>	—	++ faz erimedi
Dihydro ergotamin metansülfonat	—	—
Alypine HCl	+ faz, erimedi	+ faz, erimedi
Physostigmin Salicylate	—	—
Colchicine	—	—

Maddenin adı Drug	% 1 Sodyum Laurylsülfat	% 1 Sodyum Tetradeyl sülfat
Tropenzillium Br.	+++ faz. eridi	+++ faz. erimedi
Lanatoside C.	--	--
Metoclopramid HCl	+++ faz. eridi	+++ faz. eridi
Ergotamin tartarat	+ faz. eridi	+ faz. erimedi
İntensain	+++ faz. eridi	++ faz. erimedi
Methionine	--	--
Dextronmethorphan HCl	++ faz. berrak	++ faz. berrak
Panopium	++ faz. eridi	++ faz. erimedi
Perparin	+++ faz. eridi	+++ faz. erimedi
Aniantadin HCl	+++ faz. erimedi jelleşti	++ faz. erimedi
Benzidainin	+ faz. eridi	+ faz. erimedi
Piribedil	++ faz. berrak	++ faz. erimedi
Amilorid HCl	+++ faz. erimedi	+++ faz. erimedi
4 - Fluorhexidin 2 HCl	++ faz. eridi. jelleşme	++ faz. erimedi
Pralidoxim metilodür	--	--
Obidomin HCl	+++ faz. erimedi	+++ fazla erimedi
Trimedoxime	+++ faz. erimedi	++ faz. erimedi
İpratropium HBr	--	+ faz. eridi
Tacrine HCl	++ faz. erimedi	++ fazlasile çökelek
Ecanazol Nitrate	--	+ fazlasile berrak
NO Spa	++ faz. erimedi	++ faz. erimedi
Butylbignanid	++ faz. eridi	++ faz. erimedi
Propanthelin HBr.	++ faz. eridi	++ faz. erimedi
Glucophage	--	+ faz. erimedi
Nefopam HCl	+ faz. berrak hafif jelleşme	++ faz. erimedi
Guanidinium HCl	+++ faz. erimedi	+++ faz. erimedi
Moroxidin HCl	--	+ faz. berrak

Maddenin adı Drug	% 1 Sodyum Laurylsülfat	% 1 Sodyum Tetradecyl Sülfat
Chloroquin Fosfat	++ Faz. erimesi, çöktü	++ faz. erimesi
Morphine HCl	+++ faz. eridi	++ faz. erimesi
Rimantadine HCl	+ faz. eridi	++ faz. erimesi
Coramin	—	—
Trasicor	+++ fazlasında eridi	++ fazlasında erimesi
Perfenazin	—	—
Acetophenazine Maléate	+ Fazlasile berrak	+ fazlasile berrak
Taxilan	+ fazlasile berrak	++ fazlasında erimesi
Xenitroptum HBr	++ fazlasında berrak	++ fazlasında berrak
Methyl - 1 - Piperidin - 2 - ethyl - 10 - Me sulf. Phenazin	+ fazlasile berrak	++ fazlasında berrak
Lisidonil	++ fazlasile berrak	++ fazlasile berrak
Benilonium Bromid	++ fazlasile berrak	++ fazlasile berrak
Combelen	++ fazlasile berrak	++ fazlasile berrak
Thiopropazat HCl	++ fazlasile berrak	++ Fazlasında erimesi
Melleryl	+++ fazla eridi jelleşme	+ fazlasında berraklaşmadı.
Butylperazin	+ faz. eridi	+ faz. erimesi
Oxmemazin HCl	++ faz. eridi	++ faz. erimesi
Pacatal HCl	++ faz. eridi	++ faz. erimesi
Dietazin HCl	++ faz. eridi	+ faz. erimesi
Promazin	++ faz. eridi, jelleşme	++ faz. erimesi
Thiopropoperazin	+ faz. eridi	++ faz. erimesi
Alimemazin	+++ faz. eridi jelleşme	++ faz. erimesi
Levomepromazin	+ faz. eridi	+ faz. eridi

Metaraminol bitartarat	—	—
Carbachol	—	—
Trifluoperazin 2 HCl	+ faz. eridi	++ faz. eridi
Chlorproguanil	+ faz. eridi	+++ faz. erimedi
Aminacrine HCl	++ faz. eridi	++ faz. eridi
Acranil	+++ faz. erimedi	+++ faz. erimedi
Atabrin	+++ faz. eridi	+++ faz. erimedi
Dibromopropamidine İsethionate	++ faz. erimedi	+++ fazlasında erimedi
Guanfacin HCl	++ faz. erimedi bulanıklık arttı	++ Faz. erimedi bulanıklık arttı

### INCOMPATIBILITIES OF SODIUM LAURYL SULPHATE AND SODIUM TETRADECYL SULPHATE WITH DIFFERENT DRUGS IN AQUEOUS SOLUTION

Assist. Prof. Dr. O. N. Yalçındağ

Pharmacist Erten Onur

#### SUMMARY

The Incompatibilities of different drug substances with Anionic surface active agents, Sodium Lauryl Sulphate and Sodium Tetradecyl Sulphate are investigated and in the tables with the following signs indicated :

- no reaction      + Slight trouble  
++ Excessive trouble      +++ precipitate

K A Y N A K I A R

- 1 — United States Pharmacop XIX ed. s. 562, Rockville Md.
- 2 — British Pharmacop 1973, s. 183 - London 1973
- 3 — Pharmacopoea Hungarica ed. VI, m, s. 724 - Budapest 1967
- 4 — Pharmacopoea Helvetica ed. VI, m, s. 687 - Bern 1971
- 5 — Jaspersen H.P., Beitrag zum Studium Pharmaz. Inkomp. Tez, Zürich 1963
- 6 — Kedvessy G et al. —Über inkomp. einige tenside— Pharmazie 21, 43 1966
- 7 — Cadorniga R. et al. Contribucion al estudio de les asociaciones entre agentes Tensicact. anionicos e medicamentos cation.  
1 - Anal. R. Acad. de Farm. 33, 3, 1967
- 8 — id. II - Anal. R. Acad. de Farm. 33, 15, 1967
- 9 — Sławowczyk A, Badanie Zgenosci Laurylosiarczanu Sodowegoz substancjami Farmaceutycznymi. Farm. Pol. 28, 385, 1972
- 10 — Leucuta S et al. Studiu fizico - chimic asupra interactiunii laurilsulfatului de sodiu cu unele antibiotice. Farmacia (București XXIV, 47, 1976
- 11 — Martindale, The Extra Pharmacopoeia 27 s. London 1977



## XVI. ULUSLARARASI AVRUPA VIRUS HASTALIKLARI SİMPOZYUM İZLENİMLERİ

5 - 9 Eylül 1977. Amsterdam

Doç. Dr. Azmi ARI (\*)

Hacettepe Ün. Tıp Fak.

İki yılda bir tekrarlanan XVI. Uluslararası Avrupa Virus Hastalıkları Bilimsel Simpozyumuna, Avrupa'dan ve Avrupa dışından (Amerika B. D., Kanada ve İsrail dahil) üçyüze yakın delege ile, DSÖ temsilcisi katılmış ve 4 gün içerisinde 50 yi aşkın konu, 10 - 15 dakikalık süreler içerisinde sunulmuştur. Toplantılar, Amsterdam'ın yeni ve her çeşit öğretim ve eğitim araçları ile donatılmış üniversitesi (Free University) salonlarında yapılmıştır.

Avrupa Virus Hastalıklarıyla Savaş Derneği Genel Kurulu, Türkiye dahil, ilgili ve kayıtlı ülke üyelerinin katılımıyla, iki yılda bir yapılması gerekli olağan toplantısını, bu vesile ile yapmıştır.

Bu toplantıda İsveç'ten A. Svedemyr başkanlığa, Almanya'dan V.T. Meulen, 2. başkanlığa ve yine Almanya'dan P.O. Leinikki, Genel Sekreterliğe ve Belçika'dan eski Gnl. Sekreter Dr. Thiry veznedarlığa seçilmişlerdir.

İki yıl sonra yapılması gerekli bilimsel ve yönetsel toplantıların, 1979 yılında Almanya'da ve 1981 deki toplantının İngiltere'de yapılması önerilmiş ve kararlaştırılmıştır. Bu arada, Dernek Tüzüğü'nün gerekli görülen yenilenmesi, yeni yönetim kuruluna görev olarak verilmiştir.

(\*) Toplum Hek. Öğretim Üyesi.  
(Dergiye verildiği tarih : 30.9.1977)

Bilimsel toplantılarda işlenen başlıca konular, sırayla :

A. Virus hastalıklarında, erken laboratuvar tanıma geniş yer verilmiştir. Bu arada;

1. İmmunofloresans tekniği ile, solunum yolu hastalıklarında ve Herpes Grup Virus hastalıklarında,

2. Virusun Elektronmikroskopik olarak ya da başka yöntemlerle gösterilmesi yoluyla erken tanımı; Hepatit A virusunun ve Rotavirusların dışkıda direkt olarak gösterilmeleri, İmmun elektronmikroskopi (IEM) ve Radioimmunoassay (RIA) yardımı ile gösterilmeleri,

3. Erken Serolojik Laboratuvar tanımda, spesifik immün globulin, «IgM» nin saptanması yollarıyla gösterilmesi, konularında tebliğler sunulmuştur.

Bu tebliğler hakkında, seksiyonu yöneten ve Avrupa Virus Hastalıklarında Erken Tanım Grubu temsilcisi, İngiltere'den F.S. Gardner'in konuşmasının özetini, aşağıya aynen alıyorum.

Gardner bu konuşmasının özetinde :

Virus hastalıklarında erken tanım Avrupa Grubunun kuruluşunu ve amaçlarını dile getirmiştir. Bunlar arasında;

a) Erken tanımda gelişen yeni metodları ilgililere ve ilgililenenlere, en kısa sürede ulaştırmak,

b) Bunların, klinikte kullanılmaya yansıtacak biçimde oluşmasını sağlamak,

c) Konu hakkında periyodik toplantılar tertiplemek,

d) Konu üzerinde eğitim ve öğretim kursları açtırmak,

e) Dergilerden birinde, örneğin «Jour. of Virology» de, gelişmeleri yansıtan yazılar yayımlamak,

f) Erken tanımda kullanılacak güvenilir reagenler hazırlanmasında ve kontrolünde yardımcı olmak,

g) İlgili Uluslararası kuruluşlarla (DSÖ gibi), bağlantı kurmak,

Avrupa Grubu gerçekten kuruluşundan bu yana, geçen 1,5 yıl içerisinde, yukarıda sıralanan hususları gerçekleştirme çabalarını sürdürmüştür.

#### **B. İNSAN SOLUNUM YOLU VİRUSLARI :**

Bu arada, İnfluenza virusunun antijenik değişimleri, son yılların yeni olanakları ile yapılan çalışmaları yansıtmış ve Domuz Grip Virusunun hemaglutinin ve nöraminidaz özellikleri dile getirilmiştir. Ayrıca tebliğlerde, diğer solunum yolu viruslarına geniş yer verilmiştir.

#### **C. VİRAL AŞILAR VE GELECEĞE YÖNELİK GELİŞMELER:**

Canlı İnfluenza aşıları, Rubella Aşısı, Herpes Simpleks Aşıları, Hepatit B aşısı ile, yeni tip Kuduz Aşısı ve Kene Ensefalit Aşısı üzerinde, ilginç çalışmalar sunulmuştur.

#### **D. VİRUS ENFEKSİYONLARINDA, HÜMORAL VE HÜCRESEL İMMUN REAKSİYONLAR :**

Hatırlanacağı gibi, özellikle Virus hastalıklarında, hümorale bağışıklık yanısıra, T lenfositleri aracılığı ile oluşan hücrele bağışıklığın, geniş ölçüde yer aldığı saptanmıştır. Konunun önemi ve kapsamı, yeni çalışmaların ele alınmasını gerektirdiğinden, toplantının bu bölümünde sırayla;

Çiçek aşılmasını takip eden günlerde hücrele bağışıklıkta gözlemler. Kızamık enfeksiyonu ve aşılmasından sonra hücrele bağışıklık; Kızamık virus enfeksiyonunun, mevcut bir latent virus enfeksiyonunu uyarmadaki rolü; İnfluenza bağışıklığında, zararsız bir kimyasal madde (Denise Bodies) ya da stomegalovirus (CMV) aracılığı ile, insan lenfositlerinin uyarılması gibi ilginç konularda yapılan çalışmaların tebliğleri sunulmuştur.

#### **E. ENTERİK VİRUSLAR :**

Bu bölümde enteroviruslarla ilgili yeni çalışmalar, örneğin Rusların Bulgaristan'da saptayıp izole ettikleri ve serolojik taramalarda Rusya'da varlığını saptadıkları Enterovirus 70 ve 71'e ait çalışmalar, 3 tebliğ halinde sunuldu. Ayrıca, çocuklarda epi-

demik enterit olgularına neden olan Astrovirusların, elektronmikroskopik ve İmmuno - Elektronmikroskopi ile gösterilmesi vardı.

#### **F. İNSAN PAPOVA VIRUSLARI :**

Üzerinde tebliğler yapılan diğer bir konu, İnsan Papova Virusları idi. Bunlardan Poliyoma Viruslarına, IEM tekniği ile yapılan araştırmalarda, böbrek yollarında ve merkezi sinir sisteminde rastlanmıştır. Bu virusları In Vitro koşullarda üretmek ve çoğaltmak, çok güç olmaktadır. Bu bakımdan, IEM tekniği ile bunları göstermek ve incelemek, alınan örnek materyalde, yeterince bollukta virus bulunması halinde, mümkün olabilmektedir.

Yine bu grup viruslardan sigil virusları (HPV) nin DNA özellikleri, çeşitli metodlarla incelenmiş ve en az 4 tipin varlığı saptanmıştır. Bu arada, insan papilloma viruslarının protein yapılarını inceleyen diğer bir tebliğde, HPV Tip bire karşı antikor oluşumu araştırılmış ve sunulmuştur.

Simpozyumda üzerinde durulan diğer önemli bir konu,

**G. BİYOLOJİK DENGESİ BOZULMUŞ KİŞİDE (Impaired host) VİRUS ENFEKSİYONLARININ GELİŞİMİ;** tebliğlerini içeriyordu. Bu arada, malnutrusyonlu çocuklarda, böbrek transplantasyonlu hastalarda ve son olarak genetik duyarlılığı farklı kişiler ve bazı ilaçları uzun süre alanlarda, virus hastalıklarının özellikle hücreyel bağışıklık mekanizmasının bozulması sonu gelişebileceği, hızlanabileceği, teorik bir hipotez olarak ve örneklerle açıklanmağa çalışılmıştır.

#### **H. VİRAL HEPATİTLER :**

Toplantının son günü bütün öğleden sonra, son yılların gündel konusu Viral Hepatitlere (VH) ayrılmıştı. Burada, Akut VH' de tanımlar ve özellikle (AVH) A tipinde, virüsün dışkıda elektron mikroskopi (EM) ve İmmun EM, teknikleriyle gösterilmeleri, Aktif Kronik Hepatitlerin Hepatit B virusu ile ilişkileri, insanda Hepatit Aşısı uygulaması ve takibi konularında, ilginç tebliğler sunuldu.

Tebliğlerin elimizde bulunan özetlerinden, ilginç bulunanların çevirileri, Ankara Mikrobiyoloji Bülteni'nde yayınlanacaktır.