

**T. C.**  
**Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı**  
**Replik Saydam Merkez Hıfzıssalhat**  
**Enstitüsü**

**TÜRK**  
**HİJİYEN ve TECRÜBİ**  
**BİYOLOJİ DERGİSİ**

**Cilt : XXXIII — Sayı : 2-3**  
**( 1973 )**

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

REVUE TURQUE D'HYGIENE ET DE BIOLOGIE EXPERIMENTALE

TURKISCHE ZEITSCHRIFT FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE BIOLOGIE

**TURK HİJ. TEC. BIYOL. DERG.**

**Vol : XXXIII — No. 2-3**

**ISSUED BY  
PUBLIÉ PAR  
HERAUSGEGEBEN VOM**

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

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

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
1 — Aral GURSELİ Kaybettik .....	85
2 — Dr. E. THOFERN - M. TOLON	
Hava Kirlenmesi ve Bunun Sağlık Yönünden Öncmi .....	87
Die Luftverunreinigung und ihre Gesundheitliche Bedeutung .....	96
3 — Mes'adet DOĞUER	
Toxoplasmosis Bakımında; Sığır Serumlarının Kom- plement Fixasyon Testiyle Araştırılması .....	103
Studies on the bovine sera by Micro - Complement Fixation Test for Toxoplasmosis .....	115
4 — Dr. Oğuz I. DİBİMCİ - Vahit ÇINAR	
Kolera Aşılmasında Vibriocid Antikor Titrelemlerinin Araştırılması .....	116
La détermination des titres des anticorps Vibriocides pendant la vaccination Anti - Cholérique .....	127
5 — Dr. Necmettin ARYAY	
Türkiye'de İlk Kolera Yayınları .....	129

<b>6 — Dr. Sabahattin ÖZKARAOĞLU - Mehmet AKŞEHİRLİ</b>	
Karaciğer Hastalıkları ve Sarılıklarda Thymol Bulanıklık Testi Sonuçlarının Karşılaştırılması Üzerine Bir Çalışma ... ..	139
<b>7 — Dr. Firuz BAYSAL</b>	
Kobay Safra Kesesinin Farmakolojik İncelemeleri İçin in Vitro Bir Metod ... ..	15
An in vitro method for the pharmacological studies of the Gall Bladder of guinea pig ... ..	57
<b>8 — Dr. Orhan N. YALÇINDAĞ - Ecz. Erten ONUR</b>	
Tetrasiklin Grubu Antibiyotiklerin Ayırıcı Teşhisleri	163
Differentiation of Tetracycline Group of Antibiotics (Mepicycline, Minocycline, Dimethylchlortetracycline and Penmepicycline) ... ..	175
<b>9 — Dr. Azmi ARI</b>	
Ağalarda Saha Uygulamalarının Gereği ve Önemiyle İlgili Simpozyumun Düşündürdükleri ... ..	179
<b>10 — Dergiye Gönderilen Yayınlar</b>	189

## DR. VET. ARAL GÜRSEL'İ KAYBETTİK



(1912 - 1973)

1912 yılında Romanya'da dünyaya gelen Dr. Vet. Aral Gürsel, lise eğitimini orada tamamladıktan sonra, 1936 yılında Türkiye'ye gelmiş, 1941 yılında A.Ü. Veteriner Fakültesinden mezun olmuştur.

1946 yılına kadar Torun Bakaulığında çalışan ve bu arada askerlik görevini tamamlayan A. Gürsel, 9 Ocak 1947 tarihinde, kendi isteğiyle, Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsüne naklen atanmış, 10 Şubat 1948'de, görgü ve bilgisini artırmak üzere, devlet hesabına Fransa'ya gönderilmiştir, 1 Mayıs 1950 tarihine kadar Paris'te kalan A. Gürsel, Pasteur Enstitüsü ve Alfort

Veteriner Fakültesinde Bakteriyoloji, İmmünoloji, Seroloji kurslarına katılmış, üç sertifika almış, bu arada doktora çalışmalarını başarıyla tamamlamıştır.

Dr. Vet. A. Gürsel, 13 Mayıs 1950 tarihinde yurda dönmüş, Serum Aşı Şubesi mütehasssısı olarak Enstitüdeki görevine devam etmiş, 1952 yılında Tüberküloz Araştırma ve Referans Laboratuvarını kurmuş ve geliştirmiştir.

Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı Verem Savaşı Genel Müdürlüğüne bağlı 21 adet bölge tüberküloz laboratuvarı ile, 4 adet göğüs hastalıkları hastanesi ve 200 civarındaki dispanser laboratuvarlarını organize eden A. Gürsel, bu laboratuvarların ihtiyacı bulunan araç ve gereçlerin teknik şartnamelerini hazırlamış, muayene komisyonlarında görev almış ve böylece bu laboratuvarların kısa bir süre içinde modern cihazlarla donatılarak hizmete girmelerini sağlayan önemli katkılarda bulunmuştur.

A. Gürsel, muhtelif ulusal ve uluslararası tüberküloz kongrelerine katılarak değerli tebliğlerde bulunmuş, 1963 yılında, DST bursundan yararlanarak, Çekovlovakya, Almanya ve Fransa'daki Tüberküloz Araştırma Merkezlerini ziyaret etmiştir.

Meslek dergilerinde yayımlanmış 40 dan fazla bilimsel yazıtı ve Anaerob'lar isimli bir kitabı bulunan A. Gürsel, Union Internationale Contre La Tuberculose adlı uluslararası derneğin üyesi bulunuyordu.

A. Gürsel, başarılarla dolu 32 yıllık çalışmalarından ve çok değerli hizmetlerinden dolayı S.S.Y. Bakanlığı tarafından üç adet taltirname ile taltif edilmiş, Ankara Mikrobiyoloji Derneğinden kendisine üç kez şükran belgesi verilmiştir.

Evli ve iki çocuk babası olan A. Gürsel, 25 Temmuz 1973 gecesini evinde ani olarak hayata gözlerini yummuş, 1 Ağustos 1973 tarihinde sevdiğilerinin omuzları üzerinde Ankara'da toprağa verilmiştir.

Hatırasını saygıyla anarız.

D e r g i

## HAVA KIRLENMESİ ve BUNUN SAĞLIK YÖNÜNDE ÖNEMİ (\*\*)

E. THOFERN (\*)

M. TOLON

Boru Üniversitesi Tıp Fakültesi Hıfızasahha Enstitüsü

Nüfus artışıyla birlikte sanayii gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hava kirlenmesi ve bunun sağlık yönünden getirdiği sorunlar, bugün olduğu kadar gelecek için de büyük önem taşımaktadır.

Bu konuda rol alan faktörleri ortaya çıkarmak, alınması gerekli önleyici tedbirleri tespit amacıyla bilimsel araştırmalara, özellikle son yıllarda hız verilmiş bulunmaktadır.

Sülfürlü maden ocaklarında kimyasal çözümler sonucu ortaya çıkan SO<sub>2</sub> nin havayı kirlettiği ve çevredeki bitkisel hayata büyük zararlar verdiği ştedenberi bilinmektedir. Keza, eritme fırınlarında kurşun ihtiva eden buharların sık, sık zehirlenmelere yol açtığı da bilinen olaylardandır.

Hava kirlenmesinin en önemli kaynakları, sanayide kullanılmakta olan ocak ve fırınlarla konuların ısıtılmasında ve yemek pişirilmesinde kullanılan araçlardır. Isıtmada kullanılan kalori-

(\*) Direktör : Prof. Dr. E. Thofern

(\*\*) Bu yazı 14 Haziran 1973 tarihinde Dergiye gelmiştir.

fer ve benzerlerinin hava kirlenmesinde ne oranda rol a'abileceği, Ankara kenti örneğinde açıkca görölmektedir.

Havanın kirlenmesinde, benzin ve mazotla çalışan taşıt araçları da çok önemli rol oynamaktadırlar. Bu konuda, hayvan besi ve kesim merkezlerini de gözden uzak bulundurulmaması gereklidir.

Havayı kirleten kaynaklar etkenlik bakımından, mahalli şartlara ve diğer faktörlere bağlı olarak değişiklikler gösterebilmektedir.

Özellikle, farklı coğrafi durumların faktörlerin dağılışında ve öncelik kazanmasındaki yeri çok önemlidir.

Batı Almanya'da, 1969 yılında, havaya aşağıda gösterilen miktarlarda çeşitli maddelerin yayıldığı tespit edilmiştir :

Ortalama 8 milyon ton karbonmonoksit

>	4	>	*	Sülfürdioksit
>	2	>	*	Nitrojenoksitleri
>	2	*	*	Hidrokarbürler
*	4	*	*	Tozlar

Bu farklı bileşimlerin zararlılık dereceleri de birbirinden farklıdır. Bu bakımdan, her bileşim grubunda tespit edilen miktarlar, çevreye verdikleri zararlarla orantılı bir karşılaştırma ölçüsü niteliğinde değildirler.

Dört milyon ton SO<sub>2</sub> :

% 90 oranında çeşitli ocaklardan

% 6 \* Demir cevheri artıklarından (cüruf)

% 2.5 > Motorlu taşıt araçlarının egsoz gazlarından

% 1.5 \* Kükürt asidi üreten fabrikalardan

havaya yayılmış bulunmaktadır.

Çeşitli ocaklardan % 90 oranında (3,25 ton) çıkan SO<sub>2</sub> nin kökeni üzerinde yapılan incelemeler, aşağıdaki sonuçları vermiştir:



- 19 oranında enerjili santralleri
- 34 " diğer ocaklar
- 17 " Konutlar (ısıtma, pişirme v.b.)

Bu dağılımlar, ağırlık merkezinin nerede bulunduğunu ve hangi sektörden artış beklenebileceğini ortaya koyabilmektedir.

Nitrojenoksit'ler, yüksek ısı ve basınç altında ceryan eden yanmalardan sonra meydana gelmektedir. Bu konuda, motorlu taşıt araçlarının önemli rolü vardır.

Hava kirlenmesinde yer alan başlıca maddelerden bir diğeri de karbondioksit'dir. Bu bileşimi de önemli ölçüde, motorlu taşıt araçlarından havaya yayılmaktadır.

İki milyon ton civarındaki Hidrokarbür'lerin bir milyon tonu, keza motorlu taşıt araçlarından çıkmaktadır. Bununla ilgili diğer kaynaklar, petro-kimya, lüya ve sentetik madde sanai kuruluşlarıyla rafinerilerdir.

Hidrokarbür'lerin yayılmasında, alanlara toz kalkıcı araçların da rolleri vardır.

Tozlar ise, özellikle, maden cevherleri işlenirken havaya yayılmakta ve bu konuda eski çelik işleyen fabrikalar önemli sorunların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bununla beraber, yeni filtrasyon metodlarıyla orta ve büyük çaptaki tozların tutulması mümkün olabilmektedir.

Hava kirlenmesine neden olan, daha bir çok maddenin varlığı ispatlanmıştır. Bunlardan, ancak çok önemli bulduğumuz, kurşun ve Fluor bileşimleriyle, Klor asidi ve korkulu gazlara değinmekle yetineceğiz.

Havaya yayılan kurşunun en öncünli kaynağı, motorlu taşıt araçlarıdır. Trafik yoğun olan yollarda, bir metre küp havada 20-40 mikrogram kurşun ölçülebilmektedir. Yolların yanındaki tarlalarda bulunan bitkilerdeki kurşun miktarı, yoldan uzaklaştıkça azalmaktadır. 100 ml insan kanında, 20-40 mikrogram kurşun, normal olarak kabul edilmekte, 70 mikrogram tehlikeli sınır olarak değerlendirilmektedir.

Batı Almanya'da, 1.1.1972 tarihinden bu yana, benzindeki kurşun miktarının litrede 0,4 grama (0,4 g. Pb/lit) indirilmesi zorunludur. 1976 yılında bu miktarın litrede 0,15 grama düşürülmesi öngörülmüştür. Bu nedenle, oktanı düşen benzine ileride daha fazla miktarda, oktanı yükseltecek maddelerin katılması zarureti ortaya çıkacaktır.

Fluor bileşimlerinin olumsuz etkileri, enerji santrallerinin, Alüminyum madenlerinin, demir çelik fabrikaları ile, tuğla, kiremit ocaklarının çevresinde bulunan bitkilerin zarar görmeleriyle anlaşılmıştır. Termik parçalanma sonucu açığa çıkan Fluor, HF (Hidrofluorik asit) halinde havaya yayılmaktadır. Aynı durum, HCl için de sözkonusudur. Sentetik maddelerin imalatında klorlaştırılmış hidrokarbürler'in fazla miktarda kullanılmaya başlanması, büyük bir tehlikenin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Nitekim, Klor ihtiva eden sentetik madde artıklarının yanmasıyla (özellikle PVC artıkları) ortaya çıkan gazlar, yeterli biçimde kontrol altına alınmadığı takdirde, HCl atmosfere kolayca yayılabilmektedir.

Bu arada, kokulu gaz ve buharlara da kısaca değinmek gerekir. Bunlar, oksijensiz kükürt bileşimleri, azot bileşimleri, fenol, amin, aldehit ve merkaptan gibi organik maddelerdir. Bunları çevreye yayan kaynaklar, kimya ve gıda endüstrileri tesisleri, petrol işletmeleri, motorlu taşıt araçları, yetiştiricilik ve besicilik yapan hayvan çiftlikleridir. Geniş çapta yetiştiricilik yapan tavuk çiftliklerinde, bugün 800 000 - 1 000 000 tavuk barındırılmaktadır. Büyük baş hayvan besli ve kesim merkezlerinde ise, 1000 - 3000 hayvan bulundurulmaktadır. Bu gibi yerlerde toplanan gübre ve diğer artıkların yaymakta oldukları kokulu gazlar, henüz çözülmemiş bir sorun olarak ortada durmaktadır. Ekonomik nedenlerle, bu gibi merkezlerin kent banliyölerinde kurulmaları, sorunun önemini daha da artırmaktadır.

Bütün bunlardan sonra, havaya yayılan ve havayı kirleten bu maddelerin insan sağlığına ne ölçüde zarar verdikleri konusu ortaya çıkmaktadır. Örneğin, bitkiler  $SO_2$  ye karşı, diğer canlılara kıyasla daha fazla duyarlıdır. Diğer bir deyişle, bitkinin  $SO_2$  etkisi altında kurumması insanın da öleceği anlamına gelmez.

İnsanlarda akut zehirlenmelerin ortaya çıkabilmesi için, havadaki yoğunlukların yukarıda tespit edilen miktarlardan daha fazla olması gerekmektedir.

Karşınım, insanında akut zehirlenmeye yol açabilmesi için, günde yaklaşık olarak bir miligram alması lazımdır. Halbuki, yapılan araştırmalara göre, hava kirlenmesine rağmen, bir insanın günde ağız yoluyla 100 miligram kurgan aldığı tespit edilmiştir. Önemli olan husus, kronik zehirlenmelerdir. Bu konuda, etki bakımından iki farklı durum vardır :

1 — Morbidite'nin yükselmesi : Örneğin, bronşitlerin ve diğer akciğer hastalıklarının kötüleşmesi ve akut bir seyir izlemeye başlanması.

2 — Mortalite'nin birdenbire yükselmesi : Donora Amerika, Birleşik Devletleri, Manstaf, Londra, New York ve Ruhr bölgesinde olduğu gibi.

Morbidite ve mortalite'nin yükselmesiyle, iklim şartları, özellikle ani hava değişimleri arasında büyük ölçüde ilişki bulunmaktadır.

Hava kirlenmesinin sebep olduğu kronik zehirlenmelerde çeşitli etkenler yer almaktadır. Komuyu hayvan deneyleriyle ispatlamak güçtür; çünkü, beklenen kronik etki ve bunun sonuçları, birbirinden farklı önemli unsurların bir arada bulunmasıyla ortaya çıkabilir. Halbuki, bir veya bir kaç önemli unsurun deney dışında bırakılması zorunluğunu uzun bir süre izlenmesine rağmen, deneyden beklenen sonuçların alınmasını engellemektedir.

Zarar verici faktörlerden önemli bulduğumuz bir kaç başta-  
da ayrı ayrı açıklanmıştır :

— Sanayi merkezlerinde havadaki toz miktarının artması, güne ışığının, özellikle Ultraviyole'nin şiddetinin artması.

— Asit yağmurlarının havaya yayılmasıyla, yağışların ve aerosollerin pH değeri düşmektedir. Bu da akciğerlerde daha fazla miktarda tozlu maddelerin tutulmasına neden olmaktadır.

— HCl, HF ve SO<sub>2</sub> adının ergensizleri, zararlıdır. Aynı şey karbonmonoksit ve Nitrojenoksitler için de söylenebilir.

— Yarıya oluyumu noksan ceryan olması sonucu ortaya çıkan ve havaya yayılan, polisiklik, aromatik hidrokarbürler Benzopyren ile birlikte prototip olarak kanserojen niteliğinde birleşimlerdir.

— Ağır madenlerden kurşunun rezorbsiyonu ve organizmada birikmesiyle, kan yapıcı organlarda zararlı sonuçlar beklenebilir. Madenler diğer kanserojenlerle müşterek etken (Cocarcinogen) olabilecekleri gibi, mutajen etkileri de ihtimal dahilindedir.

— Organik gaz ve buharlar, büyük bir ihtimalla, merkezi sinir sisteminde geçici fonksiyonel bozukluklara neden olmaktadır.

Yukardaki örnekler, belirli bir madde grubunun bir çok zararlılara yol açabileceğini göstermektedir.

Bugün, Batı Almanya'nın sanayi bölgelerinde yaklaşık olarak 100 farklı maddenin karışımı hava olarak teneffüs edilmektedir. Bunların bir kısmının etkileri sinerjettir. Örneğin, karbonmonoksit ile Benzpyren birlikte alındıklarında, benzpyren'i yakan anzimlerin inaktive edilmesiyle zararlı etki artmaktadır.

Ekonomik gelişmeleri yüksek düzeyde sanayilemeye bağlı olan ülkelerde hava kirlenmesinin artacağını göz önünde tutmak gereklidir. Diğer bir deyişle, birbirinden farklı yeni sanayi dallarının faaliyete geçmeleri sonucu yeni maddeler havaya yayılacak böylece hava kirlenmesine neden olan maddelerin yalnız niceliğinde değil, niteliklerinde de büyük değişiklikler olacaktır.

Havayı kirleten yayılmaları azaltma çabalarıyla, genişleme çabaları çoğu zaman birbirine ters düşmektedir. Bu durum Batı Almanya'da şimdiden kendini göstermeye başlamıştır.

Bütün bunlardan sonra, hava kirlenmesini azaltmak için ne gibi tedbirler alınabilir sorusu ortaya çıkmaktadır. Batı Almanya'da bu konuda geniş çapta çalışmalar yapılmış ve her sanayi grubu için gerekli planlar tespit edilmiştir. Bu dar çerçeve içinde, ayrıntılara inmeye imkân olmadığından, sadece önemli bir kaç nokta üzerinde durmakla yetineceğiz.

Tozların yayılmasını özel filtrasyon tertibatıyla azaltmak mümkün olabilmektedir. Nitekim bu hususta, Rhen bölgesindeki

tuğla fabrikalarıyla maden işletmeleri iyi birer örnek teşkil etmektedirler.

1952 ile 1973 yılları arasında alınan tedbirlerle toz yayılımında % 80 oranında bir azalma kaydedilebilmiştir. Çimento sanayinde kurulan filtrasyon sistemi ile önemli düzenlemeler olmuş, 1950 yılında çimento üretimini % 3,5 miktarı havaya toz halinde yayılırken, bugün bu miktar % 0,11'e düşmüştür.

Maden işletmelerindeki artıdardan 1970 yılında 140.000 ton SO<sub>2</sub> havaya yayılırken, alınan önleyici tedbirler sayesinde, 1975 yılında bu miktarın 120.000 ton dolaylarında olacağı tahmin edilmektedir. Bununla beraber, diğer sanayi kollarında ortaya çıkacak yeni gelişmelerle, SO<sub>2</sub> yayılımında oluktu (çıkacak) ölçüde bir azalma olacağı güçlükle görülmektedir. Primer enerjiye olan ihtiyacın önümüzdeki yıllarda fosforün yakıt maddesi olarak kullanılmasıyla karlı olacağı düşünülmüş, havadaki kükürtlü Hidrojen dioksitine paralel olarak artacağı düşünülebilir.

Bir kez kez değindiğimiz gibi havaya kirleten önemli diğer bir faktör trafiktir. Motorlu taşıt araçlarının göstermekte olduğu artışa, Batı Almanya'dan aşağıdaki örnek verilmiştir.

Batı Almanya'da, 1959 yılında 3.505.000 motorlu taşıt aracı varken, 1966 yılında 9.635.000, 1969 yılında 11.571.000 olmuştur. Bu miktarın 1975 de 15.849.000, 1980 yılında ise 20 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Bu artışa paralel olarak yakıt sarfiyatı da çoğalmıştır. Nitekim, 1959 yılında 4,5 milyon, 1965 yılında 11,36 milyon, 1969 da 13,9 milyon ton yakıt tüketilmiştir. Bu miktarların 1975 yılında 17,2 milyon, 1980 yılında ise 19,7 milyon tona yüküleceği beklenmektedir.

1975 yılında bugüne kıyasla teknikte büyük değişiklikler olmazsa, havaya yayılan Karbonmonoksit 3.617 tondan 4.562 tona, Nitrojen oksitleri 814.000 tondan 1.047.000 tona, Hidrokarbonlar 174.000 tondan, 298.000 tona, katı maddeler 50.000 den 66.000 tona yükülecektir.

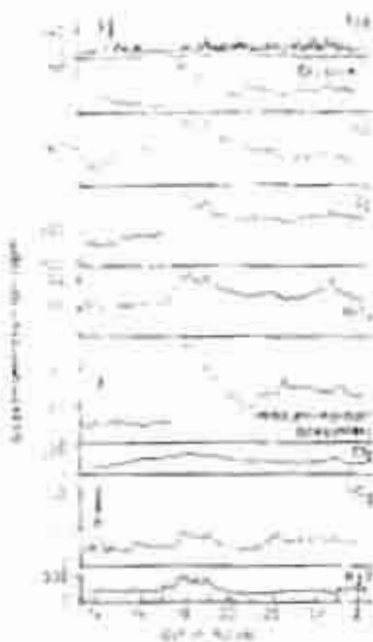
Kurşunsuz benzinin teknik nedenlerle, uygulamada yer alıp almayacağı şüphelidir. Çıkarılan kanuna rağmen, bu konuda fazla iyimser olmamak gereklidir. Nitekim, benzinin kurşun oranı düştükçe, bunu kompanse etmek için motor hacmi büyüyecek, böylece tüketilen yakıtın miktarı da artacaktır. Yakın bir gelecekte eksoz gazlarında bir azalma olacağını da beklememelidir. Her ne kadar, katalitik yanmayla, eksoz gazlarının Karbonmonoksit ve Hidrokarbürlerden temizlenmesi sağlanabilirse de, Nitrojenoksitler için henüz bir çözüm yolu bulunamamıştır.

Hava kirlenmesini önlemek, çok yönlü tedbirlerin birlikte alınmasıyla mümkündür. Konu uluslararası ve dünya çapında bir sorun niteliğinde olduğundan, ekolojik düzeltilmelerin kısa bir süre içinde gerçekleşmesi beklenemez. Bununla beraber, bir hekim zararlı etkilerin sonuçları ortaya çıkmaya kadar konu ile ilgisiz kalamaz. Burada mevcut olan asıl tehlike, primer etkiden sonra klinik belirtilerin ortaya çıkması için aradan uzun bir sürenin geçmesidir. Nitekim, yoğun biçimdeki hava kirlenmesi, özellikle son bir kaç yılın getirdiği ciddi bir durum olması dolayısıyla, muhtemel sonuçları kesinlikle şimdiden tespit etmek mümkün olamamaktadır. Buna rağmen, nüfusun yoğun olduğu yerlerde zararın büyük çapta olacağı da bir gerçektir.

Çocuklar ve gençler arasında yapılacak epidemiyolojik araştırmalar ve çeşitli madde kombinasyonlarıyla yürütülecek deneysel incelemeler tıp mesleğinin önümüzdeki yıllarda kaçınılmaz bir görevi olacaktır.

Sanayileşmiş ülkelerde güvenle temiz hava teneffüs etmenin geçmişe ait bir mutluluk olduğunu bu arada belirtmek zorundayız.

Sanayileşmekte olan ülkeler, kalkınma planlarını hazırlarken, hava kirlenmesini ve bunun sebep olacağı muhtemel zararlı etkileri önlemek amacıyla alacakları tedbirler bakımından, sanayi gelişmiş olan ülkelerin edindikleri tecrübelerden ve almakta oldukları tedbirlerden şimdiden yararlanmak gibi bir avantaja sahip bulunmaktadırlar.



Resim 1 Batı Almanya'da hava kirliliği. Zehirli maddelerin ve esaslı bir konsantrasyonun zaman zaman hemen gırtlak ve solunum yoluyla vücutta biriktirilmesi riskindedir.

Avr. BECKER, H.H.  
 Physikalisch-chemische Probleme der Luftverschmutzung  
 Chemie in unserer Zeit, S. 12, Feb. 1971

## Ö Z E T

Batı Almanya'da görülen hava kirliliği ve bunun insan sağlığı yönünden ortaya çıkardığı sorunlara değinildikten sonra, beklenen gelişmelerden ve alınan tedbirlerden söz edilmekte ve kalkınmakta olan ülkelere önleyici tedbirleri şimdiden almaları tavsiye edilmektedir.

## DIE LUFTVERUNREINIGUNG und IHRE GESUNDHEITLICHE Bedeutung (\*)

Von E. THOFERN (\*\*) und M. TOLOX

Hygiene - Institut der Universität Bonn

### Zusammenfassung :

Die wichtigsten Quellen der Luftverschmutzung sind die Feuerungsanlagen der Industrie und industrielle Fertigungsprozesse, ferner der Kfz-Verkehr, das Kleingewerbe, die häuslichen Feuerungen und die Intensivtierhaltung. Diese Quellen können von Ort zu Ort wechseln und ihre Auswirkung kann nur im Zusammenhang mit anderen Faktoren beurteilt werden.

Im Jahre 1969 wurden folgende Mengen in die Luft der Bundesrepublik Deutschland emittiert :

Rund 8 Millionen Tonnen Kohlenmonoxid,	
„ 4 „ „ Schwefeldioxid,	
„ 2 „ „ Stickoxide,	
„ 2 „ „ Kohlenwasserstoffe und	
„ 4 „ „ Gesamtstaub.	

(\*) Direktor : Prof. Dr. E. Thofern

(\*\*) Eingegangen bei der Schriftleitung am 14. Juni 1973



Die Gesamtmenge der Stoffe ist aber nicht unbedingt ein Maß für die Umweltbelastung, da in den einzelnen Gruppen Verbindungen mit unterschiedlicher Schädlichkeit vorhanden sind.

Die im Jahre 1969 emittierten 4 Millionen Tonnen Schwefeldioxid entstammten

- zu 90 % aus Verbrennungsanlagen,
- zu 6 % aus Eisenerzwerken,
- zu 2,5 % aus Abgasen der Kraftfahrzeuge und
- zu etwa 1,5 % aus Schwefelsäurefabriken.

Die Untersuchung der Herkunft der 3,25 Millionen Tonnen  $\text{SO}_2$  aus Verbrennungsanlagen hat folgende Verteilung erbracht:

- 49 % entstammten Kraftwerken,
- 34 % sonstigen Feuerungen und
- 17 % dem Haushalt.

Die Zahlen geben einen Anhalt, wo sich die Schwerpunkte befinden und auf welchen Sektoren eine Zunahme zu erwarten ist.

Die Stickoxide stammen ebenfalls überwiegend aus Verbrennungsprozessen, die mit hohen Temperaturen und Drücken einhergehen; hier vor allem von Kraftfahrzeugen.

Als weiterer Faktor ist das Kohlenmonoxid anzuführen, das in nicht unerheblichem Maß ebenfalls von den Kfz-Motoren emittiert wird.

Die Kohlenwasserstoffemission aus Kfz-Motoren wird derzeit auf die Hälfte der Gesamtemission dieser Stoffgruppe geschätzt, d.h. 1 Million Tonnen. Andere Quellen sind die Raffinerien, die Petrochemie, die Chemisch - Reinigung sowie die Lack - und Kunststoffindustrie. Hinzu kommt im Bereich von Flugplätzen die Abgabe von Kohlenwasserstoffen durch startende und landende Flugzeuge.

Darüber hinaus sind in der Luft noch eine Vielzahl von verunreinigenden Verbindungen nachgewiesen worden. Es sollen nur

noch einige genannt werden, die eine grössere Bedeutung besitzen. Hierzu wären Blei und Bleiverbindungen, Fluorverbindungen, Chlorwasserstoff sowie geruchsintensive Gase und Dämpfe zu rechnen.

Die wichtigste Quelle der Blei - Emission sind die Kraftfahrzeuge. Man hat an verkehrsreichen Straßen Bleikonzentrationen von 20 - 40  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  Luft gemessen. Seit 1.1.1972 enthält das Benzin in der Bundesrepublik nur noch 0,4 g Pb/l. Ab 1975 ist eine Verminderung dieser Menge auf 0,15 g/l vorgesehen.

Fluorverbindungen sind vor allem durch Pflanzenschäden in der Umgebung von Fluoremittenten bekannt geworden. Bei thermischer Zerlegung kann Fluor als HF freigesetzt werden.

Gleiche Verhältnisse gelten auch für das Auftreten von HCl. Hier zeichnet sich eine Gefahr ab durch den steigenden Produktionsanteil von chlorierten Kohlenwasserstoffen in Kunststoffen. Bei Verbrennung chlorhaltiger Kunststoffabfälle - vor allem PVC-Müll - und bei fehlender Rauchgasbehandlung wird HCl in die Atmosphäre abgegeben.

Letztlich seien noch die geruchsintensiven Gase und Dämpfe erwähnt. Zu ihnen gehören vor allem anorganische, sauerstofffreie Schwefelverbindungen sowie organische Verbindungen aus der Gruppe der Phenole, Amine, Nitroverbindungen, Mercaptane und Aldehyde.

Hauptemittenten sind die chemische Industrie, die Erdölverarbeitung, die Nahrungsmittelindustrie, der schon erwähnte Kfz - Verkehr und die Intensiv - Massentierhaltung. Im Gegensatz zu den vorangenannten Gruppen ist eine chemisch - analytische Bestimmung bislang nur schwer oder selten möglich. Die Schwierigkeit der Bestimmung darf aber nicht darüber hinwegtäuschen, daß diese Stoffe zu ausserordentlichen Belästigungen führen können und wahrscheinlich noch eine Zunahme erfahren.

Es stellt sich die Frage, ob und inwieweit die Emissionen schädlich sind. Für den Menschen wurden akute Intoxikationen bekannt, denen aber Stoffkonzentrationen zugrundeliegen, die in der Luft bislang nicht aufgetreten sind.

Das Augenmerk muss sich daher vor allem auf chronische Wirkungen richten. Hier kann zwischen zwei Wirkungsarten unterschieden werden:

- 1) Eine Morbiditätssteigerung: Akute Verschlechterung von Bronchitiden und anderen pulmonalen Erkrankungen.
- 2) Eine plötzliche Mortalitätssteigerung: Zwischenfälle von Donora U.S.A., Maatal, London, New-York und im Ruhrgebiet.

Morbiditäts- und Mortalitätssteigerungen sind bei grösseren Ausmassen an besonders klimatische Verhältnisse - vor allem Inversionswetterlagen - gebunden.

Die chronischen Wirkungen müssen auf eine Vielzahl von verschiedenen Komponenten zurückgeführt werden. Die Schwierigkeit des tierexperimentellen Nachweises der Schädigung liegt u.a. darin, daß bei Versuchsanordnungen willkürlich eine oder mehrere Hauptkomponenten herausgegriffen werden müssen. Im Langzeitversuch bleibt dann die erwartete Wirkung aus, da sich diese nur durch Kombination vieler Komponenten manifestiert.

Im Folgenden sind einige schädigende Faktoren getrennt aufgeführt:

Die Belastung der Luft mit Stäuben über Industriezentren führt zur Herabsetzung des Sonnenlichtes - vor allem des UV-Anteils. Die Emission von Säureanhydriden führt zur Erniedrigung des pH-Wertes der Niederschläge und der Aerosole. Eine unmittelbare Folge der Erniedrigung des pH-Wertes auf den Organismus ist eine gesteigerte Staubretention in der Lunge.

Die aus unvollständigen Verbrennungsprozessen herrührenden polyzyklischen, aromatischen Kohlenwasserstoffe mit Benzopyren als Prototyp sind carcinogene Verbindungen. Organische Dämpfe und Gase führen wahrscheinlich zunächst zu vorübergehenden Funktionsstörungen des Zentralnervensystems.

Ferner sind die Schwermetalle - unter ihnen das schon erwähnte  $\text{Pb}$  - zu nennen. Hier ist eine Schädigung des hämatopoetischen Systems nach Resorption und Akkumulation zu erwarten. Ausserdem muss man den Metallen eine cocarcinogene Wir-

kung zuordnen und kann eine mutagene Wirkung nicht mit Sicherheit ausschliessen.

Die vorstehenden Ausführungen zeigen eine Vielzahl von Schädigungsmöglichkeiten von jeweils einer Stoffgruppe. Es sei aber hervorgehoben, daß unter Umweltbedingungen in belasteten Gebieten praktisch ein Gemisch von 100 Substanzen geatmet wird, in welchem je nach Standort verschiedene Komponenten überwiegen. Das besondere Augenmerk wird sich daher auf synergetische Wirkungen richten müssen. Sie sind bislang erst für wenige Stoffe bekannt und gesichert worden.

In einem hochindustrialisierten Land, dessen Wirtschaft auf Wachstum eingestellt ist, muss mit einem Zunahme der Emission gerechnet werden. Das bedeutet nicht nur eine quantitative Verschiebung zu höheren Konzentrationen, sondern auch eine qualitative Änderung, indem neue Schadstoffe durch veränderte industrielle Fertigungsprozesse emittiert werden. Die Einschränkung von Emissionen wird daher oft den Expansionsbestrebungen zuwider laufen. Mögliche Schwierigkeiten tauchen schon jetzt auf.

Es ergibt sich daher die Frage, welche Massnahmen zur Verringerung der Luftverunreinigung durchgeführt werden können. Hierzu ist ein Programm für umweltfreundliche Techniken von der deutschen Bundesregierung erstellt worden, in welchem Zielplanungen für die einzelnen Industriegruppen fixiert wurden. Im Folgenden sind einige aufgeführt :

Eine Herabsetzung der Staubemission ist durch Einbau wirksamer Entstaubungsanlagen möglich. Hierfür bietet die Feststoffemission der Brikettfabriken und Grubenkraftwerke im rheinischen Revier ein gutes Beispiel. Von 1953 bis 1970 gelang eine Reduzierung des Staubanfalls um 99 %.

Für die Eisen- und stahlverarbeitende Industrie wurde für das Jahr 1970 ein Staubanfall von 72.760 Tonnen geschätzt. Bis zum Jahre 1975 wird ein Rückgang auf 23.600 Tonnen erwartet.

Auch die Zementindustrie mit ihren staubträchtigen Anlagen hat entscheidende Verbesserungen erzielen können. Noch 1950 betrug der mittlere Staubauswurf aller Zementwerke 3,5 % der Produktion. Jetzt ist der Wert auf 0,11 % gesunken.

Für die SO<sub>2</sub>-Emission, vor allem aus den Sinter-Anlagen mit 146.000 Tonnen im Jahre 1970, wird ein Rückgang auf 120.000 Tonnen im Jahre 1975 geschätzt. Ob durch den Rückgang der SO<sub>2</sub>-Emissionen in einzelnen Teilbereichen der Industrie bei weiterem Wachstum anderer Bereiche eine nennenswerte Gesamt-minderung eintritt, muss zweifelhaft scheinen. Der wachsende Bedarf an Primärenergien und seine Deckung durch fossile Brennstoffe, die noch viele Jahre aushalten dürfte, wird zu aushalten dürfte, wird zu einer weiteren Mobilisierung der Schwefelverbindungen führen.

Ein wesentlicher Faktor der Luftverunreinigung ist der Kfz-Verkehr. Der Kfz-Bestand ist von 3.508.000 im Jahre 1959 auf 11.571.000 im Jahre 1969 gestiegen. Für das Jahr 1980 wird eine Zahl von rund 20 Millionen erwartet. Hierzu gehört ein Verbrauch an Vergaserkraftstoff, welcher von 4,5 Millionen Tonnen im Jahre 1959 auf 13,0 Millionen Tonnen im Jahre 1969 gestiegen ist. Für das Jahr 1980 wird ein Verbrauch von 19,7 Millionen Tonnen erwartet.

Durch unvollständige Verbrennung entstehen Schadgase wie Kohlenmonoxid, Stickoxide und Ethenwasserstoffe.

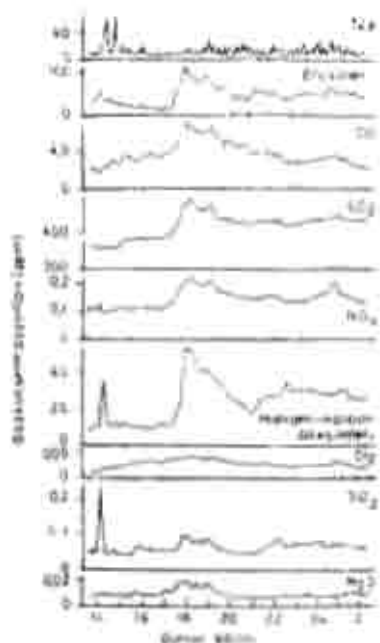
Eine Verminderung der Emission kann durch mannigfache Massnahmen erfolgen, doch muss heute noch bezweifelt werden, dass entscheidende ökologische Verbesserungen kurzfristig realisierbar sind, da das Luftverunreinigungsproblem international und weltweit ist. Der Mediziner kann sicherlich nicht untätig zusehen bis sich mögliche Schäden manifestieren.

Es besteht die Gefahr, dass ein grosser Zeitraum zwischen primärer Einwirkung und klinischer Manifestation liegt. Hinzu kommt, dass die Belastung in der jetzigen Grösse erst einige Jahre alt ist und die möglichen Schäden noch ausstehen. In Ballungsgeländen kann ihre Zahl sehr gross werden, wie es die Smogzwischenfälle haben bereits erkennen lassen.

Breitangelegte epidemiologische Untersuchungen, vor allem an Kindern und Jugendlichen, sowie das sorgfältige Erfassen aller Messwerte und die experimentelle Prüfung der Wirkung von Schadstoffkombinationen ist die Aufgabe der nächsten Jahre im medizinischen Bereich. Man sollte sich aber auch darüber im kla-

ren sein, daß das Atmen von reiner Luft in den Industrieländern mit Sicherheit der Vergangenheit angehört.

Die aufwendigen Erfahrungen und Maßnahmen in Industrieländern sollten Grund dafür sein, bereits bei kommenden Planungen die vorstehend dargestellten Zusammenhänge ausreichend zu berücksichtigen.



Resm i Kışın zıvrında bu fava  
dreviz. Zorun modâlemin ve mıcillere  
kânsentrasyonı. İsmen herian gurun usul  
zamanında en usî değere erismektadı

Aus BECKER, K.H.

Physikalisch-chemische Probleme der  
Luftverunreinigung  
Chemie in unserer Zeit, S. 12, Feb. 1974

Literatur auf Wunsch von den Verfassern.

Literatür istek üzere yazarlardan sorulabilir.

## TOXOPLASMOZİS BAKIMINDAN SIĞIR SERUMLARININ KOMPLEMENT - FİKSASYON TESTİYLE ARAŞTIRILMASI (\*)

Mes'adet DOĞUER

Elile Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsünde  
Laboratuvar Şefi

### GİRİŞ:

Önemli zoonozlardan biri olan Toxoplazmosis'in Türkiye'de yaygın olduğu bugüne kadar yapılan epidemiyolojik araştırmalardan anlaşılmıştır. Bu hastalık birde ilk defa Akçay ve arkadaşları (1) tarafından 1950 yılında köpeklerde, Unat ve arkadaşları (2) tarafından 1953 yılında insanlarda tesbit edilmiştir. Ekmen (3) memleketimiz ağırları arasında Complement - fixasyon testiyle Toxoplazmosis pozitif oranını % 16.3 bulmasına mukabil boya testiyle yapılan son bir çalışmada (28) bu nisbetin % 40'a yükselmesi bizi bu araştırmaya sevk etmiştir.

Alkan (2) Sabin - Feldman testinin teşhisde daha değerli olduğunu, CF testinin boya testine nazaran biraz geç yükseldiğini ve en çok 2-3 yıl devam ettiğini, Boya testiyle bulunan antikorların ise 6 yıldan önce negatif olmadığını, Berger (4) sığırlarda serolojik olarak % 28.43 nisbetinde pozitif titre tesbit edildiğini, Catar (5) mezhalardan elde edilen sığır serumlarından 85'inin

(\*) Yazının Dergiye geldiği tarih: 5.5.1973

8'i müsbet olarak tesbit edildiğini, domuz ve sığruların insan Toxoplasmosisi bakımından rezervar olduklarını, Ekmen (6) Ankara civarında 2193 şahsa tatbik ettiği Toxoplasmin testinin neticelerine göre Tıp Fak. Öğrencileri ve tıbbi personelde positiflik oranının % 45.3, vasatın altındaki sosyo-ekonomik seviyedeki topluluklarda % 32.8, 7 köyde toplam positiflik oranının % 26.9 olduğunu, Ekmen (7) memleketimizin çeşitli bölgelerine ait 123 koyun, 142 sığır serumunun CF ve SF testleri ile muayene edildiğini, CF testiyle koyunlarda % 20.7, sığrularla % 16.1 oranında SF testiyle koyunlarda % 39, sığrularla % 22.3 positiflik tesbit edildiğini, Ekmen (8) Ankara'da düşük veya ölü doğum yapan kadınlarda % 23.9 olarak tesbit edildiğini, CF testiyle her grupta positiflik nisbetinin düşük olduğunu, Ekmen (9) Ankara ilk okullarında zekâ derecesi düşük olan 525 öğrenciyle, normal zekâlı 417 çocuğu Toxoplasmin deri testine tabi tuttuğunu, geri zekâlılarda Toxoplasmine hassasiyet nisbetinin % 38.8, normal çocuklarda ise % 22 bulunduğunu, Ekmen (10) Ankara ve civarında yakalanan 123 baş köpekle 77 baş kedinin kan serumlarının SF ve CF testleriyle yapılan muayenelerinde köpeklerde boya testiyle % 48.7, kedilerde % 23.4, CF testiyle köpeklerde % 11.7 positif netice alındığını, kedilerde ise yalnız bir serumun CF testiyle müsbet bulunduğunu, Ekmen ve Kirişli (11) 8 ile ait 15 köyde cilt testleri yaptıklarını portörlük oranının % 11.7 - 60.6 arasında değiştiğini, Güney - Doğu Anadolu'da daha çok reaktör tesbit ettiklerini buna da çiğ köftenin sebep gösterildiğini, Sayın (24) Toxoplasma Gondii'nin çoğalma safhalarını, enfeksiyon kaynaklarını, bulaşmada kedilerin önemini, Coccidia zellikle Isospora arasındaki biyolojik ve morfolojik benzerliklerini koyun, sığır ve bazı kanatlılarda Toxoplasmosis oranının yüksek oluşunu, Elias (12) Boya testiyle 164 baş sığırda % 19 nisbetinde positif reaksiyon tesbit edildiğini, çiftlik hayvanları ile teması olan insanlarda nisbetin % 53 olduğu halde diğerlerinde % 32 bulunduğunu, Gülmez-oğlu (14) 242 adet insan serumundan 133 adedinin SF ve Fluorescent Antikor tekniği ile müsbet bulduklarını, her iki test arasında % 92.5 oranında uyarlık tesbit edildiğini, Galuzo (13) on bin baş muhtelif eimsdeki domestik hayvanın CF ve diğer biyolojik testlere tabi tutulduğunu, sığrularla % 12 nisbetinde müsbet reaksiyon tesbit edildiğini, Gültan (15) 1000 adet insan serumunun Boya



testi ve Komplement-fiksasyon testiyle mukayeseli olarak muayene ettiklerini, 164 şahısta % 13.4 oranında pozitif sonuç alınmıştı. CFT ile müsbet olan 94 serumun I. psittis boyası testiyle de pozitif bulunduğunu, CFT ile müsbet vakaların yeni enfeksiyonları bildirdiğini, latent Toxoplasmosis'ün yurdumuzun Etilin bölgelerinde yaygın bir halde olduğunu, normal erişkin insan serumlarında Toxoplasma antikorları Boya testiyle % 16.4 CFT ile % 9.9 oranında pozitif bulunduğunu, Gültan (16) nisai vak'alarından ve normal doğum yapan kadınlardan alınan 4 bş serumu mukayeseli olarak SF ve CF testleriyle muayene edildiğini Boya testiyle nisai vak'alarda % 27, normal doğum yapanlarda % 5 bulunduğunu. Hakioglu (17) Toxoplasmosis'ü teşhis usullerini, mikroskopik muayene, hayvan telkihleri, tavuk embryosunda üretilmesi, SF testi, Histolojik kesitlerin muayenesi olarak sıraladığını, Kovaleva (18) muayenesi yapılan 204 bay köpekden 53'ünde CF antikorlarını tesbit ettiklerini, bunlar arasında sıhhatli görülen 70 köpekden üçünün pozitif bulunduğunu, diğer 131 bay köpekde ise Toxoplasmosis arazını mevcut olduğunu, bu köpeklerin sahiplerinden 60'ünü deri testine tabi tutulduğunu ve 35'inin deri testiyle müsbet bulunduğunu, 28'inin ise CF antikorlarına sahip olduğunu, Kovaleva ve arkadaşları (19) muhtelif hayvan serumlarıyla yapılan CF testinde 258 baş sığırdan % 6.5 nisbetinde pozitif reaksiyon elde edildiğini, Kramer (20) Fluorescent antikor testinin CF testinden daha hassas olduğunu ve antikomplementer serumlar için de kullanılabilirceğini, Lapshtis (22) bir çiftliğe ait 608 bay sığırdan C.F. ve boyası testleriyle % 9.3 nisbetinde pozitif reaksiyon tesbit edildiğini, Mordones (23) Boya ve C.F. testlerini muhtelif hayvan serumlarında mukayese ettiklerini, boyası testiyle 187 serumda 29 müsbet reaksiyon buldukları halde C.F. ile ancak 11 müsbet tesbit edebildiklerini Varju (27) muhtelif hayvan serumlarını boyası ve C.F. testleriyle mukayeseli olarak muayene ettiklerini, 23 bay köpeğin % 52'sinde, 278 kasaplık sığırdan % 45'inde her iki testle de pozitif reaksiyon elde edildiğini, Wetland ve Lalehow (28) Türkiye'de sığır, koyun, keçi, manda, at, merkep ve köpeklerden temin edilen toplam 1215 adet kan serumunu boyası testleriyle muayene ettiklerini, manda serumlarında % 83, keçilerde % 51, sığırlarda % 40, koyunlarda % 38, pozitif reaksiyon tesbit ettiklerini, atların % 14'ünde, merkeplerin % 8'inde, köpeklerin % 85'inde

kan serumlarında Toxoplasma antikorlarını tesbit edildiğini bildirmişlerdir. Altıntaş (3) 500 insan kan serumunu Sabın - Feldman, Komplement birleşmesi ve PHA, APT testleriyle mukayeseli olarak Toxoplasmosis bakımından muayene ettiğini, bu yöntemler içinde en duyarlısının SF testi olarak tesbit ettiğini, SF antikorlarının, KBR antikorlarına nazaran erken teşekkül edip kanda uzun müddet kaldıklarını, KBR antikorlarının ise geç teşekkül edip erken kaybolduklarını, KER testiyle pozitif bulunan vak'aların taze ve aktif enfeksiyonları bildirdiğini, gebelik sırasında KER pozitif bulunup gittikçe titrede bir artış görülürse hastalığın aktif bir safhada olduğuna karar verilebileceğini, bu araştırmada SF ile % 44.4, KBR ile % 13.7 pozitif sonuç elde edildiğini, SF ile KBR testleri arasında % 12.88 oranında bir uyuma tesbit edildiğini, Kurtar ve Güngör (21) Sabın - Feldman testinin çok spesifik ve duyarlı olduğunu, Komplement birleşmesi reaksiyonları da diğer reaksiyonlara kıyasla hastalığın seyirinde geç pozitif ve erken negatif sonuç verdiğini bildirmişlerdir.

#### MATERYEL VE METOD

1969 yılından itibaren laboratuvarımızda bugüne kadar insan, büyük ve küçük baş ruminantlara ve köpeklere ait olmak üzere 4500 adet kan serumu Toxoplasmosis bakımından taramaya tabi tutulmuştur. Bu miktar serumun 3650 adedi memleketimizin 25 muhtelif muntakasından gönderilmiş olan sığır serumlarına aittir. Büyük bir kısmı hara, inekhane, devlet üretme ve şeker fabrikaları çiftliklerindeki sığırlardan, bir kısmı ise vilâyet veteriner müdürlüklerinden gönderilmiş olup, halkın sığırlarına aittir.

Brusellosis bakımından muayeneleri için gönderilen bu serumlardan menfi bulunanlar aynı zamanda Toxoplasmosis bakımından da muayeneye tabi tutulmuştur. Antijen tasarrufu gayesiyle tarama esnasında serumun aşağı hadleri kullanılmış, menfi-ler ayrılmış, pozitif reaksiyon veren serumların ise yüksek dilisyonları hazırlanarak tekrar teste tabi tutulmuştur. Küçük baş çift tırnaklılara ait işlenen serum adedi henüz az olduğundan onlardan alınacak netice ayrıca bildirilecektir.

Kullanılan metod, Çekoslovakya'da, ZVOLEN Veteriner Enstitüsü Müdürü Dr. Stephan Hajdu'nun Seroloji Laboratuvarında

gördüğümüz teknik olup, PRIMER FIXASYONU 37-38 derecede yapılan bir MICRO-COMPLEMEN FIXATION testidir. Testde kullanılan reaktif maddeler:

1 — Difüent, fizyolojik tuzlu sudur. Veronal-buffer de kullanılabilir.

2 — Reaktif maddelerin volumu 0.2 ml. total volüm ise 1 ml. olduğundan  $1 \times 10^6$  eb'adında ufak tüpler kullanılmaktadır.

3 — Muayenesi istenilen serumun 3'dü kontrol olmak üzere, 2 dilisyonu hazırlanıp 56-58 derecede yarım saat su-banyosunda inaktive edilir.

4 — Yıkamış koyun küreyelerini % 3'lük solüsyonu hazırlanır.

5 — Erkek kobaylardan tımin edilen kan serumu komplement olarak kullanılır.

Komplementin titrasyonu spesitik antijen ve antiseptör maddelerle daha kantitatif olması sebebiyle KOLMER metoduna göre yapılır. Komplement preservatif bir madde ilâve edilmekle birlikte  $20^{\circ}\text{C}$  de bir-iki ay titresinde bir dilüme olmadan muhafaza edilebilmektedir. Lyophilize edilerek muhafazası uygun değildir.

Tam bir haemolyse gösteren ilk tüp, komplementin exakt ünitesini, onu müteakip tüp ise bir dolu üniteyi bildirmekte, diagnostik testde 0.2 ml. miktar içinde 4 ünite Komplement kullanıldığından dilüsyon faktörünü bulmak için bir formül tatbik edilmektedir. Titrasyon sonunda exakt üniteyi, kobay serumunun 1-40'lik solüsyonundan 0.225 ml. ihtiva eden tüp göstermişse, komplementin

40

bir bir dolu ünitesi, bunun  $\frac{40}{2 \times 4}$  bir yükeek dilisyonu

40

olan 0.250 ml. ihtiva eden tüptür. Buna göre:  $\frac{40}{2 \times 4 \times 0.25} = 20$

**TABLO : 1**  
**DIAGNOSTİK TESTDE KULLANILACAK KOMPLEMENTİN**  
**MİKTARININ KOLMER METODU İLE TAYINI**

Tüp No.	Komp- lement 1/40 dil. ml.	Fiz. T. Su ml.	Antijen 2 ünite ml.	Haemolytic system Koyun	
				Haemoly- sin 4 ünite ml.	critro- siti % 3 ml.
1	0.05	0.35	0.2	0.2	0.2
2	0.075	0.325	0.2	0.2	0.2
3	0.1	0.3	0.2	0.2	0.2
4	0.125	0.275	0.2	0.2	0.2
5	0.15	0.250	0.2	0.2	0.2
6	0.175	0.225	0.2	0.2	0.2
7	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
8	0.225	0.175	0.2	0.2	0.2
9	0.250	0.150	0.2	0.2	0.2
10	0.275	0.125	0.2	0.2	0.2

Bir saat su banyosu : 37-38 °C

Yarım saat su banyosu : 37-38 °C

**TABLO : 2**  
**HAEMOLYCİN'İN TITRASYON ŞEMASI**

Tüp No.	Hemolisin dilisyonları	Hemo- lisin solüs. ml.	Komp- lement solüsyonu ml.	Alyuvar solüsyonu ml.	Sonuç
1	400	0.5	0.5	0.5	Komple hemoliz
2	600	"	"	"	"
3	800	"	"	"	"
4	1200	"	"	"	"
5	1600	"	"	"	"
6	2400	"	"	"	"
7	3200	"	"	"	Az erime
8	4000	"	"	"	"
9	4500	"	"	"	Tam inhibisyon

Diagnostik testde taze kobay serumunun veya evvelce titre edilmiş dondurulmuş bir halde saklanan serumun 1:20 lik solüsyonu hazırlanacak demektir.

6 — Haemolytic immun serum (Amboceptor) : Haemolyticin titrajında serum dilisyonları sık aralıklarla hazırlanır, koyun küreyvelerini tamamen eritip komple hemcliz husule getiren en dilüe serum mahfulü, amboseptorun miyarı olup, bir Amboceptor ünitesi olarak kabul edilir. Haemolytic serumun diagnostik testde ünite miktarı ise 4 dür.

2 No.lu tabloda da görüldüğü gibi, 9 tüpten ibaret olan takıma ayrıca kontrol tüpleri de ilâve edilir. Birinciye 2 ml. fizyolojik su, 1 400'lük serum dilisyonundan bir damla,  $\frac{1}{3}$ 'lük kan solüsyonundan 0.5 ml., ikinci kontrol tüpüne 2 ml. Fiz. su,  $\frac{1}{3}$ 'lük kan sol. dan 0.5 ml., üçüncüye 1.5 ml. Fiz. su, 0.5 ml. Komplement mahfulü ve  $\frac{1}{3}$ 'lük kan sol. dan 0.5 ml. ilâve edilir. 12 tüpü havi sehpa 37-38 °C lik su banyosunda yarım saat bırakılır, komplementin yardımı ile hemolitik serum al yuvarları eritir. Serumun fazla olduğu ilk tüplerde haemolyz, sonrakilerde ise inhibisyon görülür. Tam bir hemcliz görülen son tüp immun serumun ünitesini bildirir. Hemolitik serumun 1 2400'lük dilisyonunu havi 6 No.lu tüpde tam bir erime olduğuna göre bu solüsyonun 0.5'si bir üniteye tekabül eder. Test'de 4 hemolitik ünite kullanılması uygun bulunduğundan 2400 : 4 = 600, amboceptor'un 1/600'lük solüsyonundan kullanılacak demektir. Hemolitik serumun titresinden bir düşünme olmadan soğukda muhafaza edilebilmekteyse de lyoflize edilerek saklanmasıdan iyi sonuç alınmadığı bildirilmektedir.

7 — Antijen : Kullanılan antijen cellular bir antijen olmayıp, Toxoplasma Gondii'nin embryonlu tavuk yumurtasında üretilip içinde 1:10000 nisbetinde mertioletli havi ekstraktından ibarettir. Antijen, Zvolen Enstitüsünde kullanılmakta olan antijendir. Ayrıca Praha'daki Chemapol firmasından da temin edilmiştir. Antijen ufak ampullerde lyoflize bir halde olup, C.F. titresini inhiraf ettirmesi sebebiyle preservativ olarak fenol kullanılmamaktadır. Titraj için antijenin gittikçe artan dilisyonları, Zvolen Enstitüsünün titresli belli positif serumu ile ve farklı titreleri havi referans serumlarla ayrı, ayrı karşılaştırılır. Serumların maksimal titreleri

bilinmekte, antijenin ise bizim uygulamamızda göstereceği aktivite bilinmemektedir. Antijenin en dilüe solüsyonu ile, kontrol serumunun en yüksek dilüsyonunda (% 50 (- +) fixasyon gösteren tüp antijenin ünitesini bildirir. Bu ilk denemeden sonra antijenin daha sık aralıklarla dilüsyonları hazırlanarak, pozitif serumun çeşitli eriyikleriyle karşılaştırılarak duru ve en koyu antijen süspansiyonları arasındaki mukayeseden antijenin en iyi işleme gücü tespit edilmiş olur. Bu sonuca göre, 1:160 oranında sulandırılmış antijenden iyi netice alınmışsa, bu dilüsyonun 0.2 ml. miktarı, bir ünite antijene tekabül ettiğinden ve routine testde de 2 ünite antijen kullanıldığından 160 = 80, kuru antijen önce 1 ml. steril distile su ile eritilip sonra Fiz. su ile 1:80 nisbetinde sulandırılır ve iki hafta içinde kullanılır.

**T A B L O : 3**  
**ANTİJEN TİTRAJ ŞEMASI**

Antijen dilüsyonları	Pozitif serum dilüsyonları				
	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160
1:40	Referans serumlara ait dilüsyonlar, antijenin				
1:60	farklı kesafetteki solüsyonları ile ayrı, ayrı				
1:80	Komplement - fixasyon testine tabi tutulur.				
1:100					
1:120					
1:140					
1:160					

Teshis metodunun tekniği : Spesifik bir adsorbsiyon hadisesi olarak kabul edilen ve birbirini tamamlayıcı iki testin birleşmesinden ibaret olan bir Mikro-Komplement-fixasyon testidir. Haemolytic system birinci testin kontrolü olarak kullanılmakta, anti-komplementer reaksiyonlar sebebiyle kirlil veya kanlı serumlar işlenmemektedir.

TABLO : 4

RUTIN DIAGNOSTIK TESTIN SEMASI

Tipe No.	Serum dilisyonu	Serum Sol. ml.	Antigen 2 U. ml.	Komplement 1 U. ml.	Hemolitik sistem	
					Amnion serum 1 U. ml.	Alyuvar sol. % 3 ml.
1	1/10	0.38 + 0.04 saf serum	0.2	0.2	0.2	0.2
2	1/20	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
3	1/40	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
4	1/80	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
5	1/160	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
6	1/10	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
7	Komplementin Kont.	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
8		0.3	0.2	0.2	0.2	0.2
9		0.35	0.2	0.2	0.2	0.2
10	Hae. Sys. Kont.	0.6	—	—	—	—

Şemada da bildirildiği gibi, muayenesi yapılacak serumun ve takıma ilâve edilen şahit serumların önce birer seri dilüsyonları hazırlandıktan sonra 56-58 °C deki su banyosunda yarım saat bekletilir. Antijen ve komplementin uygun miktarları ilâve edilip bu defa bir saat müddetle su banyosunda bekletilir. Bu müddetin bitmesine 15 dakika kalınca amboseptor ve kan solüsyonları karıştırılarak sensitize edilir, tüplere edilip üçüncü defa su banyosuna konur. Tam hemoliz husule gelmişse reaksiyon menfi, % 50 teşekkül etmişse ++, hiç husule gelmemişse ++++ yani tam bir inhibisyon olarak değerlendirilir. 1/10 serum dilüsyonunda ++ lik Komplement - fixasyon antikor aktivitesi gösteren serumlar şüpheli, 1/20 serum dilüsyonunda ++ lik reaksiyon verenler pozitif kabul edilir ve aktif bir enfeksiyonu bildirir. Maximal titrenin tesbiti için serumun daha yüksek dilüsyonları hazırlanarak test tekrar edilir. Antijen ihtiva etmeyen 6. tüp serumun antikomplementer bir hassasının olup olmadığını kontrol etmek için takıma ilâve edilmiştir. Böyle bir özelliğe sahip olmayan serumların muayenelerinde 6. tüpde tam bir hemoliz husule gelmekte aksi halde ise inhibisyon teşekkül etmekte ve muayenesi yapılacak serum, bu defa 60-62 °C de inaktive edilerek test tekrarılanmaktadır. Günlük testlerin hassasiyeti farklı titreleri havi şahit serumların ve ayrıca negatif bir serumun takıma ilâvesiyle kontrol edilmektedir. Haemolytic system karıştırılmadan da ilâve edilebilir.

### SONUÇ ve TARTIŞMA

5 No.lu tabloda da görüleceği gibi, 711 serum 1/10'luk dilüsyonda, 262 serum ise 1/20'de ++ lik bir reaksiyon vermiş olduğundan şüpheli reaktör oranı % 18.47, müsbet reaktör oranı ise % 7.1 olarak tesbit edilmiştir. Toxoplasmosis'de pozitif vak'aların umumiyetle aktif enfeksiyonlar olarak kabul edildiği bildirilmektedir. Bu duruma göre bizde de sığırlarda hastalığın azımsanmayacak oranda olduğu görülmektedir.

573 serum, diagnostik seviyesinin altında olmakla beraber antijen hassas ve son derece spesifik olduğundan bu eseri reaksiyon Non-spesifik olarak düşünülemediği gibi, müsbet Kriter olarak kabul ettiğimiz 1/20'nin altında reaksiyon veren cem'an 1569 serumuna ait sığırların ise gizli portör olabilecekleri akla gelebilir. Henüz reaktör statüsüne girememiş, düşük pozitif seviyede olan 233 sığırın hastalığın aktif safhasını geçirip kronik safhada oldukları veya hastalığa geçici olarak maruz kaldıkları da düşünülebilir.



T A B L O : 5

Serum Bilişyonları	1:10					1:20	1:50	1:80
	1	2	3	4	5			
Reaksiyon dereceleri	0	+	+	+	+	+	+	+
Serum titresi	874	711	503	369	291	202	152	112
						07	103	212

Memleketimizde daha evvel sığırlarda yapılmış olan ilk araştırmada Ekmen (7) C.F. testiyle 16.1 oranında pozitif reaksiyon tesbit ettiğini, yabancı memleketlerde bu hususta yapılan araştırmalara göre Berger (4) sığırlarda % 28.43, Catar (5) 8.4, Galuzo (13) % 12, Kovaleva ve arkadaşları (19) % 6.5, Lapshin (22) % 9.3, Varju (27) % 45 Elias (12) % 19 bulduklarını bildirmişlerdir. Lâboratuvarımızda 1/20'de % 50 nisbetinde Komplement-fixasyon testine reaktif olan sığırlar pozitif reaktör olarak sınıflandırılmıştır. Bazı memleketlerde ise C.F. testinde pozitif kriter 1/40 olarak kabul edilmiştir. Brusellosisde olduğu gibi bu enfeksiyonda da İnternasyonal olarak kabul edilmiş standart bir serum mevcut olsaydı, muhtelif araştırmacıların C.F. testinden elde ettikleri neticeler arasında korelasyonu temin etmek mümkün olabilecekti. Bu testin muhtelif lâboratuvarlarda uygulanmasında henüz bir üniformite sağlanmamış olduğundan, araştırmacıların bu testten alacakları sonuç da değişik olacaktır.

Memleketimizde sığırlarda yapılmış olan ikinci bir araştırmaya göre, boya testiyle % 40 oranında Toxoplasma antikorlarının tespit edildiği bildirilmektedir (28). Türkiye'de Toxoplasmosis bakımından epidemiolojik araştırmalar yeni olmakla beraber hastalığın insan ve hayvanlar arasında iyice yaygın olduğu kesinlikle ortaya konmuştur. Elde edilen neticeler beşerî ve veteriner tababet sahasında gereken önemin verilmesini icap ettirecek nispetde olup, yeni kurulacak müstaklil lâboratuvarlarda Komplement-fixasyon, Sabin - Feldman ve allerji testlerinin kombine olarak tatbiki hastalığın eradikasyonunda yardımcı olacak, simultan metodun uygulanması bilhassa sığırlar arasındaki gizli portörlerin erken teşhis ile, Brusellosis'de olduğu gibi çeşitli klinik ârazla seyreden ve akut safhası seyrek görülen bu zoonotik karakterdeki enfeksiyonun kısa zamanda kontrol altına alınmasını sağlayacaktır.

## ÖZET

Toxoplasmosis bakımından lâboratuvarımızda 4500 sığır, koyun, keçi ve insan kan serumu Mikro-komplement-fixasyon testiyle

le muayeneye tabi tutulmuştur. Bu miktarın 3650 adedi, devlete ait kurumlardaki sağrılarla halk elinde bulunan sağrılara aittir.

1/20 serum dilisyonunda ++ (% 50 fixasyon) reaksiyon MÜSBET KRITER olarak kabul edilmiştir. Bu duruma göre, sağır serumlarında % 19.47 oranında şüpheli, % 7.1 oranında ise müsbet reaktör tesbit edilmiştir. Enternasyonal Standart Anti - Toxoplasma Gondii serumu ile ancak muhtelif laboratuvarlar arasında üniformiteyi sağlamak mümkün olabilecektir.

Not : Araştırmanın yapılmasında bizi her hususda desteklemiş olan Enstitü Müdürü, Sayın Bekir İyigören ile Müdür Yardımcıları Dr. Faik Alp'a, Dr. Kemal Akat'a ve laboratuvarımız teknik elemanlarına teşekkürlerimi arz ederim.

## S U M M A R Y

### STUDIES ON THE BOVINE SERA BY MICRO-COMPLEMENT-FIXATION TEST FOR TOXOPLASMOSIS

Mevâdet DOĞUER

Etlik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsünde  
Laboratuvar şefi, Etlik - Ankara

3650 bovine sera sent from the State farms and villages located in 25 different parts of the country, were tested by Micro - Complement - fixation test which is routinely used in the Serological laboratory in ZVOLEN - Czechoslovakia. 262 samples (7.1 percent) were found to be positive and 711 samples (19.47 percent) were suspected.

The serum dilution +- 1:20 was accepted as CRITICAL POSITIVE TITRE. In order to obtain uniform results in the serological tests for Toxoplasmosis, an International Standard Anti - Toxoplasma Gondii Serum is necessary.

## L I T E R A T Ü R

- 1 - Akçey, Ş., Panukçu, M., Barın, S., 1950. Bir köpekte ilk Toxoplasma observasyonu. Türk Vet. Hek. Dern. Derg. 47 - 48, 245 - 254.

- 2 — Alkan, Ş., 1969, Toxoplasmosis ve epidemiolojisi, Mik. Bül. 3, 2, 90-101.
- 3 — Altıntaş, K., 1973, Toxoplasmosis tanımında Sabin - Feldman, Kompleman Birleşmesi Reaksiyonu, Pasif Haemagglütinasyon ve Agar Gel Pre-sipitasyon yöntemlerinin kalitatif ve kantitatif değerleri, Ankara U. Tıp Fak. Mik. ve Para. Kürsüsü, uzmanlık tezi.
- 4 — Berger, J., 1966, Serological study of Toxoplasma infection in animals in the area of the Frankfurt, Vet. Büll. V. 36, No. 12, 1970.
- 5 — Catar, G., Bergendil, L., Halkova, R., 1969, Isolation of Toxoplasma gondii from swine and cattle, Vet. Büll. V. 40, No. 4, 1970.
- 6 — Ekmen, H., 1967, Ankara ve civarında yapılan 2193 Toxoplasma deri testi neticeleri ve... Ankara U. Tıp Fak. Mec. V. XX, 2, 194-209.
- 7 — Ekmen, H., 1967, Toxoplasmosis'te enfeksiyon kaynakları, Mik. Bül. I. 4, 243-248.
- 8 — Ekmen, H., 1970, Dışık yapmış ve normal kadın serumlarında Toxoplasma antikorları, Türk Hij. Tec. Biyo. Derg. XXX, I, 56-62.
- 9 — Ekmen, H., 1970, Geri zekâlılarda konjenital Toxoplasmosis'in sili testleri ile araştırma, Mik. Bül. I-2, 4, 5-10.
- 10 — Ekmen, H., 1970, Kçpek ve kedilerde Toxoplasma antikorları, Mik. Bül. I-2, 4, 11-15.
- 11 — Ekmen, H., Kiriçi, S., 1971, Türkiye'nin illerine ait köylerde Toxoplasma hassasiyeti, Mik. Bül. 2, 5, 102-108.
- 12 — Elias, M.I., 1966, Epidemiology of Toxoplasmosis, Vet. Büll. V. 37, 9, 1967.
- 13 — Galuzo, I.G. ve arkadaşları, 1964, Epidemiological evidence of wild life foci of Toxoplasmosis, Vet. Büll. V. 35, 4, 1965.
- 14 — Gülmanzoğlu, E., 1968, Toxoplasmosis teşhisinde Floresan Antikor tekniğinin kullanılması, Mik. Bül. 2, 3, 93-100.
- 15 — Gülman, K., 1969, Toxoplasmosis'in yurdumuzdaki durumu hakkında serolojik bir araştırma, Ankara U. Tıp Fak. Mec. XXII, 3, 415-428.
- 16 — Gülman, K., 1969, Toxoplasmosis ve gebelik, Ankara U. Tıp Fak. Mec. XXII, 4 841-851.
- 17 — Hakiöğlu, F., 1963, İnsan ve hayvanlarda Toxoplasmosis enfeksiyonları ve halk sağlığı bakımından önemi, Türk Vet. Hek. Dern. Derg. 33, 3-4, 117-130.
- 18 — Kovalevs, E. P., 1969, Dog as a source of Toxoplasmosis, Vet. Büll. 40, 5, 1970.

- 18 — Kovalera ve Rybaltovskii, O.V., Ivanova, M.A., Blinova M. I., 1965, Results of C.F tests for Toxoplasmosis in horse, sw. sheep, pig, reindeer, rabbit, towel and duck, Vet. Bull. V 36, 2, 1965.
- 19 — Krinnar, J., 1967, The Fluorescent staining complement for the serodiagnosis of Toxoplasmosis, Vet. Bull. V. 37, 10, 1967.
- 20 — Kurtar, K. ve Güngör, B., 1973, Toxoplasmosis, Mik. Bül. 7, 2, 143-155.
- 21 — Lapshin N.M., Mallinin O.A., Didenko, I., 1966, Serological investigation of Toxoplasmosis in domestic animals in the Ukraine, Vet. Bull. V. 37, 8.
- 22 — Morfones, E., 1969, The serological survey of Toxoplasmosis in domestic animals in Spain, Vet. Bull. V 40, 5, 1970.
- 23 — Faym, F., 1971, Toxoplasma gondii'in biyolojik ile ilgili yeni buluşlar ve cözümleme yöntemleri, Mik. Bül. V 5, 4, 419-427.
- 24 — Tunçman, E., 1965, Toxoplasma Gondium maymun böbreği dokusu kültürlerinde üretilmesi hakkında, Mik. Derg. V. XVIII, 3-4, 1-15.
- 25 — Ünal, K.K., Alyanak, N., Şahin, V., 1953, Miliar tüberküloz ile birlikte bulunan bir köhül toxoplazmozisi vak'ası hakkında; Hastane, 7: 534 (Almanca); Güllün, K., 1969, Ankara Ü. Tıp Fak. mecmuası V. XXII, Sayı. III).
- 26 — Vajtu, L., 1968, Occurrence of Toxoplasma antibodies in serum from dogs, cattle, and pigs, Vet. Bull. V. 37, 7.
- 27 — Weiland, G., Dulchow, W., 1970, Toxoplasmosis in domestic animals in Turkey: Serological investigation, Vet. Bull. V. 40, 6, 1970.

## KOLERA AŞILAMASINDA VIBRIOCİD ANTİKOR TİTRELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Oğuz T. BİLİMCI (\*)

Vahit ÇINAR (\*\*)

Etiyemezgut Halk Sağlığı Laboratuvarı, Ankara

### GİRİŞ :

El Tor vibrionunun son on yıl içinde, Asya, Afrika ve Avrupa ülkelerini tehdit eder bir görünüme bürünmesi ve halk kitlelerini yerli ve yersiz endişeye sürüklemesi sonucu, çevre sağlığı çalışmalarını paralelinde bu konuda laboratuvar çalışmalarında da olumlu gelişmeler kaydedilmiştir. Özellikle Doğu Pakistan ve Filipinler'de yıllardanberi bu sahada araştırmalar yapan Kolera Laboratuvarları, saha sürveyyanında, hasta ve portör dışkıları, yenecek ve içilecek maddelerde vibrion aramanın yanıbaşında, bir bölge halkının vibrionla temas edip etmediğini anlamak için, serolojik anketler yapmanın da mümkün olabileceğini önermişlerdir.

Bilindiği üzere koleraya karşı bağışıklık, antibakteriyel ve antitoksik olmak üzere iki kategoride mütalâa edilir (1). 1968 yılında Dakka'da, Inaba serotipinin pürifiye edilmiş somatik anti-

(\*) Laboratuvar Şefi

(\*\*) Laboratuvar Biyoloğu

Yazının alındığı tarih : 28.11.1973

jeni ile yapılan aşı deneyleriyle, bu tipin husule getirdiği salgın zincirinin koparıldığı, ancak semptomatoloji yönünden aşılama yapan kişilerle, aşılama yapan arasında gerek hastalığın ağırlığı ve gerek hastalığın seyir süresi bakımından bir farklılık bulunmadığı saptanmıştır. Buna karşılık, anatoksin ile yapılan hayvan deneylerinde, antitoksinin hayvanları vibriyonun toksik etkisine karşı koruduğu saptanabilmiş, ancak insanda bu olumsuz sonuç henüz alınmamıştır. Nitekim, kolera vakahatlerinde veya semipürifiye anatoksin ile aşılanan kişilerde kanda antitoksin bulunmasına rağmen, bu antitoksinin insanı vibriyonun toksin etkisine karşı koruyup koruyamayacağı konusu henüz halledilememiştir (1).

Kolera bağışıklığında, insan serumunda husule gelen ve titre edilebilen antikorları belli başlı üç grupta incelemek mümkündür (3).

- 1 - Vibriocid antikorlar.
- 2 - Agglutininler.
- 3 - Toksin nötralize eden antikorlar.

Serumdaki vibriocid antikorlarla yakın bir paralellik içinde artan veya eksilen ve önem lümenli olduğu, bulunduğu hayvan deneyleriyle saptanan ve antikor karakteri henüz şüpheli intestinal bir faktörle bazı laboratuvarları tarafından araştırma konusu olduğunu da burada belirtmek isteriz (2, 9).

Mosley, Remenson ve arkadaşları 1963 ve 1968 yılları arasında, değişik antikorlarla yapmış oldukları saha araştırmalarında, immünoloji yönünden en güvenilir antikorun vibriocid antikorlar olduğunu bildirmiş ve çalışmalarını genel olarak bu antikorun titrelerini tayin ederek yürütmüşlerdir (4, 5, 6, 7, 8). Bu bildiri ve sonuçlardan esinlenerek, biz de çalışmalarımıza ilkin hasta ve vakahatli olanların vibriocid antikorlarını tesbit ederek ve metodu geliştirdikten sonra 1973 yılı Şubat ayından itibaren sahaya uygulayarak başladık.

## A M A Ç

Daha önce vibriyonla temas etmediğine inandığımız ve çalışmaya başladığımız tarihe kadar koleraya karşı hiç aşılama yapmayan bir bölge halkının,

a — Normal antikor titresinin,

b — Antikor titresi düşük olan, yani 20 ve 20 nin altında bulunan kişilere 1 ve 2 dozda aşı tatbik ederek, aşının etkinliğini saptamak araştırmamızın başlıca amacı olmuştur.

## MATERYEL VE METOD

Uygulanan reaksiyon; Vibriyonların, insan serumunun muhtelif dilüsyonlarında ve kompleman muvacehesinde bakteriyoliz olması esasına dayanır. Deneyin uygulamasında Takatsy'den tadiil edilen ve Benenson'un tarif etmiş olduğu mikroteknik ve bu maksat için Cook Engineering firmasının microtiter cihazı kullanılmış, dilüsyonlar ve reaksiyon, cihazın «U» çukurlu plâstik kaplarında yapılmıştır. Deneyin uygulanmasıyla ilgili ayrıntılı teknik bilgiyi 3 numaralı referansta bulmak mümkündür.

Kan örnekleri, Ayaş'ın Sinanlı halkından değişik yaş ve cins grubunda toplam 225 kişiden alınmıştır. Yetişkinlerde parmak ucundan, süt çocuklarında topuktan 0,05 ml. kan çekilmiş ve bu maksat için 0,1 ml. lik gradüe pipetlerden yararlanılmıştır. Günlük operasyonda 48 kişiden kan alınmış ve her kan örneği 0,45 ml. lik steril serum fizyolojik içine aktarılmıştır. Dekole edildikten sonra bir gece buzlukta bekletilen süpernatant mayi, serumun 1/10 dilüsyonu olarak deneye sokulmuştur.

Kompleman : Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü seroloji laboratuvarı tarafından taze olarak hazırlanan stok kompleman kullanılmış ve uygulamada 2 kısım kompleman 5 kısım serum fizyolojikle sulandırılmıştır.

Kolera Şuşu : İnaba süspansiyonu için V. Cholera İnaba NIH 35-A 3, Ogawa süspansiyonu için Ogawa Hindistan şuşları kullanılmıştır. Bu şuşların kalp enfüzyon agarındaki 14 - 16 saatlik kültürleri, deneyin yapılacağı günün sabahı gene aynı tip besi yerine çekilmiş ve 4 saatlik enkübasyon sonunda, beynelmilel standartlara göre, fotometrik olarak 10 opasite ünite olacak şekilde serum fizyolojikle emülsiyone edilmiş ve esas deney için 1 opasite ünitesi olacak şekilde 10 defa sulandırılmıştır.



**Kolera Aşısı :** Çalınmanızda, Refik Saydan Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsünde hazırlanan 25-14 seri numaralı kolera aşısı kullanılmıştır (10). Kan örneğinin alındığı gün, süt çocuklarına 0,25 ml., 2-7 yaş grubuna 0,50 ml., daha yukarı yaş grubundakilere 1,00 ml. aşı uygulanmıştır. Aşılananların 96'sına bir ay sonra aynı dozda ikinci aşı yapılmış, ancak tek doz aşı uygulanan 129 kişinin 18'i, çift doz aşılanan 96 kişinin 22'si ikinci kez kan almak için yapılan çağrıya uymamışlardır. İkinci kan örneği, ilk aşıdan bir ay, çift doz aşı yapılanlarda ise ikinci aşıdan 1 hafta sonra alınmıştır.

Her kan örneği alınan kişinin, ayrıca kopro-bakteriyolojik muayenesi yapılmış, iki Sh. flexner dışında başkaca patojen etken üretilmemiştir.

## **S O N U Ç**

Tablo 1 ve 2 de görüldüğü gibi, bütün yaş gruplarında 225 kişinin hiç birinde Ogawa ve Inaba'ya karşı 20 titrenin üzerinde vibriocid antikor tesbit edilememiştir.

Tek doz aşı olanların vibriocid antikorlarıyla ilgili titrasyon sonuçları 3 ve 4 numaralı tablolarda gösterilmiştir.

Çift doz aşı olanlara ait sonuçlar 5 ve 6 numaralı tablolarda belirtilmiştir.

Tek ve çift doz aşı olanların toplu titrasyon sonuçları ise 7 ve 8 numaralı tablolarda gösterilmiştir.

## **T A R T I Ş M A**

Endemik bir bölge olması nedeniyle, Doğu Pakistan'da aşılanmayan her yaş grubunda 40 ve daha yukarı antikor titresi saptanmasına karşılık, bizim çalışmamızda, aşılanmayanlarda 20 titrenin üzerinde antikor bulunamamıştır.

McLay ve arkadaşlarının, 1966-1967 yıllarında aynı yerde Kolera aşısının etkililiği konusunda yapmış oldukları mukayeseli çalışına ile (7), antikor titresi 20'nin altındaki 5831 kişinin 21'inde klinik Kolera vak'ası görüldüğü, yani vak'a ensidansının 10.000 de



Tek Doz A31 Olanların Titrasyon Sonuçları

TABLO 3

O G A W A

Yaş	<20	40	80	160	320	640	1280	2560	Toplam	IMMUNITE NİSBETİ
0-4	8	1	3	—	—	—	—	—	13	38,4 %
5-14	8	8	3	9	2	3	3	2	38	78,9 %
15-60	6	4	16	7	12	7	4	4	60	90,0 %
Toplam	22	13	22	17	14	10	7	6	111	80,1 %

TABLO 4

I N A B A

Yaş	<20	40	80	160	320	640	1280	2560	Toplam	IMMUNITE NİSBETİ
0-4	8	5	—	—	—	—	—	—	13	38,4 %
5-14	7	6	7	3	8	3	1	3	38	81,5 %
15-60	3	5	12	11	13	6	6	4	60	95,0 %
Toplam	18	16	19	14	21	9	7	7	111	83,7 %

## Çift İnce Aşç Olanların Titirasyon Sonuçları

TABLO 5

OGAWA

Yaş	20	40	80	160	320	640	1280	2560	Toplam	İMMUNİTE NİSBETİ
0-4	3	3	2	1	2	2	—	—	13	76,9 %
5-14	7	3	1	3	4	3	2	—	23	69,5 %
15-60	3	8	2	6	5	4	6	4	38	92,1 %
Toplam	13	14	5	10	11	9	8	4	74	82,4 %

TABLO 6

İNABA

Yaş	20	40	80	160	320	640	1280	2560	Toplam	İMMUNİTE NİSBETİ
0-4	1	—	—	—	2	8	—	2	13	92,3 %
5-14	—	1	2	2	7	4	5	2	23	100,0 %
15-60	—	1	1	7	10	5	5	0	38	100,0 %
Toplam	1	2	3	9	19	17	10	13	74	98,6 %

Tek ve Çift Doz Aşı Olanların Toplam Titrasyon Sonuçları

TABLO 7

OGAWA

Yaş	20	20	40	80	160	320	640	1280	2560	Toplam	İMMÜNİTE NİSBEYİ
0 - 4	4	7	4	5	2	2	2	—	—	26	57,7 %
5 - 14	1	11	11	4	12	6	6	5	2	61	75,4 %
15 - 60	—	9	12	18	13	17	11	10	8	98	90,8 %
Toplam	5	30	27	27	27	25	19	15	10	185	81,0 %

TABLO 8

INABA

Yaş	20	20	40	80	160	320	640	1280	2560	Toplam	İMMÜNİTE NİSBEYİ
0 - 4	5	4	5	—	—	2	8	—	2	26	65,4 %
5 - 14	3	4	7	9	5	15	7	6	5	61	88,5 %
15 - 60	1	2	6	13	18	23	11	11	13	98	97,9 %
Toplam	9	10	18	22	23	40	26	17	20	185	89,7 %

36 olduğu, titresi 20 olanlarda ensidansın 10.000 de 23 olduğu saptanmış, 40 titrede vak'a oranının 10.000 de 2'a düştüğü ve ileri titrelere bu sayının belirli bir oran içinde azaldığı müşahade edilmiştir. Bu bulgulara göre, 20 ve 40 titreler arasında vak'a sayısında belirgin bir azalma görülmesi nedeniyle relatif bağışıklık hududu 40 olarak kabul edilmiştir. Bizim çalışma sonuçlarını yansıtan tablolardaki immünite yüzdeleri, titresi 40 ve daha yukarı olanların, kendi yaş grubundaki titresi tayin edilen kişilerin tüm sayısına oranla hesap edilmiştir.

Bu durumda, 0-4 yaş grubunda tek doz ile aşılananların immünite yüzdesi, aynı yaş grubunun çift dozla aşılananlarına göre çok düşük bulunmuştur. Diğer bir deyimle, tek doz aşı, 0-4 yaş grubu için yeterli bir bağışıklık sağlamamıştır. Oysa ki, daha ileri yaş gruplarının, tek doz ile aşılananlarında, 0-4 yaş grubunun çift doz aşılananlarına eş değer ve hatta daha yüksek bir bağışıklık değeri saptanmıştır. Bu sonuçlar, Kolera immünolojisindeki genel klâsik bulgulara uymaktadır (5, 11).

İleri yaş gruplarının tek ve çift doz aşılananları arasında belirgin bir farklılık görülmemiştir.

Tablolarda belirtmemekle beraber, kadın ve erkek cinsinin ortalama yaş grupları arasındaki immünite yüzdesi, birbirine çok yakın bulunmuştur.

Tüm yaş gruplarında, tek ve çift dozla aşılananların Ogawa'ya karşı bağışıklık değerleri arasında bir farklılık görülememiş, ancak, çift doz aşılananlarda Inaba'ya karşı immünite yüzdesi Ogawa'ya göre daha yüksek bulunmuştur.

Oldukça sınırlı bir toplulukta yaptığımız bu çalışma ile, Kolera aşısının etkinliği ve değeri konusunda olumlu bir kamya ulaştık. Ancak, aktivitesi değişmeyen, örneğin liofilize bir komplemanla çalışıldığı takdirde, zaman süresini uzatmak ve incelenecek serum adedini arttırmak suretiyle, bu konuda daha ilginç sonuçlara varmak mümkün olacaktır. Nitekim, aşı etkinliğinin zaman bölümleri içinde incelenmesi, diğer bir deyimle bağışıklığın devam süresinin tesbiti, bizim çalışma konumuzun dışında kalmıştır.

Araştırmamıza konu olan aşı etkinliğinin saptanması yanında, aynı metodun, saha sürveyansı yönünden de epidemiyolojislere ışık tutacağı kamsındayız.

## RESUME

### LA DETERMINATION DES TITRES DES ANTICORPS VIBRIOCIDES PENDANT LA VACCINATION ANTI-CHOLERIQUE

Dans ce travail consacré au domaine de sérologie du choléra, nous avons voulu déterminer le taux d'anticorps vibriocides d'une population rurale dans la région d'Ayaz.

On a utilisé une microtechnique qui ne nécessite qu'un prélèvement de 0,025 ml de sérum pour la mise en évidence de ces anticorps.

L'examen des sérums prélevés avant la vaccination a montré que les titres d'anticorps n'ont pas dépassé 1 : 20 chez tous les groupes d'âges. Chez les enfants de moins de 5 ans, la réponse immunitaire à l'injection de deux doses de vaccin a été plus forte qu'après l'injection d'une dose unique. Mais, chez les plus âgés, la seconde dose n'a pas eu d'action appréciable et la réponse immunitaire a été identique après l'administration d'une ou de deux doses.

## L I T E R A T U R

- 1 -- OMS/BD/70, Choléra, 19, Rev. 1.
- 2 -- Finkelstein, R.A., Pierson, J.W., 1970, In vitro detection of antibody to cholera enterotoxin in cholera patients and laboratory animals. *Infection and Immunity*, 1, 21 - 29.
- 3 -- Benenson, A.S., et al., 1968, Serological studies in cholera, *Bull. WHO*, 38, 267 - 297.
- 4 -- Mosley, W.H., Benenson et al., 1968, Serological survey for cholera antibodies, *Bull. WHO*, 38, 327 - 334.
- 5 -- Mosley, W.H., Benenson et Burni R., 1968, Cholera vaccine field trials in east Pakistan, *Bull. WHO*, 38, 335 - 346.
- 6 -- Mosley, W.H., et al., 1968, Vibriocidal antibody in cholera contacts, *Bull. WHO*, 38, 777 - 785.
- 7 -- Mosley, W.H., et al., 1969, 1966-1967 cholera vaccine field trials in rural East Pakistan, *Bull. WHO*, 40, 177 - 185.

- 8 — Meeley, W.H., et al., 1970. The 1968-1969 cholera vaccine field trial in rural East Pakistan. *J. Infect. Dis.*, 121, (suppl.).
- 9 — Northrup, R.S. et al., 1970. Immunoglobulins and antibody activity in the intestine and serum in cholera. *J. Infect. Dis.*, 121, (suppl.).
- 10 — Tuğra Turgut, 1969. Kolera Aşısı Üretimi. *Türk Hıj. Tec. Biyol. Dergisi*, 19, 1, 78-88.
- 11 — Tuğra, T., Uçar, N., 1969. Kolera'nın İmmünolojisi, *Türk Hıj. Tec. Biyol. Dergisi*, 19, 1, 89-96.



## TÜRKİYE'DE İLK KOLERA YAYINLARI (\*)

Dr. Necmettin ARYAY

### GİRİŞ

Türkiye'de ilk tıbbî yayının Hekimbâşı Mustafa Behceğ oğlunun (1774 - 1831) 1801'de basılmış olan «Çiçek Risalesi» olduğu bilinmektedir (1).

İlk çıkarılan tıp dergisi ise, 1819'da yayına başlamış olan «Vakay-i Tıbbiye» ile yine aynı yıl Fransızca olarak Avrâkdar tarafından çıkarılmaya başlanan «Gazette Médicale de Constantinople» dir (2).

Vakay-i tıbbiyenin bugün elimizde 21 sayısı mevcuttur (İstanbul Beyazıt Belediye Kütüphanesi), Gazette Médicale de Constantinople'un yayını ise 3 yıl devam edebilmiştir (3) (İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi Kütüphanesi).

Eski yayınların konularını büyük bir çoğunlukta salgın hastalıklar teşkil ediyordu. Zira o zamanlar bütün dünyada ve Osmanlı İmparatorluğu içinde enfeksiyon hastalıkları, bunlarla mücadele ve korunma başta gelen bir sağlık problemiydi.

İmparatorluk içerisinde, salgın hastalıklar arasında kolera-nın çok önemli bir yer tuttuğu ve devletin, o zamanki sağlık örgüt-

(\*) Yayınlanmak üzere 23.5.1973 tarihinde alınmıştır.

leri ile personelin büyük çaba gösterdiği, hatta bu savaşta başarı gösterenlere liyakat nişanları verildiği (4) tarihi belgelerin tetkikinden anlaşılmaktadır.

Kolera hakkındaki eski yayınlar (1832-1923) kitap, broşür, makale olmak üzere 200'e yaklaşmaktadır. Bu yazının konu aldığı kolera yayınları Cumhuriyet devrine kadar olanlardır.

Tetkiklerimizde kronolojik sıra takip ettik ve kitap, risale ve broşürleri bir grupta, dergilerde çıkmış olan makaleleri ayrı bir grupta incelemeyi uygun bulduk.

### KOLERA RİSALELERİ

**Mustafa Behced (1774 - 1834) kolera risalesi :**

Türkiye'de ilk kolera yayını olarak bu risale kabul edilir. Bu risale hakkında bir hayli yayın mevcuttur (5, 6, 7, 8).

Risale 1831 de basılmıştır. (Matbaa-i Amire - Devlet basımevi) inde tabedilmiş olup, 12 sahifelik bir kolera klavuzudur. 1831 de çıkan salgın dolayısıyla Padişah İkinci Mahmud'un iradesiyle subaylara, ilgililere dağıtılmak üzere çok miktarda bastırılıp dağıtılmıştır.

Risale, bir önsöz ve üç bölümden ibarettir. Önsözde yanmış safranın mide ve bağırsağa dolmasıyla meydana geldiği ve kusma ve ishale kısa sürede ölümle sonuçlanabildiği kaydedilmektedir. Hastalığın nehir ve göl kenarlarında çok görülüp, şiddetli seyrettiği, deniz kıyıları ve adalarda ise çok az bulunduğu, bulunsa da hafif geçtiğine dikkat çekilmektedir.

Birinci bölümde hastalığın başlangıç safhası, araz anlatılmakta, prodromal belirtiler göstermeden birdenbire başladığı kusma ve ishale tevkiif edilmediği takdirde hastanın bitab düştüğü, damarların içeri çökerek yüzün morardığı, el ve ayakların soğuduğu anlatılmaktadır.

İkinci bölüm korunmaya tahsis edilmiştir. Hastalığın çıktığı eve girilmemesi, hatta hastayla sohbet dahi edilmemesi tavsiye edilmektedir. Hastanın odasının, eyaasının, elbiselerinin temizlen-

mesi, hasta odasının 10-15 gün terk edilmesinin lüzumu anlatılmaktadır.

Ebubekir Rûzî'nin tavsiyesine izafeten sirkenin kızgın taşa dökülmesi suretiyle hasta odasının havasını temizlenebileceği inamla kaydedilmektedir.

Hastalığın sebebi yanık safra olduğuna göre, safra ifrazını tahrik edici ağır yemeklerden sakınılması, bilhassa zeytin yağının katiiyen yenmemesi, kavun, karpuz, şeftali ve hıyar gibi yemişlerin katiiyen memnu olduğu belirtilmektedir.

Hazmı kolay sebzeler (semizotu, bamya, kabak gibi) hafif corbalar, pilıç ve tavuk etleri, yenilebilir gıdalar arasında sayılmaktadır. Nane, kekik, ağaç kavunu suları, sabah akşam içlirse pek faydalı olacağı belirtiliyor.

Üçüncü bölüm, tedaviden bahsetmektedir. Hastalık başlar başlanmaz, mümkün olduğu kadar çabuk damardan kan alma (120-150 cc.) nı hayat kırtarıcı olduğu, gecikilirse bir fayda sağlayamayacağı belirtiliyor. Ellerin, ayakların soğumasına karşı çuhalarla sarmak, kan deveranını etrafa ulaştırmak için el ve ayakları raki, niyadır ruhu, sirke, terabanın ile oğulması tavsiyeye değer görülmektedir.

#### **Müneccimbaşı Osman Saib (c. - 1863) efendinin kolera risalesi :**

Hoca Abdürrahim efendinin oğludur. Küvvetli bir medrese tahsili görmüş, matematik ve astronomi bilginidir (9). Dâr-ül muallimin'de matematik okutmuş. Saray müneccimbaşılığına tayin edilmiştir. Bu risaleden başka «Abkâm-ül emraz» (Hastalıklar üzerine araştırma kuralları) ve «Tâlim-ül Küre üzerine çalışma» adlı iki eseri daha vardır.

Osman Saib efendi, hekim olduğığı halde tıbbî eserler kaleme almıştır. Tıp edebiyatında bu zatın kolera risalesine ilk defa rastlanmaktadır.

1217 (1832) de basılmış olan bu risale de Behcet efendinininki gibi 12 sayfadan ibarettir. Bir önsöz ve üç bölümü kapsamaktadır. Önsöz aynen şöyledir : «Cümleye malûm olduğu veç üzere be'nenas zuhur etmekte olan illet-i cedidenin vuku irâd olunan

şamâtât ve gluv ve ifrattan nazar-ı kat ile şimdiye kadar hafif ve kalil ve denilen meretebe bihamdullah-ı taâlâ şâyi ve kesir değıl ise de tehlikenin nefsi hıfz ve vikaye zımnında surf irâde-i cüz'îye ile esbab-ı defi ve tahaffuza teşebbüs olunmak meşru ve makbul olmağın kabl-el vuku fârik-i hıfz-ı sıhhat ve mualece-i bast-ı beyân olunmak hizmet-i riayet-i etibbanın farize-i hizmet-i ubudiyeti mücerret ibadusalaha isal-i menfaat zımnında işbu varaka bir mu-kaddeme ve üç bâb üzerine keşide-i sutûr ve imlâ kıldı.

Osman Saib efendi, risalesinde hastalığın safranın mide ve bağırsaklara insibahı ile meydana geldiğini kusma ve ishale seyrettiğini, birdenbire başlayan hastalığın kısa süre içinde ölümlü sonuçlanabildiğini açıklamaktadır.

1822 ye kadar memlekette memlekete, ummandan ummana sırayeti işitilmemiş iken, bu tarihte Hindistan'dan nehr-i Hindi takiben acem ülkesine, oradan da memalik-i sarkiyeye-i şamaliyaya nin alçak mahallerinde, tahsisen göllü ve uhirli bölgelerde şiddetini gösterdiği anlatılmaktadır.

Birinci bölümde hastalığın arâzi anlatılmaktadır. Hastalığın birden başladığı, kusma ve ishale seyrettiği, bazı hastaların üç saat gibi kısa bir zamanda öldükleri kaydedilmektedir. İtraf soğuması, soğuk ter, gözlerin içeri çökmesi, el ve ayakların büzülmesi başlıca arâz arasında bulunmaktadır.

İkinci bölüm koruma tedbirlerini kapsamaktadır. Bu bahide, Mustafa Behced efendinin risalesinde olduğu gibi hastayla temas edilmemesi, hatta birbirine çok yaklaşıp olan evlere de civar evlerin dahi ziyaret edilmemesi önerilmektedir. Yazar, (Zira taunda olduğu gibi, lems ve iltiaak tarikiyle dahi sırayet tecrübe olunmuştur.) demektedir. Hasta eşyasının ve yattığı yerin temizlenmesi, odaya 10 - 15 gün girilmemesinin uygun olacağı açıklanmaktadır.

Zeytin yağı, kaba sebze ve meyveler, kuvvetli gıdalar yasaklanmaktadır. Sirke, sirkeli su, mayhoş nar suyu içilmesinin korunma yönünden tavsiyesi dikkate değer. Bütün müskiratın yasaklandığı, nane, kekik ve ağaç kavunu kabuğu sularının mide ve asaba ferahlık verdiği zikrediliyor.

Üçüncü ve son bölümde tedaviye ait tavsiyeler yer almıştır. Burada da başta damardan kan almak, sülük yapıştırmak, el ve

aynıkların rakı, sirke veya hardal, soğan, sarımsakla kızartmaya kadar öğünülerek kınamanı keşki veya çuhayla sarınak, başta gelen tedavî tedbirler arasındadır.

Ada çaya, papatya menknu vibi megrubatla kınan merkezden tohile deccanme teminü, tavsiyeler arasında yer almaktadır.

#### İsmail Paşanın kolera risalesi :

İsmail Paşa (1812-1871) Sakızlı bir rum ailesinden İzmir'li bekim İsmail ağaya satılmış ve bu zat tarafından yetiştirilmiş tir (19), Bilâhare İstanbu'da yeni açılan tıbbiye okuluna girerek bekim olmuş, gösterdiği başarı sebebiyle Paris'e gönderilerek orrah olarak yetiştirilmiştir. Önemli hizmetlerde bulunan İsmail Paşa Abdülhak Aalla'dan sonra tıbbiye okulu nazrliğına getirilmiştir.

Çeşitli valilikler ve İstanbul şehrimenliği hizmetlerini de ifa omuştur, 1847 yılında reis-ül etibba ünvanıyla mekteb-i tıbbiyede çalışan İsmail Paşa, bu tarihte 31 sahifelik bir kolera risalesi yazıp bastırmıştır.

Bu küçük kitap, bir zıkkaddeme ile beş bahisten ibarettir. Baslangıç kısmında hastalığın sebebinin tamamen meçhul bulunduğu, hernekadar birçok sebebler ileri sürülüyorsa da bunlara il-tinat edilmemesi bildirilmektedir.

Özellikle bir kısmı ilginç nazariyeler öne sürülmektedir. Hastalığın bir kısmı etihbaya göre havada bulunan scyyale-i muknatsıyyeden, bir kısmı hekimlere göre de küre-i buhareden intişar eden gayet ufuk tehirlü böceklerden, diğer bazı yazarlarca da hava değışikliklerinden meydana geldiği bildirilmektedir.

Yazar, bu okla yakın nazariyenin havadaki zehirli maddelerin kekrayı meydana getirdiği fikri olduğunu savunmaktadır.

Paşa, bu düşünceleriyle buluşan hastalıkların gözle görülmeyen bazı varıkların husula gelebileceğini düşünerek ileri bir görüşe sahip olduğunu isbatlamış bulunmaktadır. Bilindiği gibi 1850'ye kadar bakterioloji sahasında hemen hiçbir şey bilinmiyordu. Bilindiği gibi buluşan hastalıkların gözle görülmeye, canlılarla mey-

dana gelebileceği nazariyesinin kurucusu R. Koch'un hocası Jacob Henle'dir (1840).

İsmail Paşa, risalesinde koleranın 1817 yılına kadar yalnız Hindistan'da Kalküta'da Ganj nehri deltasında bulunduğunu kaydetmektedir. Bu tarihten biraz sonra Jessore vilâyetinde görülmüş ve bilâhara bütün dünyaya buralardan yayılmıştır.

Yazar, İstanbul'da ilk koleranın 1832 de görüldüğünü, ancak bu salgında fazla vefiyat verilmediğini bildirmektedir. Hastalığın yayılmasını rüzgârla ilgili görmekte, misâl olarak da Arnavutköy ve İstinye'nin bir semtinde hastalık bütün tahribatıyla seyrederken diğer taraflarda hiç vaka görülmediğini öne sürmektedir.

Risalenin birinci bölümünde, koleranın sarı olup olmadığı tartışılmakta, sonuç olarak sarı olmadığı fikri galip gelmektedir. Bu fikrin savunucusu durumuna düşmesi İsmail Paşa için şüphesiz büyük bir talihsizliktir.

İkinci bölümde hastalığın meydana gelmesinde bir istidadın bahis konusu olabileceği öne sürülmektedir. Yenecek içeceklerle riayetsizlik, içki, fark-ü zaruret, müşhil ve kusturucu maddeler kullanmak, uykusuzluk v.s. hastalığın hazırlayıcı sebepleri arasında sayılmaktadır.

Üçüncü bölüm, koruma tedbirlerine ayrılmıştır. Bu bahiste evleri temiz tutmak, sokaklarda hayvan leşleri bulundurmamak, süprüntü atmamak, mideyi bozmamak, gam ve kederden uzak durmak, hafif yemeklerle yetinmek gibi tavsiyelere yer verilmiştir.

Dördüncü bölüm, hastalığın arâzına tahsis edilmiştir. Hastalığın bütün klinik özellikleri pek güzel bir şekilde, bugünkü bilgilerimize uygun olarak tarif edilmiştir.

#### **İlyas Mitr'ın kolera risalesi :**

1884 de basılmış olan bu eser, 80 sahifelik küçük bir kitaptır. Kitap İstanbul'da kitapçı Karabet tarafından Mihran Matbaasında bastırılmıştır. Risalenin üzerinde (Koleraya dair malumat-ı tibbiye tedâbir-i ihtiyatiye ve sıhhiyyeyi hâvi bir mecmuadır) ibaresi yazılmıştır.

Hyas Mitr, Mekteb-i tibbiye-i Şâhanode Hıfzıssıhha muallimliği yapmıştır. Kitap iki kısımdan ibarettir. Birinci kısımda hastalığın tarif ve tavsifi, ikinci kısımda ise alınması gerekli tedbirle tedavi hakkında bilgiler mevcuttur. Kitaptaki bilgilere göre Türkiye'de kolera 1830-1837 - 1845-1851 - 1852-1855 - 1865-1878 ve 1883 yıllarında salgın şeklinde görülmüştür.

Tedavi bahsinde dikkate değer husus hastalara dantar yoluyla su verilmesini tavsiye edilmiştir. Kitapta ishal ve sancıya karşı bir takım opium'lu reçete örnekleri de yer almaktadır (11).

### **Kolera hakkında diğer kitap ve risaleler :**

Yukarıda haklarında geniş bilgi verdiğimiz yayımlardan başka Aziz Necer'in (1872) ve Ahmed Paşanın (1884) kolera risaleleri, kolera da büyük emeği geçmiş olan Humûlî Aziz beyin çeşitli yayınları mevcuttur. Bunlarda değerli istatistik bilgiler vardır (12, 13, 14, 15, 16).

Bunlar dışında Mehmed Şakir beyin Hindistan kolerası ve Irak'da salıhatı suhiye (1895), İzzettin Kasım beyin Fransızca Le Cholera e l'hygiène en Meqqe (1909), Ali Rifki beyin paramedikal bir broşürü, Etem Necdet beyin kolera tabibi isimli 52 sayfalık bir kitabı, yine İzzettin Kasım beyin 1910 da yayımlanmış Mekke-i Mükerrermede kolera isimli 175 sayfalık kitabı, Besim Ömer Akalm ve Akil Muhtar Özden tarafından müştereken hazırlanmış Kolera hakkında ittilahı lâzım gelen tedâbir ve ettibbaya rehber, (Meclis-i tibbiye-i mülkiyye ve suhiye-i umumîye mukarrerat ve neşriyatı) olarak 1911 de yayımlanmış broşür, Şerafettin Mağmuni (1914) ve Osman Nuri (1918) nin kitap ve risaleleri kayda değer (17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24).

Yukarıda kısaca isimlerini sıraladığımız neşriyattan ikisi İzzettin Kasım Beyin Mekke-i Mükerrermede kolera adlı eseriyle, Etem Necdet beyin kolera tabibi adlı kitabı, değerli istatistik bilgiler vermesi bakımından önem taşıdığı için, bunlardan kısaca bahsetmeyi uygun bulduk.

Kasım İzzettin Bey, Hicaz'da uzun süre karantina hekimliği yapmıştır. Kitabında Mekke'de görülen çeşitli tarihlerdeki kolera salgınları hakkında bilgi vermektedir. Mekke'de ilk defa 1831 de

kolera görülmüş, bütün Hicaz ve Mısır'da geniş tahribat yapmıştır. 1841 salgını şiddetli olmamış, fakat 1847 kolerası İstanbul'da sirayet etmiştir. 1893 de Hicaz'da koleradan 15.441 kişi ölmüştür ki, bunlar yalnız Mekke, Mina ve Arafat'ta ölenlerdir. Hicaz'da ölenlerin yekünü 32.344 dür. 1896 salgınında da yalnız Mekke'de ölü sayısı 13.436'yı bulmaktadır.

Prof. Proust'un kitabından naklen, İzzettin Kasım Bey, 1865 kolerasında yalnız Mekke giriş kapısında 30.000 cenazenin sayıldığıı kaydetmektedir.

Etem Nevdet Bey, kolera tabibi adlı eserinde R. Koch'un 1827 den evvel Hindistan'da kolera bulunmadığı iddiasını kabul etmez, yazara göre Hindistan'da bu hastalık çok eski çağlardanberi vardır ve İsa'dan eskidir diye kaydeder.

Kolera, yazara göre 1838 da Avrupa'ya geçmiştir. 1841 de İstanbul'da günde 200 kişinin bu hastalıktan öldüğü tesbit edilmiştir. 1846 da İngiltere ve Fransa'da, bilâhare İstanbul'da görülmüştür. 1860 da salgın Fransa'da patlak vermiş, Kırım Harbiyle İstanbul'a bulamıştır. Dördüncü salgın 1871 de İstanbul'da meydana çıkmış ve 15.000 kişiyi öldürmüştür. 1877 de beşinci salgında 7.000 kişiyi öldürmüş, 1893 de bu miktar 2.500 dür. Nihayet 1910 salgını, bütün Anadolu'ya yayılmıştır.

#### **Kolera hakkında yayınlanmış makaleler :**

1849 - 1923 yılları arasında yayınlanmış makaleler 150 yi aşmaktadır. Tabii bunların hepsinden bahse imkân olamayacağı aşîkârdır. Biz burada bu mevzuda hizmeti geçmiş bazı araştırmacıların yayınlarından kısaca bahsedeceğiz.

Kolera hakkında ik makalelerin Gazette Médicale de Constantinople'de 1849 da yayınlandığıı tesbit ediyoruz. Bunlar, Rigierin İstanbul'da görülen 1847 - 1848 salgını hakkındaki yazısıyla (25), yine aynı dergide Vevrolot'un 1845 - 1847 kolerası hakkındaki efîdüsüdür (26).

İmparatorluk hudutları içinde bütün kolera salgınları, yapılan mücadele, istatistik bilgiler tamamen yayınlanmıştır. Makale-



lorin hemen hopal 1836 da neşriyatına başlayan ve azmiıklar tarafından çıkarılan "Gazette Médicale d'Orient" da neşredilmiştir.

Hunlar arasında Levul, Mengeri, Barozzi Mahé, Abdullah, Arif Nuri, Dickson, Mavrogeni, Gabuzzi, Osman Nuri, Abdülkadir Noyan, Gabrielides, Delamare, Kemal Muhtar (27) gibi daha birçok değerli araştırmacıların yazılarını, muhteva bir yana, bugün dahil okumak lisanına zevk vermektedir.

Kolera hakkında yayım yapmak isteyen araştırmacıların bu eserleri de gözden geçirmelerini candan temennî ederim.

#### L I T E R A T Ü R

- 1 -- Unal Ekrem Kadri, 1970, Osmanlı İmparatorluğunda bakteriyoloji ve viroloji, İst. Ün. Cerrahpaşa Tıp Fak. Yay. No. 1568/4, s. 10.
- 2 - Akyay Necmettin, 1972, Tıbbî mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları bibliyografyası (1801-1971), Ön-öz. s. VIII.
- 2 -- Gazette Médicale de Constantinople tan koleksiyon, İst. Ün. Tıp Fak. Tıp tarihi kitaplığı.
- 4 - Meydan Larousse - Cilt 7 s. 202.
- 5 - Sol K.S., 1947, Koleraya karşı ilk Türkçe kitap ve hekimbaşı Behcet efendi Poliklinik 15-159.
- 6 - Uzluk Feridun Nuri, 1945, Chebon Asiatien epidemisi üzerine bir araştırma, Türk Hij. ve Tec. Biol. Der. 5 (1).
- 7 -- Ceyhan Cihat, 1967, Kolera hakkında 100 yıl öncesine ait bir belge, Ege Ün. Tıp Fak. Mec. 6 (1) 7/8.
- 8 - Ünver Süley, 1948, Türkiyede çiçek aşısı tarifi, İst. Ün. Tıp Fak. Tıp Tarihi Enst. yayını No. 38.
- 9 - Meydan Larousse Cilt 9, s. 681 -
- 10 - Türk ansiklopedisi Cilt XX, s. 509.
- 11 - İlyas Mir, 1884, Kolera risalesi. Mithan mat. İst. 80 s.
- 12 - Aziz Necet 872, Kolera risalesi Broşür, İst.
- 13 - Ahmed Paşa, Kolera 2. husu İst.
- 14 - Hamdi Aziz, 1894, Kolera, Risale İst.
- 15 -- Hamdi Aziz, 1895, Hindistan kolerası ve Irak'da ulahat-ı shhiye, İst. Risale.

- 16 — Haindl Aata 1906 Epidéme cholérique de Syrie et Zor et Mésopotamie (1902 - 1905) sit.
- 17 — Kasım İzzettin, 1909, Le cholera et l'hygiène en Mecque. Risale İst.
- 18 — Ali Rifki, 1910, Koleraya karşı tedâbir, Uhuvvet mat. İst. 25 s.
- 19 — Kasım İzzettin, 1910, Mekke-i Mükerrremede kolera 175 s. İst. Türkçe ve Fransuzca.
- 20 — Akalin Besim Ömer - Özden Akil Muhtar, 1911, Koleraya hakkında ittihazı lâzım gelen tedâbir ve etibbaya rehber. 232 s. 4 planş ve 1 harita, (Meclis-i Tıbbiyye-i Mülkiyye ve Sıhhiyye-i Umumiye mükarrerat ve neşriyatından)
- 21 — Kâmil, 1912, Kolerada canı kurtaran. 31 s. şekilli. İst.
- 22 — Şerafettin Mağnumi, 1914, Koleraya karşı müdafaa. İst.
- 23 — Etem Neodet, 1910, Koleraya tabîbi. 52 s. İst.
- 24 — Osman Nuri, 1918, Koleraya karşı ne yapmalı? 50. Risale, İst.
- 25 — Rigner, 1849, Epidémis du cholera morbus en Constantinople en 1847/1848 Gazette Méd. de Constantinople I Jenv. 22/23.
- 26 — Vevrolet, 1849, Du cholera morbus en 1845, 1846 et 1847. Gaz. Méd. de Constantinople.
- 27 — Akyay Necmettin, 1972, Tıbbi mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları bibliyografyası (1801/1971). Diyarbakır Tıp Fak. Y. 5.

## NARACIĞER HASTALIKLARI VE SARILIKLARDA THYMOL BULANIKLIK TESTI SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI ÜZERİNE BİR ÇALIŞMA

Dr. Şahabettin ÖZKARAOĞLU ( )

Mehmet AKŞEHİRLİ (\*\*)

Resitî Saydam Merkezi Hırc. Enst. Biyokimya Lab

Serum proteinlerinin flokulasyonuna esasına dayanan bu test yapılması kolay, basit, klinikler tarafından çok istenilen oldukça güvenilir bir testtir.

Normal serumda proteinler kolloidal bir ertirik halinde bulunurlar. Aynı zamanda aralarında kolloidal bir denge mevcuttur. Bu serumda proteinleri çökeltilici bazı kimyevi maddelerin hafif iyonik sölşyonları (Thymol, Zinc Sülfat, Cephalin Colesterol, Civa Clorür, Cadmium Sulphat, Calcium Clorür, Colloidal altın tuzları, phenol v.s.) ilâve edildiğinde de bu durum bozulmaz. Fakat bazı hastalıklarda bu maddeler nispeten sulandırılmış serum ilâve edildiğinde bir flokulasyon veya kolloidal labilitede bir değışiklik husule gelir. Serumda kolloidal labilitiyi sabit tutan, muvazzeneyi lamin eden unsur, serum albumin ve serum globulinin kalitatif ve kantitatif denge halinde oluşudur. Hastalıklar sebebiyle bu dengenin bozulması labilite ve flokulasyon olaylarını husule

( ) : Biyokimya Lab. Soru

( \*\*) : Konya Şubesi Müd.

gelmesine sebep olurlar. Labilite ve flokulasyon olaylarının positif olduğu hallerde serum total protein miktarı çok defa normeldir. (Veya pekaz değışiklik gösterir.) Bu sebeple bunların miktar belirlitimi usulleri ile karaciğer hastalıklarının meydana çıkarılması çok kere mümkün değildir. Husule gelen değışiklikler bu testlerle veya elektroforetik olarak anlaşılabilir. Serum albumin kolloidal dengede en önemli unsurdur. Karaciğer hücreleri tarafından imal edilir. Karaciğer hastalıklarında bu serum albuminde kalitatif ve kantitatif değışiklikler husule gelir. Aynı şekilde serum globulinde de husule gelen değışikliklerle kolloidal denge bozulur.

Kolloidal labiliteye bağılı testler evvelâ amprik olarak bulunmuş, sonraları biyokimyasaal yapı ve manaları anlaşılmuştur (1, 2).

Timol bulanıklık testi (T.B.T.) 1944 de ilk olarak Mac LAGAN tarafından bulunmuş, 1946 da NEEFE tarafından modifiye edilmiş, 1947 de tekrar Mac LAGAN tarafından geliştirilmiştir.

Ph. 7,8 de (Veya Ph. 7.55 de) 0.01 iyonik kuvvetinde ayarlanmış, Timol solüsyonu 60 defa sulandırılmış serum ile muamele edilir. Reaksiyon sonucunda husule gelen bulanıklık Mac Lagan tarafından analiz edilmiş ve çöken veya bulanıklığa husule getiren maddenin timol-globulin-fosfolipit kompleksi olduğunu tesbit etmiştir. Globulinde de yapılan elektroforetik araştırmaları beta ve gama fraksiyonlarının söz konusu olduğu anlaşılmıştır. Görülüyor ki, bu testler tipik globulin artışı ile ilgilidir. Bu bakımdan gama globulin artışına sebebiyet veren ekstrahepatik hastalıklarda da (enfeksiyonlar, aşular, habis tümörler, v.s.) T.B.T. yüksek değer gösterir. Ayrıca lipit fraksiyon ve miktarı ile de ilgisi olduğundan lipemik serumlarda bu durum göz önüne alınmalıdır (3, 4, 5).

## **MATERYAL VE METOT**

0.2 ml. seruma 12 ml. doymuş timol tampon solüsyonu hızla akıtılarak bir karışım temin edilir. 30 dakika sonra timol, gama globulin, fosfolipit kompleksinden ibaret bir bulanıklık veya çö-

keltek husule gelir (Mac Lagan). Bu bulanıklık derecesi 650 nm. dalga boyundaki ışıkta spektrofotometrede % 100 transmisyon oranı optik dansitesi bulunarak tesbit edilir. Deneyde kör olarak ti-mol tarayıcı selülyon kullanılır (6).

#### Ünitelerin Tanımı :

1 — Testin kıracısı olan Mac Lagan, kendi adı ile bilinen ünite tanımı için %100 bir yütene tesbit etmiştir :

% 100 mgr.lık bir saf protein eriyiğinin husule getirdiği bulanıklık, 10 Mac Lagan ünitesidir. Bunun onda biri bir Mac Lagan ünitesine eşittir. Deneyde buna göre hazırlanmış bir kalibrasyon kullanırsa sonuçları Mac Lagan Ünitesi olarak ifade etmek gereklidir.

Bir Mac Lagan Ünitesi iki Shank Hoagland Ünitesine eşittir. Shank ve Hoagland sabit bir protein eriyiği yapısında olduğu, ancak ölçüte olarak Baryum Sülfat kullanmışlardır (7, 8). Protein yerine kullandıkları bu maddenin mayyanı bir nisbette elde edilen eriyiği ile protein eriyiğinin bulanıklıklarının optik dansite mukayesesi ile birliğine eşit optik dansitede bir baryum sülfat eriyiği yapılmıştır ve kendi adları ile bilinen ünitelerini buna göre tarif etmişlerdir.

Bunun için 0.006% N. yarı 1.17 gr.lık Baryum Klorür ( $2H_2O$ ) solüsyonu hazırlanır. bundan 3 ml. alınır. (Çözeltili hazırlanması istenirse % 1.17 gr.lık solüsyondan 1,8 ml. alınır buna 1.2 ml. 0.2 N.  $H_2SO_4$  ilave edilerek 3 ml. ye tamamlanır)

Her ne şekilde hazırlanmış olursa olsun, 3 ml. solüsyon 100 ml.lik bir balon çöpe konur. Üzerine 0.2 N.  $H_2SO_4$  ilave edilerek 150 ml. ye tamamlanır. Elde edilen bu solüsyonun bulanıklığı 10 Mac Lagan Ünitesi yani, % 100 mgr.lık bir protein eriyiğinin bulanıklığına tekabül eder ki bunun değeri Shank Hoagland ünitesi olarak 20 ünitedir. Şu halde bir Mac Lagan ünitesi iki Shank Hoagland ünitesine eşittir.

Son zamanlarda daha sabit bir bulanıklık elde edilmesi gayesi ile Zeffrol ile yapılan solüsyonlar kullanılmaktadır (9).

## STANDART KALİBRASYON GRAFİĞİNİN ÇİZİLMESİ

Standart Baryum Klorür Solüsyonu kullanılarak yapılır.

Timol Bulanıklık Testi Kalibrasyon Şeması						
Tüp No.	1	2	3	4	5	6
Standart Solüsyon	10	7,5	5	2,5	2	1 ml.
0,2 N.H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	--	2,5	5	7,5	8	9 ml.
Mac Lagan Ünitesi	10	7,5	5	2,5	2	1 U.
Shank Hougland Ün.	20	15	10	5	4	2 U.

## A Y I R A Ç

**Doymuş Timol Tampon solüsyonunun hazırlanması :**

Litrelik bir balona 1,03 gr. Sodyum Barbitat (Veronal Sodik) 1,38 gr. Barbitat (Veronal) ve toz haline getirilmiş 3 gr. kristal timol konur. Üzerine 500 ml. distile su ilâve edilir, kaynatılır. Kaynama esnasında sık, sık ve dikkatle karıştırılır. Oda derecesinde soğutulur. Bundan sonra üzerine toz edilmiş, timolden birkaç kristal daha atılır. İyice karıştırılır. Oda derecesinde (20-25 °C) bir gece bırakılır. Ertesi gün süzülür. Ph. ölçülür ve 7,8'e ayarlanır.

Mateer (7) klasik olarak tarif edilen timol tampon solüsyonunun hassasiyetini artırmak için Ph. yı 7,8 yerine 7,55 yapmış. Bu şekilde hazırlanan solüsyonlarla daha şiddetli bulanıklık husule geldiğini görmüştür. Aynı zamanda serumun bekletilmesi veya kan almakla serum ayrışmasına kadar beklenen zaman zarfında (fibrinoliz) neticeyi etkilemektedir. Bu sebeple rutin laboratuvar çalışmalarında Ph. 7,55 yerine 7,8'e ayarlı reaktif kullanmak daha uygundur. Serumun bekletilmesinden mütevellit bulanıklık miktarı azalır. Bu azalma ortalama 0,2-1,4 Mac Lagan Ünitesi kadardır (8).

## ELDE EDİLEN SONUÇLAR

### A — Normal İnsanlarda :

Çalıştığımız metodun bizim çalışma şartlarımıza ve halkımızdaki durumuna göre normal değerlerini bulabilmek için evvelâ literatürde bulunan arkadaşlarımızdan ve Yenişehir Sağlık Koleji talebelerinden alınan 15 kan serumu ile çalışıldı. Bulunan neticeler Tablo 1'de istatistik neticeleri ile göstermiştir.

**FABLO 1**  
**Normal Şahıslarda Bulunan Neticeler**

Vaka Sayısı	15
Bulunan Değerler (Mac Logan Ünitesi)	1,5   1,7   1,2   1,6   2,8 1,5   1,1   1,8   1,8   1,8 1   2,1   2   1,9   1,2
Ortalama ( $\bar{X}$ )	1,66
Standart Sapma S.D.	= 0,45
Normal Sınır ( $2 \times S.D.$ ile)	0,76 — 2,56
Standart Hata (S.E.)	= 0,11
Güvenli Sınır $N - 1, \alpha \times S.E.$	1,66 — 2,145 $\times$ 0,11 = 1,8859 1,4241
Önem Kontrolü $t = \frac{\bar{x} - \mu}{S.E.}$	$t > 2,145$ Geçerli

Not :  $t_{0,05}$  değeri test tablosundaki 14 serbestlik derecesinde  $p = 0,05$  karşılığı okunan katsayı 2,145 dir.

T.B.T. nin literatürde ortalama normal değerleri şöyledir (5) :

Taze serumlarda erkekler için : 0 — 3,4 U

" " " " kadınlar için : 0 — 4,1 U

Bekletilmiş serum erkeklerde : 0 — 3 U

» » kadınlarda : 0 — 3,7 U

Bizim bulduğumuz neticelere göre normal range 0,76 - 2,56 U dir.

### **B — Muhtelif Karaciğer Hastalıklarında :**

Sabahleyin aç karnına alınıp, Ankara Numune Hastanesi, Türkiye Yüksek İhtisas Hastahanesi, Ankara Hastahanesi Biyokimya Lâboratuvarlarına gönderilen kanlar ve bizzat bu hastahane servislerinde yatarak tedavi görmekte olan hastalardan alınan kanlarla Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü Biyokimya Lâboratuvarına müracaat eden hastalardan alınan kan serumları ile çalışıldı. Bu suretle muhtelif hepatosellüler hastalıklarla safra yolları hastalıkları üzerinde etüt imkânı elde edildi. Seçilen vak'alar kliniklerince katı teşhisleri belli olmuş hastalardır.

İnceleme kolaylığı bakımından bu vak'alar iki gruba ayrıldı :

#### **1 — Tıkanma sarılıkları grubu :**

Bu grupta pankreasbaşı kanseri, taşla tıkanma, kolangiolit, taşlı ve taşsız kolesistit, karaciğer kanseri, intrahepatik kolestaz vak'aları toplandı (21 vak'a).

#### **2 — Hepatosellüler hastalıklar grubu :**

Bu grupta da infeksiyöz hepatit, kronik hepatit, siroz vak'aları toplandı (50 vak'a).

Böylece bu iki grup karaciğer hastalıkları üzerinde çalışma ve yorumlama yapılarak daha objektif sonuçlar elde etmek imkânı hasıl oldu.

Alınan test neticeleri ve bunlara ait istatistikî incelemeler, aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir :



TABLO 2

Tıkanma Sarılıkları Grubu Hastalıklarında Bulunan Neticeler  
(21 Vak'a)

Vak'a Sayısı ve Klinik Teşhis	Tıkanma Değerleri (Mac. Lagan Çaltesı)			Ortalama ( $\bar{X}$ )
Pankreas başı Ca (5 Vak'a)	2,2 3,4	5,7 2,3	3,9	4,1
Karaciğer Ca. (2 Vak'a)	6,0	6,0		6,0
Taşa Tıkanma ve Kolangiyolit (6 Vak'a)	1,6 4,3	1,1 2,8	1,2 3,3	2,9
Taşı ve taşsız Kolesistit (3 Vak'a)	0,7 2,1	1,9	1,4	1,52
Intrahepatik Kolesistaz (4 Vak'a)	4,8 11,0	8,1	12	8,2

## VORUMLAMA

### 1 — Sağlam ve Sıhhatli Şahıslarda :

Sağlam ve sıhhatli olarak bilinen 13 şahısta yaptığımız test sonuçlarını tablo 1'de gösterdik. Tablonun incelenmesinden ulaşılabildiği üzere bulunan ortalama değerler 1,62 C. Mac. Lagan'dır. Normal range: 0,76-2,56 C. güvenlik sınırı da 1,02-1,89 C. arasındadır. Önem kontrolü ile istatistikî yönden bulunca bu değerlerin geçerli olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca literatürde görülen normal değerlere çok yakındır.

### 2 — Karaciğer Hastalıklarında :

İnceleme kolaylığı bakımından iki gruba ayırdığımız karaciğer hastalıklarından birinci grupta tıkanma sarılıkları (Pankreas başı Ca. karaciğer Ca. taşla tıkanma, kolangiyolit), taşı ve taşsız

**TABLO 3**  
**Tıkanma Sarıllıkları Grubu Hastalarında Bulunan Neticelerin**  
**İstatistik Yöntünden İncelenmesi**

Vak'a Sayısı ve Klinik Toplu	Ortalama (X)	Standart Sapma (S.D)	Standart Hata (S.E)	Range 1. S.D ile	Güvenlik Sınırı $t \pm t_{0.05} \times S.E.$	Önem Kontrolü $t = \bar{X}/S.E.$
Pankreasbağı Ca. (5 Vak'a)	4,78	$\pm 2,4$	1	2,38 7,18	2,333 7,227	4,78 > 2,447 Geçerli
Karsinöf Ca. (2 Vak'a)						
Yağlı tıkanma ve Kolangiyolit (6 Vak'a)	4,3	$\pm 3,7$	1,02	0,6 8,0	2,097 6,503	4,21 > 2,160 Geçerli
Yağlı ve Taşsız Kolesistit (4 Vak'a)						
Intrahepatik Kolestaza (4 Vak'a)						

Not : 6 Serbestlik derecesinde  $t_6$  testinde  $p = 0.05$  karşılığı okunan kat-  
sayı 2,447

13 Serbestlik derecesinde  $t_{13}$  testinde  $p = 0.05$  karşılığı okunan kat-  
sayı 2,160 dir.

kolesistit ve intrahepatik kolestaz) seçtik. Bu hastalıklarda bulunan neticeleri, tablo 2 ve 3'de gösterilmiştir. Tabloların incelenmesinden anlaşılacağı gibi, T.B.T. bilhassa intrahepatik kolestaz vak'alarında çok artmaktadır. Ayrıca hatasesiz bağı tıkanmalarda da artış olduğu büyüktür. Esasen bu gibi vak'alarda paranzim harabiyeti de mevzubahs olduğundan bu artışlar diğerlerinden farklı olmaktadır. Tıkanmanın başlangıç safhalarında, henüz bir paranzim harabiyeti olmayan vak'alarda normal hudutlar içinde bulunmaktadır. Tabiiyle hastalık uzun müddet devam ederse kronik karaciğer bozukluklarına sebebiyet vereceğinden T.B.T. de müsbet reaksiyonlar verecektir. Bu bakımdan T.B.T. kronik karaciğer bozukluğunun erken zamanlarında bir ekme testi olarak kâfi derecede hassas neticeler vermektedir.

**T A B L O 4**  
**Hepatosellüler Hastalıklarda Bulunan Sonuçlar**  
**(50 Vak'a)**

Vak'a Sayısı ve Klinik Teşhis	Bulunan Değerler (Mik Logar Ünitesi)				Ortalama (X)
Kronik Hepatit (11 Vak'a)	3	6,5	8,5	2,6	6,1
	4,8	11,8	5,9	6,8	
	10,6	3,2	4,3		
Sikter (7 Vak'a)	3	5	7,8	6,7	4,5
	2,1	5	4,8		
Halkayıcı Hep-itt (22 Vak'a)	10,4	11	15	8,2	6,1
	17	3,7	1,5	2,9	
	3,6	12,2	14,6	3,7	
	2,9	3,1	6,8	6,1	
	3,2	7,8	4,7	6,6	
	4,2	7,5	3,2	7,1	
	8,5	2,1	5,4	6,2	
4,8	1,7	8,3	2,1		

T.B.T. mekanik ikterlerle testin müsbet olduğu hepatosellüler ikterler arasında ilk safhada ayırıcı teşhisde önemlidir. Bu arada alkalen fosfataz, 5'Nukleotidaz gibi ferment tayinleri ile teşrik edilirse, tıkanma sarılıklarının tıkanma haricindeki sarılıklardan ayırımı çok mümkündür. T.B.T. çok yüksek, alkalen fosfataz normal ise ikterin tıkanmadan mütevellit olmadığı, aksine alkalen fosfataz yüksek, T.B.T. normal ise ikterin tıkanmanın ilk safhalarında seyrettiği anlaşılır. Habasete bağlı tıkanmalarla intrahepatik kolestaz ve diğer tıkanma çeşitlerini de bu şekilde ayırmak çok kere mümkün olmaktadır. Intrahepatik kolestaz ve habis tıkanmalarda T.B.T. ile alkalen fosfataz paralel yükselmekte, diğer tıkanma şekillerinde T.B.T. normal veya çok az yükseldiği halde alkalen fosfataz çok yüksek değerler vermektedir. Bu husustaki bir çalışmamızı daha önce neşretmiştik (10).

Karaciğer hastalıklarında hepatosellüler adı ile topladığımız ikinci grupta kronik hepatit, siroz ve infeksiyöz hepatit vak'alarını inceledik. Bunlara ait neticeler, tablo 4 ve 5 de gösterilmiştir. Bu tablolardan görüleceği üzere, karaciğer parankim borukluğu ile müterafik bu hastalıklarda T.B.T. oldukça yüksek değerler vermektedir. Bilhassa infeksiyöz hepatitte yükselme daha fazladır. Bu bakımdan bu hastalıklarda hastalığın seyir ve derecesini tayinde büyük yardımcıdır. Şifa esnasında menfi olan testin ani olarak yükselmesi nüks ve kronikleşmeye gidişinde mühim bir işarettir.

Sirozda diğer hepatit vak'alarına nazaran büyük bir artış olmamaktadır. Bu bakımdan siroz teşhis ve hastalığın takibinde T.B.T. nin büyük bir faydası yoktur. Sirozun etyolojik faktörü alkolizm ve diyet ise müsbet bulgu büsbütün azalmaktadır.

T.B.T. aslında serum proteinlerindeki kalitatif ve kantitatif değişikliklere bağlı bir testdir. Bu değişiklikleri yapan karaciğer dışı hastalıklarda da özellikle infeksiyon, aşı tatbiki, kronik, lezyonlar, gebelik, yanık v.a.'de de T.B.T. değişik sonuçlar verir. Bu bakımdan diğer flokulasyon testlerinde olduğu gibi, T.B.T. de spesifik bir karaciğer fonksiyon testi olmayıp, klinik bulgularla izah edilebilecek yardımcı bir testdir.

**TABLO 5**  
**Hepatoseellüler Hastalıklarda Bulunan Nüvelerin**  
**İstatistik Yöntemden İncelenmesi**  
**(50 Vak'a)**

Vak'a Sayısı ve Klinik Teşhisi	Ortalama ( $\bar{X}$ )	Standart Sapma (S.D)	Standart Hata (S.E)	Katı (S.D) $(\frac{S.D}{\sqrt{n}})$	Güvenlik Sınırı $N \pm t_{0.05} \times S.E$	Önem Kontrolü $t = \frac{\bar{X}}{S.E}$
Kronik Hepatit (11 Vak'a)	0.1	± 3.06	0.92	3.04 0.16	4.051 8.149	0.6 > 2.228 Geçerli
Şiraz (7 Vak'a)	4.0	± 1.9	0.71	2.0 0.5	2.77 6.23	0.3 > 2.447 Geçerli
İnfeksiyöz Hepatit (22 Vak'a)	0.1	± 3.7	0.55	2.4 0.8	4.78 7.42	0.1 > 2.042 Geçerli

Not : t testi tablosunda 10 serbestlik derecesinde  $p = 0.05$  katılığı okunan katıya; 2.228  
 2.447  
 2.042 dir

## NETICE VE ÖZET

Bu çalışmamızda klinik ve laboratuvar bakımından normal ve sıhhatli olanlarla karaciğer hastalıklarının (Karaciğer Ca., pankreas başı Ca., taşla tıkanma, taşlı ve taşsız kolesistopatiler, intrahepatik kolesistaz, kronik hepatit, siroz, infeksiyöz hepatit) araştırılması yapıldı. T.B.T. tayini ile normal şahıslarda ve adı geçen hastalıklara musap şahısların aç karnına alınan kanlarında çalışılarak bir mukayese imkânı araştırıldı.

Neticede T.B.T. tayini ile gerek tıkanma sarılıklarında ve gerekse hepatosellüler hastalıklarda alınan neticeler, istatistik çalışma ve değerlendirilmeleriyle takdim edildi.

Bunları şöylece özetleyebiliriz :

1 — T.B.T. tayini belli başlı karaciğer hastalıklarında klinik bakımdan gerek teşhise ve gerekse prognoz tayininde oldukça kıymetli bulgular elde edilebilmektedir. Her çeşit karaciğer hastalığında az veya çok bir artış tesbit etmek mümkün olmaktadır. Bu artış, parankim harabiyeti ile paralel olarak daha fazla görülmektedir. Bazı hallerde normal bulunması parankimde harabiyetin olmaması veya serum proteinlerinde kalitatif ve kantitatif bir değişikliğin bulunmamasına bağlıdır.

2 — Tıkanma sarılıkları grubu, hastalıklarda artış ilk günlerde normal hudutlar içinde kalmakta, hastalık uzun sürdükçe parankim harabiyeti ile paralel olarak T.B.T. de artmaktadır. Bu artış, bazı hallerde normalin on misline kadar çıkmaktadır. Bilhassa habasete bağlı tıkanma sarılıklarında bariz bir artış görülmektedir.

3 — Hepatosellüler hastalıklarda parankim harabiyeti ön safhada olduğundan çok yüksek değerler tesbit edilmektedir. Bilhassa infeksiyöz hepatit vak'alarında gerek teşhis ve gerekse hastalığın seyir ve prognoz takibinde oldukça güvenilir neticeler elde edilmektedir.

4 — Intrahepatik kolesistaz vak'alarında artış, diğer tıkanma sarılıklarından daha fazladır. Bu vak'alarda alkalin fosfataz, 5'nukleotidaz gibi safra fermentleri ile teşrik edilirse, klinik bakımdan daha güvenilir neticeler alınabilir.

5 — Hepatosellüler grubu, hastalıklardan sirozda artış değerlerine nazaran daha azdır. Bunun sebebi parankim harabiyeti ile karaciğer hücrelerinde husule gelen bağ dokusu infiltrasyonu ile serum proteinlerinin imal yeteneği azalması ve bulanıklık husule getiren gama globulin fosfolipit unsurlarının yeteri kadar bulunmamasıdır. Bu hastalıklardan bilhassa alkolizme ve diyete bağlı sirozlarda T.B.T. normal hudutlarda kalmaktadır.

6 — Kronik hepatitte artış, infeksiyöz hepatite nazaran daha azdır. Infeksiyöz hepatitin şifaya gidişinde menfi olan testin birden yükselmesi hastalığın nüküs ve kronikleşmeye gidişinde önemli bir bulgudur. Bu arada özellikle B.S.P. ve asetilkolinesteraz testleri ile beraber yapılması uygun olur.

7 — T.B.T. tayini klinik biyokimyada rutin işlerde karaciğer fonksiyon testi olarak birçok karaciğer hastalıklarında teşhis ve prognoz tayininde oldukça güvenilir bir metot olarak tavsiye edilebilir.

## SUMMARY

In this study we have made a research of the liver diseases (liver Ca., pancreatic head Ca., obstruction with stone, colengitis cholestatis atony and non - stony cholestisopathies, intra hepatic cholestasé, chronic hepatitis, cirrhosis, infectious hepatitis) patients, and examined those that are normal and healthy both clinically and as laboratory cases. With Thymo! Turbidity Test (T.T.T.) determination in blood taken before feeding from normal people and those that have the above mentioned diseases, a comparison has been made.

The results obtained from the determination of T.T.T. both in obstruction jaundice and hepatocellular diseases have been presented and discussed together with the statistical studies.

We can summarise then as below :

1 — With the determination of T.T.T. in certain diseases of the liver, quite valuable results can be obtained clinically both in diagnosis and in determination of prognoze. In all kinds of liver diseases, it is possible to note an increase either small or large.

This increase is seen to be more in parallel with paranchim desolation. In some cases it is found normal as a result of no desolation of the paranchim or no qualitative or quantative change in serum proteins.

2 — In diseases of the same group as obstruction jaundice, the amount of increase is between normal limits during the first days; as the diseases period is extended T.T.T. increases in parallel with paranchim desolation. This increase in some cases is 10 times the normal. Especially in obstruction jaundice depending on maligne, a considerable increase is seen.

3 — In hepatocellular diseases, as the desolation of paranchim is important, very high values can be established. Especially in cases of infectious hepatites, quite dependable results can be obtained in diagnosis, in progress of the disease and in the following prognose.

4 — The amount of increase in cases of intrahepatic cholestase is more than that in other obstruction jaundice cases. In such cases, more dependable results are obtained clinically if done together with bile ferments such as alkaline phosphatase and 5 nucleotidase.

5 — In cirrhose which is a disease of the hepatocellular group, the amount of increase is less than in the others. The reason for this is that the capacity of producing serum proteins decreases as a result of conjective tissue. Infiltration in the liver which is caused by the desolation of paranchim. Another reason is the fact that there is not enough gamma globulin phospholipid that causes turbidity.

Among these diseases especially in cirrhose connected with alcoholism and diet, T.T.T. is found to stay between normal limits.

6 — In chronic hepatitis, the amount of increase is less than in infectious hepatitis. During the recovery of infectious hepatitis, a sudden increase in the test that has been negative is an important sign as it is related with the repeating of the disease and its tendency to be chronic. It is more suitable to apply the BSP and acetyl cholinesterase tests together with T.T.T.



7 — T.B.T. determination is a dependable method in clinical biochemistry as a liver function test in routine works for the diagnosis of many liver diseases and for the determination of prognosis.

#### L I T E R A T Ü R

- 1 — Aras, K., 1964, Klinik Biyokimya. Yeni Dese rMatbaası, Ankara.
- 2 — Yenson, M., 1963, Klinik ve Tıbbi Biyokimya Laboratuvar Çalışmaları. Plöz Kitabevi, İstanbul.
- 3 — Hawk, Oser, Summerson., 1954, Practical Physiological Chemistry.
- 4 — Atasagungul, M., 1962, Klinik Laboratuvar ve Araştırma Metotları. Güzeli Basınlar Matbaası, Ankara.
- 5 — Lagun, M., 1948, Flocculation Tests Chemical and Clinical Significance, Brit. Med. J. 11.
- 6 — Lodsieur, J., 1954, Techniques de Laboratoire. Cité 2. Masson et Cie Editeurs, Paris.
- 7 — Shank, R.E and Hoagland, C.L., 1946, J Biol. Chem.
- 8 — Özkan, K. Türkvan, M. Vuval, O., 1966 Timol ve Çinko sülfat bulanıklık testleri ünlte değerlerinin sağları ve normallerde dağılımı. Ankara Tıp Fak. Mec. Vol. XIX, IV
- 9 — Richterich, R., 1968, Klinische Chemie (Theorie und Praxis) 8. Karger, Basel (Schweiz), New York.
- 10 — Akşehirli, M. Özkanraoğlu, S., 1970, Hepatosellüler Hastalıklarda Tkanma sarılıklarının ayırıcı teğhisinde 5'Nucleotidas fermentinin aktivitesinin önemi üzerinde bir çalışma. Türk Hij. Tec. Biyol. Derg. XXX, 2.
- 11 — Hepeckan, Y., 1967, Tıbbi İstatistik Metotları. Akın Matbaası, Ankara.

## KOBAY SAFRA KESESİNİN FARMAKOLOJİK İNCELEMELERİ İÇİN IN VITRO BİR METOD

Doç. Dr. Fıruz BAYSAL

Farmakoloji Kürsüsü, Diyarbakır Tıp Fakültesi

Kobay safra kesesi, çeşitli metodlarla incelenmiştir. Ljungberg (1) in situ bir metod bildirdi. Ayrıca, bir kaç in vitro metod da zikredildi. Boissier ve arkadaşlarının (2) metoduna göre, fundusa bir ip tesbit edildikten sonra, kese dışarı alınır. Tyrode solusyonu ile dolu U şeklinde polietilen bir tüp, ductus cysticus'a yerleştirilir. Bu tüp vasıtasıyla keseye 3 cm suya eşit bir basıncın verilmesi sağlanır. Müteakiben izole organ 39°C de Tyrode solusyonu içersine yerleştirilir. Cevaplar, bir miyograf aracılığı ile ısı kâğıt üzerine kaydedilir. Diğer yandan Bertaccini ve ark. (3) keseyi bir bütün halinde Krebs solusyonu içersine 32°C de yerleştirmek suretiyle incelediler. Mamafih bu in vitro metodların kullanılışı, bazı güçlükler göstermektedir. Araştırmamızın gayesi, farmakolojik çalışmalara uygun basit bir in vitro metod geliştirmektir. Bu yazı, tecrübelerimizin neticelerini verecektir.

### M E T O D

Ağırlığı 400 - 700 gm arasında değişen her iki cinsten kobaylar kullanıldı. Hayvanlar standart diyetle beslendi. Deney sırasın-

da kobayın başına vurulmak suretiyle şursuz kıldı, dekapite edildi ve kanatıldı. Karnı sağ lateral bir insizyonla açıldı. Safra kesesi bulundu ve dikkatli bir şekilde kesilerek vücut dışında Locke solusyonu (bir litre için : 9.0 g NaCl, 0.15 g NaHCO<sub>3</sub>, 0.42 g KCl, 0.24 g CaCl<sub>2</sub> ve 1.0 g glucose) içersine alındı. Seroza adele zedelenmeden temizlendi. Kesenin orta hattından bir insizyon yapıldı (Fig. 1). Bülâhare parça kesenin sirkular adelesi istikametinde kesildi. Bu şekilde elde edilen strip Locke solusyonu içersinde 37°C de banyo içersine yerleştirildi ve sürekli oksijenlendi. Ekilibriyum için 1 saat kadar beklendi. Bu süre zarfında strip gevşedi. Preparat üzerinde tansiyon 0.5 gm idi ve kontraksiyonlar 20 defa büyütüldü. Cevaplar izotonik olarak bir frontal yazıcı aracılığı ile ılı kâğıt üzerine kaydedildi. Deney sayısını 55 idi.

## SONUÇLAR

Asetilkolin (A) stripte kasılmaya sebep oldu (Fig. 2). Bu cisim 50-250 ng/ml. konsantrasyonlarda kullanıldı. İlaçla temas süresi 0.5-1.0 dk. idi. Etki doza bağımlı idi ve yıkamakla uzaklaştırılabilirdi. İlaç uzaklaşmasından sonra stripin normale dönüş zamanı 3-5 dk. idi. Histamin (H) 50-250 ng/ml. konsantrasyonlarda bir kontraksiyon husule getirdi (Fig. 2). Temas süresi 0.5-1.0 dk. idi. Etki doza bağımlı idi ve yıkamakla uzaklaştırılabilirdi. Normale dönüş süresi 3-5 dk. arasında değışti. Histamin bu düz adelede asetilkolin'den daha az etkili bulundu. Baryum klorür 5000-10000 ng/ml. konsantrasyonlarda doza bağımlı bir kontraksiyon husule getirdi. Temas süresi 3-5 dk. idi. Etki yıkamakla uzaklaştırılabilirdi. Atropin (AT) 100 ng/ml. dozda kullanıldı. Asetilkolinin etkisi ortadan kalktı fakat histamine cevap etkilenmedi (Fig. 3). Agonist ilaç organ antagonistle 30 dk. temastan sonra banyoya ilâve edildi. 10 ng/ml antazolin (AN) kese preparatının cevaplarını histamine karşı bloke etti fakat asetilkoline cevap etkilenmedi (Fig. 4). Papaverine (10-50 ng/ml.) baryum klorür spazmını inhibe etti. Bazen strip spontan kontraksiyonlar gösterdi (Fig. 5). Bu hadise tembih edici cisimlere karşı cevabın azalmasına sebep oldu.

## TARTIŞMA

Deneyler preparatımızın bazı ilâçların farmakolojik incelenmesinde kullanışlı olduğunu göstermektedir. Metod basittir ve adaptasyon için çok zaman ve pratiğe ihtiyaç yoktur. Bazı preparatlarda görülen spontan hareketler hariç, bir teknik güçlüğe rastlanmadı. İlâçlara stripin cevapları tekrarlanabilir. Stripin normale dönüş süresi literatürde (2, 3) zikredilen izole safra kesesi, preparatlarının normale dönüş sürelerinden daha kısadır. Asetilkolin ve histaminin doza bağımlı cevaplar husule getirmeleri keyfiyeti adelede kolinerjik ve histaminerjik reseptörlerin varlığını telkin eder. Keza, bahis konusu stimulan cisimlerin etkilerinin atropin ve antazolinle spesifik olarak bloke edilmeleri, bu görüşü destekleyen başka bulgular olarak zikredilebilir. Baryum klorür kontraksiyonu düz adele üzerine direkt bir etki ile izah edilebilir. Mamafih bu cismin intramural kolinerjik gangliyonları etkileyebildiği de bildirilmiştir (4). Papaverin nonkompetitif bir antagonist olarak tesir eder. Spazmojenik etkide bahis konusu olan biyokimyasal kademelerden birine müdahale eder (5).  $Ba^{++}$  iyonunun tevlit ettiği etkinin antagonize edilmesinde böyle bir keyfiyet bahis konusu olabilir.

## ÖZET

Burada kobay safra kesesinde bazı farmakolojik maddelerin etkilerini incelemek için in vitro bir metod bildirildi. Basit ve farmakolojik araştırmalarda kullanılmaya elverişli bulundu. Preparatın normale dönüş süresi kısa idi. Cevaplar tekrarlanabildi. İzole doku takriben 5 saat kullanılabilir. Asetilkolin, histamin ve  $Ba^{++}$  iyonu spazmojenik bir etki hasıl etti. Atropin asetilkolinin etkisini ortadan kaldırdı, fakat histamine cevabı değıştirmede. Antazolin histamine cevabı inhibe etti. Buna karşılık asetilkolin cevabı değışmedi. Papaverin  $Ba^{++}$  iyonunun etkisini bloke etti.

## **AN IN VITRO METHOD FOR THE PHARMACOLOGICAL STUDIES OF THE GALL BLADDER OF GUINEA PIG**

**As. Prof. Dr. Firuz RAYNAL**

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Diyarbakir, Turkey.

The gall bladder of guinea pig was studied by various methods. Ljungberg (1) described an in situ method. A few in vitro methods were also described. According to the method of Boissier et al (2), gall bladder is excised after a thread sews to its free pole, and a U-shaped polyethylene tube filled with Tyrode solution is inserted into ductus cyticus. By means of this tube, a pressure equal to 3 cm water is given to the gall bladder. Then, isolated organ is mounted in the bath in Tyrode solution at 29°C. Recordings are made by a myograph. On the other hand, Bertaccini et al (3) suspended the whole gall bladder of the guinea pig in Krebs solution at 32°C. However, the use of these in vitro methods in pharmacological investigations shows some technical difficulties. The aim of our study was to find out a new simple in vitro method well suited to the studies of pharmacological effects. This paper will describe the results of our experiments.

### **METHOD**

Guinea pigs of both sexes, weighing 400 - 700 grama, were used in the experiments. The animals were kept on standard diets.

The guinea pigs were hit on the head and rendered unconscious, decapitated and bled. Their abdomen was opened through a right lateral incision. Gall bladder was found and incised gently. It was placed in petri dish containing Locke solution (9.0 g NaCl, 0.15 g  $\text{NaHCO}_3$ , 0.42 g KCl, 0.24 g  $\text{CaCl}_2$  and 1.0 g glucose/liter). Serosal membrane was removed without injury to the muscular structure. A section was made in the midline of the gall bladder (Fig. 1).

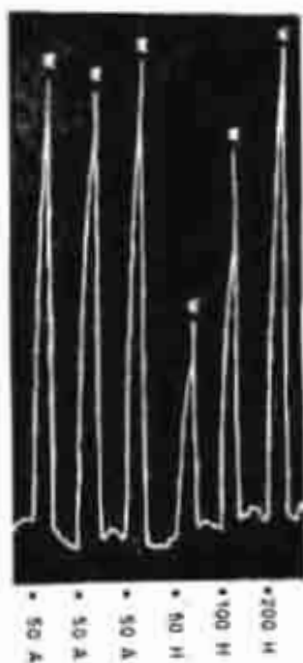
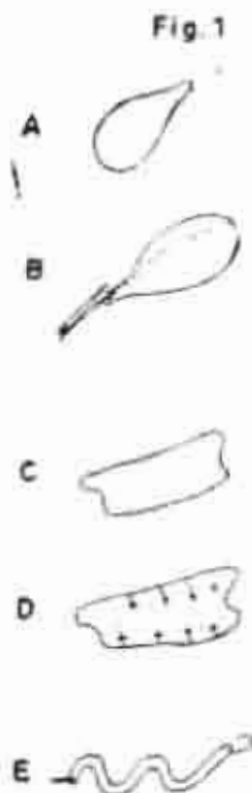


Fig. 2. numbers indicate ng/ml  
 A: Acetylcholine  
 H: Histamine  
 w: Washing

Then, the piece was incised in the direction of the circular muscles of gall bladder. The strip thus obtained was mounted in 20 ml. bath in Locke solution at 37°C. and aerated with oxygen. The preparation was allowed to equilibrate for an hour. It relaxed during this period. The resting load on the strip was 0.5 g, and the contractions were magnified twentyfold. Recordings were made isotonicly by a frontal writing lever on a smoked paper. The number of our experiments was 55.

## RESULTS

Acetylcholine (A) caused a contraction in the strip (Fig. 2). This drug was used at the concentration range of 50-250 ng/ml. The contact time with drug was 0.5-1.0 min. The effect was dose dependent and could be abolished by washing away. The recovery time after washing out of the drug was about 3-5 min. Histamine (H) in doses varying between 50 and 250 ng/ml, produced a contraction (Fig. 2). The contact time was 0.5-1.0 minute. The effect was dose dependent and abolished by washing away. Recovery time was about 3-5 min. Histamine was found to be less effective than acetylcholine on this smooth muscle. Barium chloride induced a dose dependent contraction in concentrations of 5000 to 10000 ng/ml. The contact time was 3-5 min. The effect could be abolished by washing away. Recovery time was 2-3 min. Atropine (AT) was used in dose of 100 ng/ml. It abolished the effect of acetylcholine, but did not alter the responses to histamine (Fig. 3). Antagonist drug was added to the bath after 30 min. contact of strip with antagonist. Antazoline (AN) blocked the responses of gall bladder to histamine at the concentration of 10 ng/ml (Fig. 4). This did not alter the response to acetylcholine. Papaverine (10-50 ng/ml) inhibited the spasm of this muscle induced by barium chloride. Spontaneous contractions

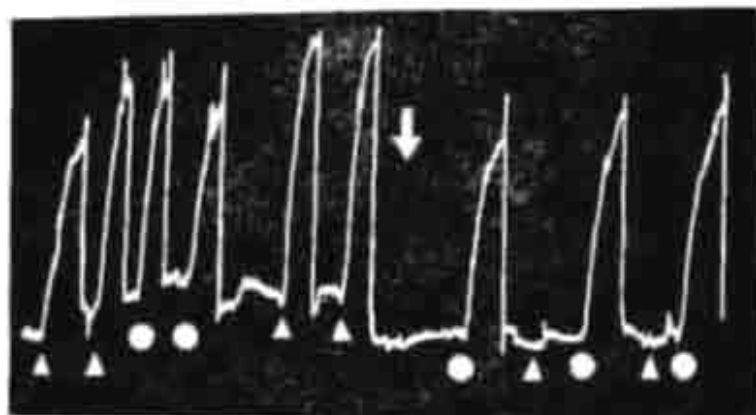


Fig. 3 ▲: 50 ng/ml A      ●: 100 ng/ml H  
↓: 100 ng/ml AT

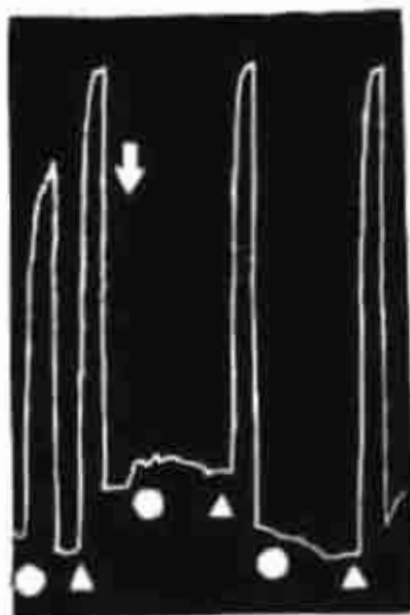


Fig. 4.  $\blacktriangle$  : 50 ng/ml A  
 $\bullet$  : 100 ng/ml H  
 $\blacktriangledown$  : 10 ng/ml AN

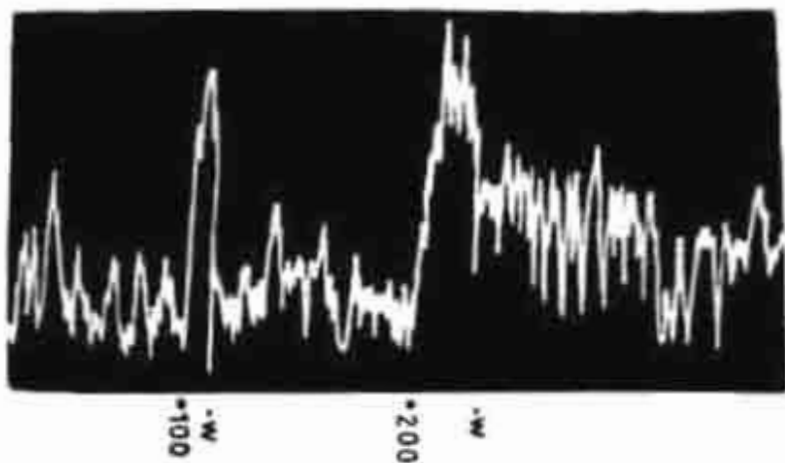


Fig. 5. numbers indicate ng/ml acetylcholine  
 W: washing



were occasionally observed in the strip (Fig. 5). This phenomenon reduced the responses to stimulant agents. Isolated tissue lasted for about 5 hours.

## DISCUSSION

The experiments show that our preparation may be useful for studying the pharmacological effects of some drugs. Method is simple, and adaptation to it necessitates no much time and practice. Except for spontaneous contraction of some preparations, no technical difficulty is encountered. The responses of strip to drugs are reproducible. Recovery time of strip is shorter than that of isolated gall bladder preparations described in the literature (2,3). The fact that acetylcholine and histamine produce dose dependent contractions suggests the existence of cholinergic and histaminergic receptors in the muscle. Likewise the specific blockade of effects of these stimulant drugs by atropine and antazoline supports this view. Contraction of  $Ba^{+2}$  ion may be explained by its direct effect on smooth muscle. However, it has been reported that this drug may also affect intramural cholinergic ganglia (4). Papaverine acts as a noncompetitive antagonist. It interferes with one of biochemical steps in the spasmogenic action (5). The antagonism of effect of  $Ba^{+2}$  ion may be due to this fact.

## SUMMARY

A simple in vitro method to study the effects of some pharmacological agents on the muscle of gall bladder of guinea pig was reported here. It was simple and useful for the pharmacological investigations. The recovery time of preparation was found to be of shorter. Response to drugs were reproducible. Isolated tissue lasted for about 5 hours. Acetylcholine, histamine and  $Ba^{+2}$  ion induced a spasmogenic effect. Atropine abolished the effect of acetylcholine but did not alter the response to histamine. Antazoline inhibited the response to histamine but not to acetylcholine. Papaverine blocked the action of  $Ba^{+2}$  ion.

## L I T E R A T U R

- 1 — Ljunberg, S., 1964, Biologisk styrkebestämning av cholecystokinin, Svensk farm. Tidskr., 68, 351-354
- 2 — Boussier, J.R., Dumont, C., and Forest, J., 1969, Sur quelques action anticholinergiques au niveau de la vesicule biliaire du cobaye in vitro, J. Physiol, 51, 409-410
- 3 — Betraccini, G., De Caro, G., Emden, R., Erspamer, V., Impicciatore, M., 1968 The actions of caerulein on the smooth muscle of the gastrointestinal tract and the gall bladder, Brit. J. Pharmacol, 34, 291-310
- 4 — Bauer, V., and Kuflee, O., 1970, Antinicotinic properties of papaverine in guinea-pig taenia coli, Experientia, 26, 1331
- 5 — Ariens, E.J., Drug Design, Vol. I Academic Press, New York, 1971, 169

**TETRASİKLIN GRUBU ANTİBİYOTİKLERİN  
AYIRICI TEŞHİSLERİ IV. (\*)**  
**(MEPİSİKLIN, MINOSİKLIN, DEMETHYLKLORTETRASİKLIN  
VE PENİMEPİSİKLIN)**

Doç. Dr. Orhan N. YALÇINDAĞ

Eczacı Erten ONUR

Refik Saydam Merkez Hüfuzsahha Enstitüsü

Bundan evvelki çalışmalarımızda (1, 2, 3) bazı yeni tetrasiklin grubu antibiyotiklerin Kapiller dinamoliz metodile ayırıcı teşhislerini yapmıştık. Bu çalışmamızda genel tetrasiklin grubundan başka bazı yeni antibiyotiklerin Kapiller dinamoliz yolla ayırıcı teşhislerini yaptık.

**MATERYEL VE METOD**

Bu çalışmamıza esas olan antibiyotikler şunlardır :

Mepisiklin           Prodotti Gianni s.r.l. Milano

Minosiklin         Lederle

Demetylklortetrasiklin

Penimepisiklin    Prodotti Gianni s.r.l. Milano

\*) Dergiyeye verildiği tarih : 8.9.1973

Kullanılan miyar ve malzeme :

Whatmann Filter Paper Nr. 1

$FeCl_3 + 6H_2O$ ,  $AgNO_3$ ,  $H_2PtCl_6$ ,  $HAuCl_4$  E. Merck A. G. Bütün bu maddelerin distile sudaki % 1 çözeltileri miyar olarak kullanılmıştır. Antibiyotiklerin distile sudaki % 1 çözeltilerile çalışıldı. Husule gelen şekiller, adi ışıkta ve 366 milimكرون dalga boyunda ultraviyole ışınları altında tetkik edilerek görülen şekiller tarif edilmiştir (Metod (3) de verilmiştir).

### MEPISIKLIN

4' — (Hydroxyethyl) Piperazinylmethyl Tetrasiklin

Mepisiklin aşağıdaki miyarlarla şekillerde gösterilen kapillarogramları vermektedir :

% 1  $FeCl_3$  ile Şekil : 1

% 1  $AgNO_3$  » Şekil : 2

% 1  $H_2PtCl_6$  » Şekil : 3

% 1  $HAuCl_4$  » Şekil : 4

Bu kapillarogramlar, 366 milimikronluk UV ışığı altında tetkik ediliyorsa aşağıdaki şekilleri verirler :

Şekil : 1 366  $m\mu$  UV altında Şekil : 5 i verir.

Şekil : 2 » » » Şekil : 6 yi »

Şekil : 3 » » » Şekil : 7 yi »

Şekil : 4 » » » Şekil : 8 i »

### MINOCYCLINE

Minocycline aşağıdaki miyarlarla, şekillerde gösterilen kapillarogramları vermektedir :

% 1 Fe Cl<sub>2</sub> ile Şekil : 9

% 1 Ag NO<sub>3</sub> » Şekil : 10

% 1 H<sub>2</sub>Pt Cl<sub>6</sub> » Şekil : 11

% 1 H Au Cl<sub>4</sub> » Şekil : 12

Bu kapillarogramlar, 366 milimikronluk UV ışığı altında tetkik edilirse aşağıdaki şekilleri verirler :

Şekil : 9 366 m UV altında Şekil : 13 ü verir.

Şekil : 10 » » » Şekil : 14 ü »

Şekil : 11 » » » Şekil : 15 i »

Şekil : 12 » » » Şekil : 16 yı »

### DEMETILKLORTETRASİKLİN

Aşağıdaki miyarlarla, hizalarında gösterilen şekilleri verir :

% 1 Fe Cl<sub>2</sub> ile Şekil : 17

% 1 Ag NO<sub>3</sub> » Şekil : 18

% 1 H<sub>2</sub>Pt Cl<sub>6</sub> » Şekil : 19

% 1 H Au Cl<sub>4</sub> » Şekil : 20

Bu kapillarogramlar, 366 milimikronluk UV ışığı altında tetkik edilirse, aşağıdaki şekilleri verirler :

Şekil : 17 366 m UV altında Şekil : 21 i verir.

Şekil : 18 » » » Şekil : 22 i »

Şekil : 19 » » » Şekil : 23 ü »

Şekil : 20 » » » Şekil : 24 ü »

### PENİMEPİSİKİLİN

Aşağıdaki miyarlarla hizalarında gösterilen şekilleri verir :

% 1 Fe Cl<sub>2</sub> ile Şekil : 25

% 1 Ag NO<sub>3</sub> \* Şekil : 26

% 1 H<sub>2</sub>Pt Cl<sub>6</sub> \* Şekil : 27

% 1 H Au Cl<sub>4</sub> \* Şekil : 28

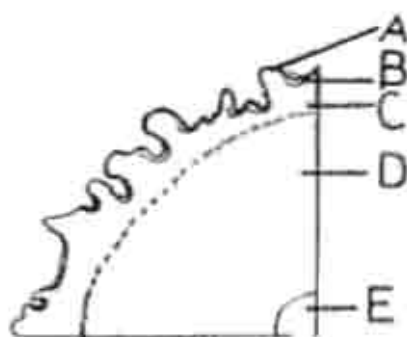
Bu kapillarogramlar, 366 m $\mu$  luk UV ışığı altında tetkik edilirse, aşağıdaki şekilleri verirler :

Şekil : 25 366 m $\mu$  UV altında Şekil : 29 u verir.

Şekil : 26 \* \* \* Şekil : 30 u \* \*

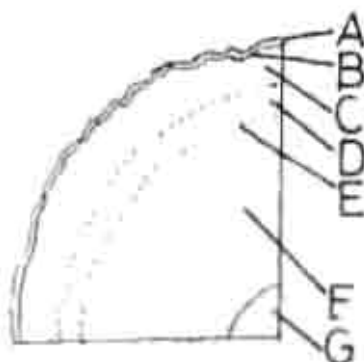
Şekil : 27 \* \* \* Şekil : 31 i \* \*

Şekil : 28 \* \* \* Şekil : 32 i \* \*



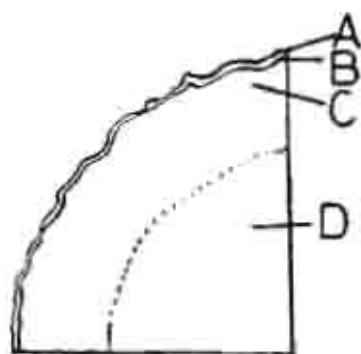
Şekil : 1

- A : Brown
- B : Coffee Brown
- C : Light green brown
- D : very light green yellow
- E : light brown



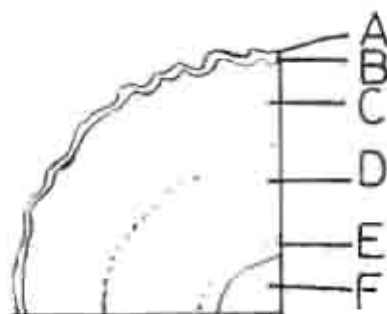
Şekil : 2

- A : Dark yellow
- B : Yellow
- C : very light yellow
- D : tan color
- E : tan color ring
- F : tan color
- G : light brown



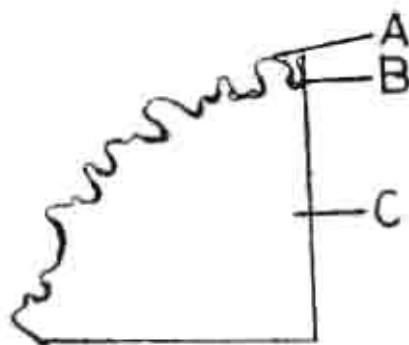
Şekil : 3

- A : Dark yellow
- B : Whit
- C : Light yellow
- D : Tan color



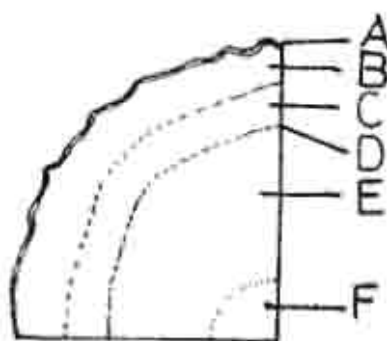
Şekil : 4

- A : Yellow
- B : Light yellow
- C : Grey yellow
- D : Light violet
- E : Violet
- F : Yellow



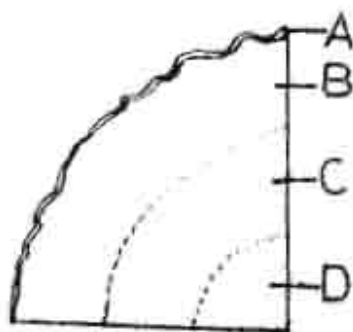
Şekil : 5

- A : Dark brown
- B : Brown
- C : Light brown



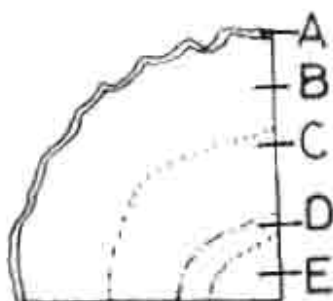
Şekil : 6

- A : Green yellow
- B : Brown yellow
- C : Yellow
- D : Green yellow ring
- E : Yellow
- F : Brown yellow



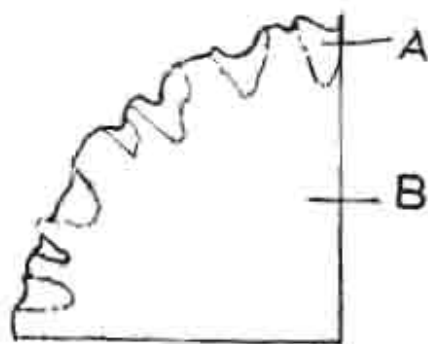
Şekil : 7

- A : Yellow
- B : rust color
- C : violet
- D : Rust color



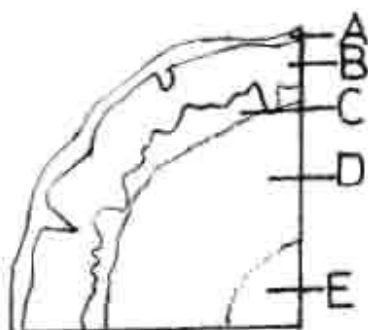
Şekil : 8

- A : Yellow
- B : Brown violet
- C : Brown violet
- D : Dark brown violet
- E : Brown



Şekil : 9

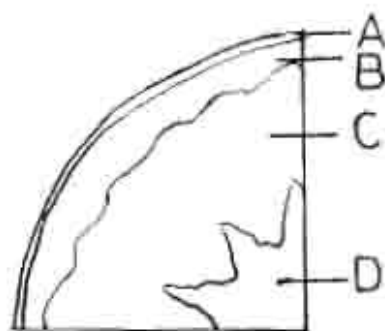
- A : Coffee Brown
- B : Vey light brown



Şekil : 10

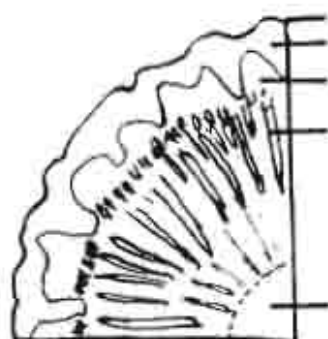
- A : Yellow
- B : Light yellow
- C : Grey
- D : Light grey violet
- E : Brown





Şekli : 11

- A : Yellow dark
- B : Light yellow
- C : Slight orange yellow
- D : Tan color



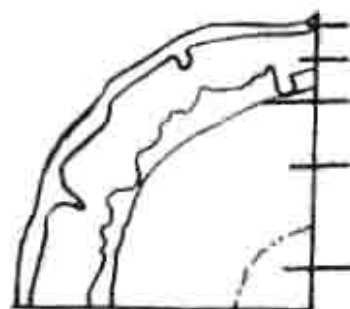
Şekli : 12

- A : Dark yellow
- B : Yellow
- C : Light purple
- D : Grey yellow
- E : Grey



Şekli : 13

- A : Coffee brown
- B : Slightly purplish brown



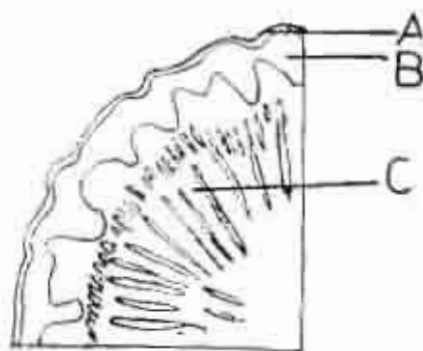
Şekli : 14

- A : Blue
- B : Dark yellow
- C : Dirty yellow
- D : Brown
- E : Violet



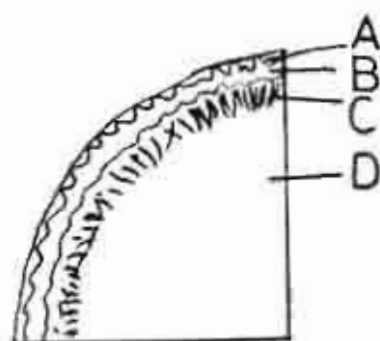
Şekil : 15

- A : Green
- B : Orange
- C : Slight coffee brown
- D : Violet



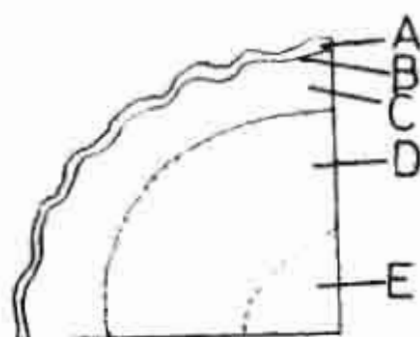
Şekil : 16

- A : Green yellow
- B : Orange yellow
- C : Dirty violet



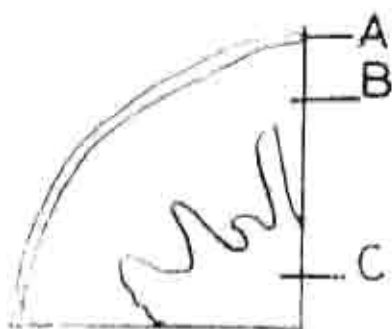
Şekil : 17

- A : Coffee brown
- B : Dark olive green
- C : Olive green
- D : Light olive green



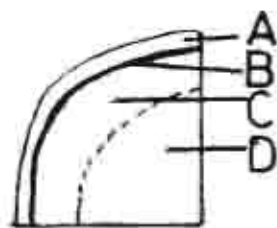
Şekil : 18

- A : Yellow
- B : Violet ring
- C : Yellow
- D : Grey violet
- E : Red brown



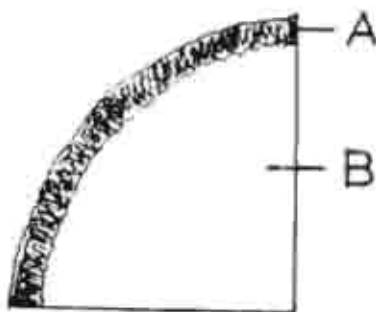
Şekil : 19

- A : Orange
- B : Slighty brown yellow
- C : Tan color



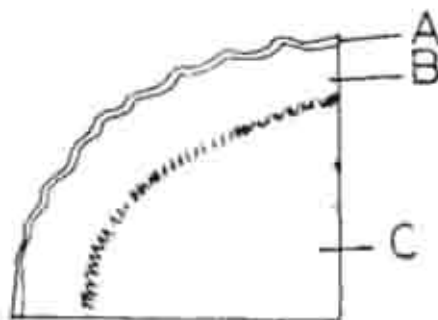
Şekil : 20

- A : Dark yellow
- B : Brown yellow
- C : Grey
- D : Yellow



Şekil : 21

- A : Brown
- B : Light brown



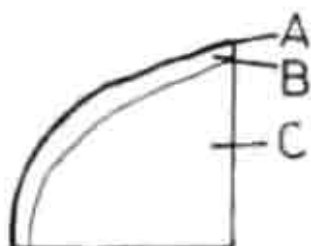
Şekil : 22

- A : Yellow
- B : Orange
- C : Violet



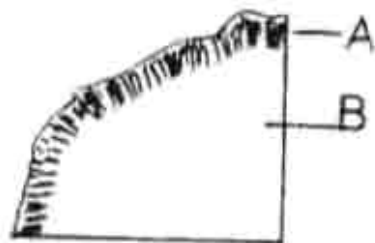
Şekil : 23

- A : Yellow green
- B : Orange
- C : Brown orange
- D : Violet



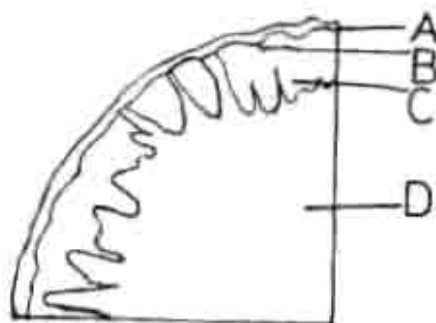
Şekil : 24

- A : Blue
- B : Orange
- C : Dark violet



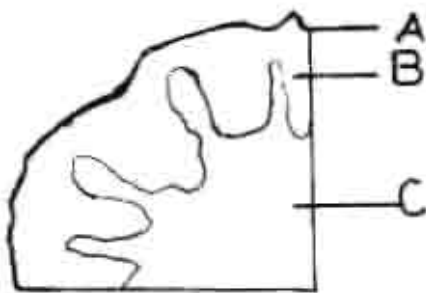
Şekil : 25

- A : Olive green
- B : Slightly olive green



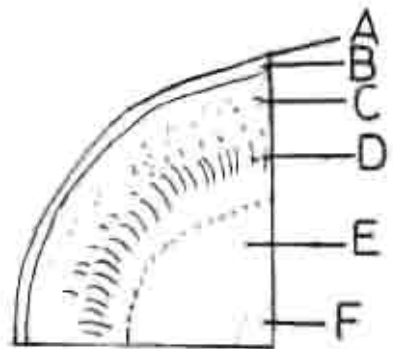
Şekil : 26

- A : Yellow
- B : Grey
- C : Yellow
- D : Light violet



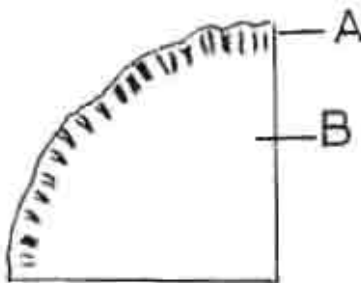
Şekil : 27

- A : Dark yellow
- B : Yellow
- C : Tan color



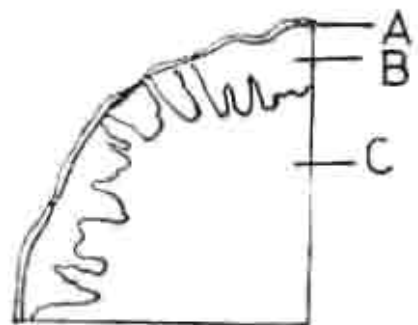
Şekil : 28

- A : Yellow
- B : white
- C : Yellow
- D : Grey violet
- E : Violet
- F : Yellow



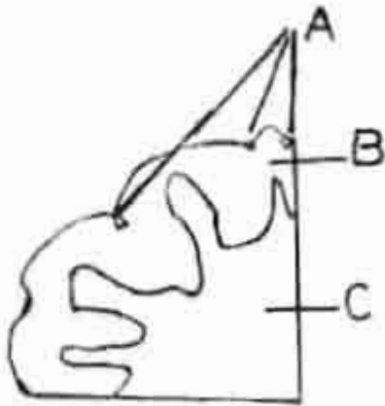
Şekil : 29

- A : Dark brown
- B : Brown



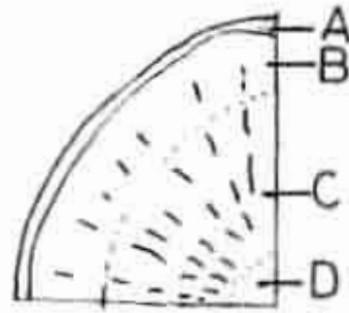
Şekil : 30

- A : Yellow
- B : Dirty yellow
- C : Light violet



Şekil : 31

- A : Yellow
- B : Orange
- C : Light violet



Şekil : 32

- A : Yellow
- B : Brown
- C : Violet
- D : Coffee brown

### NETICE

4 yeni tetracycline türevi antibiyotikğin Kapiller Dinamoliz Metodile ayrıcı teşhisleri yapılmıştır.

**DIFFERENTIATION OF TETRACYCLINE GROUP OF  
ANTIBIOTICS IV.  
(MEPICYCLINE, MINOCYCLINE,  
DEMETHYLCHLORTETRACYCLINE AND  
PENIMEPICYCLINE)**

**Orhan N. YALÇINDAĞ**

**Ertem ONUR**

Drug control section of the Refik Saydam Centr. Inst.  
of Hygiene - ANKARA/Turkey

In the previous articles of us (1, 2, 3) some Tetracycline group of Antibiotics, by the capillary Dynamolysis method has been reported.

Since many tetracycline group of Antibiotics have come into use.

In this paper, the differentiation of four new Tetracycline group of Antibiotics, which we can obtained from different sources, is reported.

Mepicycline = Prodotti Gianni s.r.l. Milano

Minocycline = Lederle

Demethylchlortetraeycline

Penimepicycline = Prodotti Gianni s.r.l. Milano

## EXPERIMENTAL

The capillary dynamolysis method was applied to Mepicycline, Minocycline, Demethylchlorotetracycline and Penimepicycline, under the same conditions used before for many tetracycline drugs, using 1 % aqueous solns.

In these experiments, capillarograms of the antibiotics are examined at day light and under UV light of 366 millimicrons, for experiments whatmann Nr. 1 paper is used.

Reagents were prepared from reagents grade substances.

### MEPICYCLINE

Mepicycline gave with following reagents following capillarograms :

1 % Fe Cl <sub>3</sub>	soln.	Fig. 1
1 % Ag NO <sub>3</sub>	"	Fig. 2
1 % H <sub>2</sub> Pt Cl <sub>6</sub>	"	Fig. 3
1 % H Au Cl <sub>4</sub>	"	Fig. 4

The examination of these capillarograms under UV light at 366 nm. gave the following figures :

Fig. 1 under UV gave	Fig. 5
Fig. 2 " " "	Fig. 6
Fig. 3 " " "	Fig. 7
Fig. 4 " " "	Fig. 8

### MINOCYCLINE

Minocycline gave with following reagents following reagents following capillarograms :

1 % Fe Cl <sub>3</sub>	soln.	Fig. 9
1 % Ag NO <sub>3</sub>	"	Fig. 10



1 %  $H_2PtCl_6$  - Fig. 11

1 %  $H AuCl_4$  - Fig. 12

The examination of the same capillarograms under UV light at 366 nm. gave the following figures :

Fig. 9 under UV gave Fig. 13

Fig. 10 " " " Fig. 14

Fig. 11 " " " Fig. 15

Fig. 12 " " " Fig. 16

### DEMETHYLCHLORTETRACYCLINE

Demethylchlortetracycline gave with following reagents following capillarograms :

1 %  $FeCl_3$  soln. Fig. 17

1 %  $AgNO_3$  " Fig. 18

1 %  $H_2PtCl_6$  " Fig. 19

1 %  $H AuCl_4$  " Fig. 20

The examination of the same capillarograms under UV light at 366 nm. gave the following figures :

Fig. 17 under UV gave Fig. 21

Fig. 18 " " " Fig. 22

Fig. 19 " " " Fig. 23

Fig. 20 " " " Fig. 24

### PENIMEPICYCLINE

Penimepicycline gave with following reagents following capillarograms :

1 %  $FeCl_3$  soln. Fig. 25

1 %  $AgNO_3$  " Fig. 26

1 %  $H_2PtCl_6$      •   Fig. 27

1 %  $H Au Cl_4$      •   Fig. 28

The examination of the same capillarograms under UV light at 366 nm. give the following figures :

Fig. 25 give under UV   Fig. 29

Fig. 26     •     •     •   Fig. 30

Fig. 27     •     •     •   Fig. 31

Fig. 28     •     •     •   Fig. 32

### SUMMARY

Capillarograms of four studied Tetracycline derivvs. are made with  $Fe Cl_3$ ,  $Ag NO_3$ ,  $H Au Cl_4$ ,  $H_2Pt Cl_6$  solns

They are very different one from another. Thus one can differentiate these four antibiotics a simple way by this method.

### L I T E R A T Ü R

- 1 — Yalçındağ, O.N., 1953. Differenzierung von Aureomycine und Terramycine durch kapillar dynamische. *Dtsch. Apo. ztg.* 93, 675
- 2 — Yalçındağ, O.N., 1955. Differentiation of Tetracycline, Oxytetracycline and chlortetracycline. *Amer. J. Pharm.* 127, 362
- 3 — Yalçındağ, O.N., Onur, Erten, 1972. Tetrasiklin grubu antibiyotiklerin ayırma teçhizatları III. *Türk Hij. Tec. Biyol. Derg.* XXXII, 74

## AŞILARDA SAHA UYGULAMALARININ GEREĞİ VE ÖNEMLİLE İLGİLİ SİMPOZYUMUN DÜŞÜNDÜRDÜKLERİ

Zagreb, 3-4 Ekim 1973

A. ARI, M.D., M.P.H. Doç.

### G İ R İ Ő

Zagreb'de, İmmunoloji Enstitüsü Müdürü Sayın Prof. Dr. D. İkkic'in gerçekleştirdiği ve Yugoslav Bilim ve Sanat Akademisince tertiplenen 8'ci Uluslararası İmmunoloji Simpozyumunun konusu "Aşılarda Saha Uygulamaları" başlığını taşıyordu.

Toplantıya çoğu Doğu Avrupa ülkelerinden olmak üzere (15) ülkeyi temsil eden 36 bilim adamı ve DST adına Dr. B. Cvjetanovic katıldılar. Toplantıyı bir de, DST'ca Zagreb'te tertiplenen 4 haftalık "Biyolojik maddelerin standardizasyonu" ilgili kursa katılan 8 Asya, Afrika ve Güney Amerika ülke temsilcisi üyeler takip ettiler ve katkılarıyla bulundular.

Prof. Dr. İkkic'in toplantının amacını özetleyen yazısının bazı bölümlerini burada dile getirmekle konuları açıklamış olacağım. Toplantı sonunda, yapılan tebliğlerin ışığı altında varılan kararlar yazının sonuna konmuştur. Toplantıda sunulan konulardan yurdumuzda faydalanılacak önemli gördüğümüz bir iki konu Türkçeye çevrilerek yayımlanacağı gibi diğerlerinin özetleri Ankara Mikrobiyoloji Dergisi özetler bölümünde yayımlanacaktır.

Tebliğlerin orijinal örnekleri R.S.M.H. Enstitüsü Viroloji Şube kitablığında muhafaza edilmektedir.

Deney hayvanlarında başarılı görülen bir aşı, insanda başarılı olmayabilir. Bu hususta karar verebilmek için saha uygulamalarına ihtiyaç vardır. Bu görüşte konunun önemi, tartışılmıyacak kadar açık ve ortadadır. Diğer taraftan, saha denemeleri uzun zaman alır nitelikte olup, pahalıya mal olmaktadır. Bunların planlanması güçtür ve uygulamada çeşitli zorluklarla karşılaşılır.

Burada, 1896'larda bulunan ve 60 yıl kadar insanda saha deneme çalışmaları yapılmadan kullanılan tifo aşısından söz edeceğiz. Yapılan son incelemelerden sonra aşının hakiki koruma değeri ortaya çıkmış ve geliştirilmesine gidilmiştir.

Genellikle saha çalışmalarından aşağıda sıralanan sorunların karşılıkları alınmağa çalışılır.

1) Aşının zararsızlığı hangi hudutlar içerisinde? Aşı reaksiyonlarıyla aşı içerisinde konan aktif jermi miktarı arasındaki ilişkiler ve aşılamanın taşıdığı riskler nelerdir?

2) Aşının koruma değeri ne ölçüdedir ve bundan en iyi derecede faydalanmak için nasıl bir uygulama yapılmalıdır?

3) Aşının zararsızlık ve potansini ölçmede kullanılan laboratuvar metodları ne ölçüde hakikate yakındır? Bunlara dayanarak aşının toplumda sağlayacağı faydalar ve muhtemel zararlar hakkında karar verilebilir mi?

4) Laboratuvarda elde edilecek immunolojik bulgularla, toplumun aşılama öncesi ve sonraki bağışıklık durumu hakkında kesin bir şey söylenebilir mi? Bu soruya daha doğru bir cevap verme bakımından yani, bazı enfeksiyon hastalıklarının kontrolünde aşıları daha başarılı kullanma yönünden ne gibi yeni laboratuvar metodlarından faydalanılabilir?

Yıl içerisinde toplanan 26'cı Dünya Sağlık Kurulu, immunolojik preparasyonların uluslararası standartlarını, üniteler ve gereçlerini tartışmış ve önemlerini ortaya koymuştur. Yeni immunolojik preparatlarda, uluslararası standartlar, üniteler ve gereçlerin ortaya konması için başarılı bir saha uygulaması sonuçlarından faydalanmak gerekli görülmüştür.

Bu toplantıda söz konusu edilen çaba denemeleri, bakteriel aşıları, toksoitleri, virus aşılarını ve interferonun içine almıştır. Son yıllarda Serebrospinal Meningitis, Afrika'da, saharanın güneyi ve ekvatorun kuzeyinde önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Meningokokların sulfonamidlere direnç kazanmaları sonucu, immunoprofilaksiden yararlanmak gereği yeniden ortaya çıkmıştır. DST başarılı yeni bir polisakkarid yapılı aşının geliştirilmesini desteklemek amacıyla bu ülkelere yardımın olmağa çalışmaktadır.

Bilindiği gibi ülkeler arası artan yolculuklar ve hızla gelişen hava trafiği, koleranın endemik olarak bulunduğu ülkelerden dünyanın her yerine kolayca atılmasına sebep olmaktadır. Koleranın, enfekte ettiği ülkeleri ve komşu ülkeleri huzursuz hale getirdiği bir gerçektir. Koleranın kontrolü ve ortadan kaldırılması, ancak uluslararası bir işbirliği ve yardımlaşmayla gerçekleştirilebilir. Bu toplantıda koleradan söz aşın konuşmalar olmuştur. Gelecek yıl tüm kolerayı kapsayan bir Sinyosiyum tertiplemek düşünülmektedir.

İnsan vücudunda bazı akut hastalıklarla savaşın, hastalık etkeninin vücuda giriş yerlerinde spesifik ve spesifik olmayan periferik bir karşı koymayla karşılaştığı bilinmektedir. İmmünite kompleks bir mekanizma olduktan başka bunu etkileyen pek çok sayıda faktörler vardır. Öbür yandan, bunların önemi hakkındaki bilgilerimiz sınırlı olmaktan öleri gitmemiştir.

Doğadaki olayları gözleyerek, doğal enfeksiyona benzer bir oluşumla vücudun yerel tepkilerini hareketle getirme düşüncesi araştırmacıları yakından etkilemiştir. Enterik enfeksiyonlarda ağızdan verilen aşıların geliştirilme çabaları bu bilgilerin ışığında olmaktadır.

Influenzada burundan verilen canlı bir aşının geliştirilmesi, aynı bilgilerin paralelinde olmuştur. Dünya nüfusunun süratle çoğalması yanında, artan hız trafik, dünyayı influenza yönünden bir epidemiolojik ünite haline getirmiş bulunmaktadır. Influenza böylece tüm dünya için potansiyel büyük bir tehlike olmak durumundadır. Dünya Sağlık Teşkilatı, antijenik bakımdan yeni bir influenza suşunun çıktığını en kısa zamanda üleyerek, aşı üretiminde kullanılacak rekombinant suşu geliştirecek ve aşı üreticilere bunu zamanında dağıtarak bol aşı üretimini sağlayacaktır. Ancak bu su-

retle influenzada yayılma, morbidite ve mortalite bir ölçüde, kontrol edilir hale gelebilir.

Virus atenuasyonunda yeni bilgiler toplanmıştır. Bol aşı üretimi ve bunlarla sağlanacak koruma konuları açıklık kazanmıştır. Influenza tüm toplumu etkiler ve bütün yaş grupları hastalığa yakalanma durumundadır.

Enfeksiyonu aşıyla kontrol altına alabilmek için toplumu tümüyle aşılması gerekir. En azından aileyi aşılacak, sadece yaşlıları ve kronik hastalığı olup, influenza epidemisinde çok ölümlere sebep olacak grupları aşlamakla, başarılı sonuca varılamamaktadır.

Influenza aşısının saha uygulamalarından alınan sonuçlar, işin içerisine pek çok faktörün karışması nedeniyle açıklıktan uzaktır; tartışılabilir. Bu hususu hatırdan çıkarmamalıdır. Aşı ne oranda geniş uygulanır, dozlar ve dozlar arasındaki aralar ne derece iyi tertiplenir ve toplum muntazam aralarla aşılanabilirse başarılı sonuçlar bu oranda çoğalacaktır.

Bilindiği gibi poliomyelit Avrupa ülkelerinde bir problem olmaktan çıkmıştır. Avrupa'da yıllık polio insidensi 1900'i geçmemektedir. Bununla beraber bazı tropikal ve subtropikal ülkelerde, aşılamalara rağmen vak'alar çoğalmakta ve bu ülkelerde, Avrupa'nın polio aşı uygulamalarından önceki durumu gözlenmektedir.

Tropikal ve subtropikal ülkelerde poliomyelitisin epidemiolojik karakteri, buralarda başarılı bir mücadelenin Avrupa'yla karşılaştırıldığında çok daha güç olacağını göstermektedir. Muntazam bir aşılama programı yanında diğer gerekli tedbirlerin alınması lâzımdır. Başarılı sonuç almada, uluslararası bir yardımlaşmanın DST aracılığı ile gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

Interferonla ilgili konulara gelince, bilindiği gibi bazı viruslar hayvanlarda kanser gelişiminde etken olmaktadır. Öbüryandan insanda kanser oluşumuna, virusların provoke edici etken olarak katıldıklarını gösteren izlenimler vardır. Bazı kanserlilerin serumlarında herpes virusunun non-virion antijenine karşı antikorlar gösterilmiştir. Hayvanların herpes virusla provoke edilerek geliştirilen deneysel kanserlerinde, izlenen tümör-spesifik-antijen, herpes virusunun non-virion antijeniyle benzerlikler göstermiştir.

Bu bulgular, bazı kanserleri önlemede bize özel aşular hazırlanabileceğini telkin etmede ve araştırmacıları bu konuda geniş çalışmalara yöneltmektedir. Kanserlerin aşularla önlenmesi konusu uzun ve sabırlı çalışmaları gerektirir. Bunlar şüphesiz geleceğe ait güzel düşüncelerdir. Bu arada enterferonla bazı iyi tabiatlı kanserlerin, örneğin Condylomata acuminata gibi enfektif bir virüsle oluşan tümörlerin ve herpes labialiste olduğu gibi, bazı virus hastalıklarının tedavisinde faydalanılmaya başlandığını görmekteyiz.

Teknikteki gelişmeler, enterferon üretim ve standardizasyonunu sağlamanın halinde geniş bir ilgi toplayacak ve konunun ilerde toplu olarak tekrar ele alınması ve tartışılmasının pratik faydalarını artıracaktır.

### TOPLANTI SONU GÖRÜŞLER

1. Kolera aşısında fare koruma testini gerçekleştirirken, virulans artırıcı madde olarak müsin yerine ferrik amonyum sitrat kullanılması, memnuniyetle karşılanmıştır; ancak bunun genel olarak kabul edilmesinden önce teyid edici geniş çalışmaların ele alınması uygundur. Bu arada başarılı saha incelemesi yapılmış aşularla deneylerin tekrarında fayda görülmüştür.

2. Potens, antikor seviyesi ve çalenç için kullanılacak biyolojik maddelerin değerlendirilmelerinde, bunların uluslararası birimlerle ifade edilmeleri lazımdır. Ancak bu birimler kullanılması halinde deneylerin karşılaştırılması ve tartışılması mümkün olabilir.

3. Mevcut ve yeni geliştirilecek aşuların yan etkileri ve potenslerinin saha uygulamalarıyla değerlendirilmesinde faydalı olacak kriterlerin neler olabileceğini saptamak üzere bir çalışma grubunun teşkiline ihtiyaç vardır. Böyle kriterlerin bulunmaması halinde, yapılacak saha çalışmalarının verilerini karşılaştırmak mümkün olamayacaktır. Aşısız bir grup yerine plasebo bir grubun tertibi ve bütün böyle çalışmalarda uluslararası biyolojik standardizasyon birliğinin talimatına uyulması yolu tavsiye edilmiştir.

4. Diplokokkus polisakkaridleri gibi purifiye antiijenlerde standardizasyon, biyosimik metodlarla yapılmalıdır. Buna paralel olarak, denenecek saha uygulamalarında, yukardaki metoda elde

edilecek bulguların birbirini teyid edici yönde veriler göstermesi beklenir. Antijenin potens ve stabilitesi böylece saptanabilir.

5. İnflüenzanın yeni bir rekombinant attenuue suşu klinik vak'aların saptanmasını takip eden ilk günlerde geliştirilmelidir. Bu husus pratikte büyük bir önem taşıyacaktır.

6. Canlı virus aşuları için potens tayininde standartize metod geliştirilmesi arzu edilmiştir. Burada, devamlı kültürü yapılabilen standart hücre soylarından yararlanmak, tercih edilecek usul olacaktır. Uluslararası standart referens preparat sağlanabilmeli ve bunun saha incelenmesi ile potensi bilinmeli, polivalan aşılar da polivalan standartlar sağlanabilmelidir.

7. Ölü bakterial aşıların standardizasyonunda nefalometrik opasite yerine standart plâstik opaside usulü daha kolay olup, karşılaştırılabilir sonuçlar verir.

8. Gelişmekte olan ülkelerde, hastalıkların tam bir itibarı yapılamamaktadır. Bunun sonucu olarak durumun ne halde bulunduğunu anlamak üzere büyük hastanelerde vak'a taramaları tavsiye edilmiştir. Seçilecek zaman her hastalık için ayrı ve o hastalık için pik yapma zamanı olabilir. Polioda Temmuz, Ağustos ayları, Difteride, Kış-İlkbahar mevsimleri gibi.

9. Ansefalitlerde ve aşısı hazırlanacak diğer hastalıklarda doğal attenuue suşların aramı bulunması ve pratikte aşı üretiminin bu suşlarla sürdürülmesinde fayda görülmüştür.

10. Kısmen arıtılmış enterferonun, Vazelin-Lanolin karışımı bir merhem içerisinde ve yüksek dozlarda topik olarak kondilomata akuminata (Genital siğil) ve herpes labialisin tedavisinde başarıyla kullanıldığı izlenmiştir. Merhem, soğukta saklanması halinde 2 ay süreli bir dayanıklılıktadır. Bu konuda yeni çalışmalar, yapılanları destekleyici olacaktır.

## TOPLANTIYA GETİRİLEN KONULAR BİLİMSEL PROGRAM

### BAKTERİ AŞILARI :

Gotschlich, E.C. (U.S.A.) : Meningokoksal Meningitis'in polisakkarid aşılarla önlenmesi.



The Prevention of Meningococcal Meningitis by Polysaccharide Vaccines.

Ramshorst, J.D., van (The Netherlands) : Tifo aşlarıyla aşılanmalarında lokal ve genel reaksiyonların incelenmesi.

A Field Trial on the Reactions Following Immunization with Typhoid Vaccines.

Denchev, V., M. Jelova, E. Raycheva and St. Duncheva (Bulgaria) : Bulgaristan'da 1970-1971. Kolera (4'ü aş) aşının saha uygulamalarında takiben immunolojik etkinliğin gözlenmesi ve incelenmesi.

Observations on the Immunological Efficiency of the Cholera Tetravaccine in the Mass Immunization in Bulgaria during 1970 - 1971.

Joo, I. and Z. Csizer (Hungary) : Kolera aşımını fare koruma testinde, virulans artırıcı madde olarak Ferrik Amonium Sitrini kullanılması.

The Application of Ferric Ammonium Citrate as a Virulence Enhancing Substance in the Cholera Mouse Protection Test

#### TOKSOİDLER :

Reynaud, R., E. Relyveld and L. Chambon (France) : Kalsiyum fosfat adsorbe Tetanoz aşımının bir yıl arayla 2 defada verilmesi.

Antitetanus Vaccination with two injections of Calcium Phosphate Adsorbed Toxoid Given by a One Year Interval.

Lascu, N. and I. Poncea (Romania) : Purifiye ve ham tetanoz toksoidiyle primer aşılanma ve rapelden sonra tetanoz antitoksin kan seviyesinin incelenmesi.

The Blood level of tetanus antitoxin after primary vaccination and after booster, performed with crude tetanus toxoid or with purified and adsorbed tetanus Toxoid.

Perkins, F.T. (England) : 16-18 yaş gençlerde Poliomyelit, Difteri ve Tetanoza karşı bağışıklığın incelenmesi.

Immunity of 16-18 year old children to poliomyelitis, Diphtheria and Tetanus.

### **INFLUENZA :**

Huygelen, C. (Belgium) : Canlı influenza aşısının laboratuvarında ve sahada incelenmesi.

Laboratory and Field testing of live influenza virus vaccines.

Ivannikov, Yu. G. and E.G. Shvetsova (U.S.S.R.) : Influenza aşılarının saha denemeleri ve istatistikî bulgular.

Statistical grounds and experience of field trials of influenza vaccines.

Zykov, M.P., A.A. Smorodintsev, G. Alexandrova and G.P. Zhilova (U.S.S.R.) : Influenza aşılamaında gelişmeler ve modern durum ve tutum.

Modern state and trends of improvement of influenza vaccination.

Ikic, D., N. Paşini, M. Hecimovic and T. Manhalter (Yugoslavia) : MRC 2/Z8/72 suşuyla hazırlanan canlı influenza aşısı.

Live influenza vaccine prepared from MRC 2/Z8/72 strain.

Breeze, D.C., S.D. March and R.N.P. Carroll (England) : Normal insanlarda ve böbrek transplante edilen hastalarda inaktif influenza aşısına karşı gelişen antikorların HI seviyelerinin karşılaştırılması.

A comparison of the Haemagglutination inhibition levels in Kidney Transplant Patients with normal subjects, produce as a response to inactivated influenza vaccine.

### **KIZAMIK, KABAKULAK VE POLIOMYELITİS :**

Cajal, N. (Romania) : L16 suşunun insan diploid hücresinde üretilmesiyle elde edilen canlı kızamık aşısı uygulama sonuçları. Some data on the administration of live measles vaccine (L16 strain in diploid cells).

Mirchansy, H., A. Manteghi and H. Saleh (Iran) : Attenué Sugiyama suşuyla hazırlanan canlı kızamık aşısının, İran'ın köy sel bölgelerinde uygulanması sonucu, yan etkilerin ve potensinin incelenmesi.

Efficacy and safety of live attenuated sugiyama strain of measles virus in mass immunization of children in rural regions of Iran.

O.G. Andzhaparidze (U.S.S.R.) : Rusya'da kızamık aşılama.  
Measles vaccination in the Soviet Union.

Starke, G. and P. Hlinsk (German Democratic Republic) : Yeni bir aşı olarak, canlı kabakulak virus aşısının değerlendirilmesinde bir saha çalışmasının planlanması, hazırlanması ve uygulanması.

Planning, preparation and realization of field trials for the evaluation of new virus vaccines as exemplified by a live mumps virus vaccine.

Stoues, P.B. (England) : WI-38 hücresinde yetiştirilen ağızdan polio aşısıyla bir saha çalışma denemesi.

Field studies of oral poliovirus vaccine propagated in WI-35 cells.

Ikic, D. (Yugoslavia) : Sıcak iklimli bazı bölgelerde poliomyelitis problemleri.

The poliomyelitis problem in some warm climate areas.

Arı, A. (Turkey) : Türkiye'de polio aşulamalarında yeni uygulamalar.

New vaccination policy in Turkey.

#### **ENSEFALİTLER :**

Pogodina, V. (U.S.S.R.) : Japon ensefalitinde immunolojik koruma çalışmaları.

Investigations in the field of specific prophylaxis of Japanese encephalitis.

Mayer, V. (Czechoslovakia) : Kene ile bulaşan ensefalitlerde insanların ve evcil hayvanların canlı aşısıyla aşılmaları.

Vaccination of man and domestic animals with live vaccines against Tick-borne Encephalitis.

Starek, M. (Czechoslovakia) : Kene ensefalit attenuue ağı virusunun biyözimik markırları.

Biochemical markers of attenuated tick-borne encephalitis vaccine.

### **INTERFERON :**

Ikic, D., S. Smerdel, E. Soos, D. Jusic and M. Orešanin (Yugoslavia) : İnsan lökosit interferonuyla genital bölgenin bazı virütik hastalıklarının tedavisi.

The therapy of some skin virus diseases of the genital region with human leukocytic interferon.

Ikic, D., E. Soos, S. Smerdel, D. Jusic, K. Cupak and D. Trajer (Yugoslavia) : İnsan lökosit interferonu ile epidemik konjoktivitin tedavisi.

### **SERBEST KONULAR :**

Starek, M. (Czechoslovakia) : Doku kültür aşılarda, M. tbc varlığının aranmasında denemeler.

Experiences with the test for presence of M. tbc in tissue culture vaccines.

Garchev, V. (U.S.S.R.) : Rusya'da hazırlanan Sarı Humma aşısının immunolojik etkenliği ve dozayla ilişkileri.

Immunological effectiveness of Yellow Fever vaccine in relation to the dose.

## DERGIYE GÖNDERİLEN YAYINLAR

### 1 — TIBBİ MİKROBİYOLOJİ VE ENFEKSİYON HASTALIKLARI BİBLİYOGRAFYASI (1801 - 1971)

Eser, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon hastalıkları üzerinde 1801 den 1971 yılına kadar, 170 yıl içinde Türkiye'de yayınlanmış makale, kitap, broşür, monografi, risale vb. olmak üzere 2976 yazının 8848 adet yayını kapsamaktadır. Büyük bir emeğin ürünü olan bu eser, Türkiye'de kendi alanında ilk kez yayınlanmış bulunmaktadır.

Yazan : Dr. Necmettin AKYAY

Yayımlayan : Diyarbakır Tıp Fakültesi

548 sayfa, 1972, fiyatı, 50, 40 TL., A.Ü. Basımevi

### 2 — VIBRIO CHOLERA'NIN İZOLASYON VE İDANTİFİKASYONU

Kolera Vibriyonunun niteliği, izolasyonu ve idantifikasyonu ile ilgili en yeni metod ve bilgiler geniş ve anlaşılır bir çerçevede Türkçe ve İngilizce olarak kaleme alınmış, böylece eser kendi alanında büyük bir boşluğu doldurmuş bulunmaktadır.

Yazan ve yayımlayan : Dr. Bakt. Necmettin ALKİŞ

110 sayfa, 8 resim, 20 tablo, 1973, fiyatı : 30 TL., TAŞ Matbaası, İstanbul.

### 3 — BULAŞICI BARSAK BAKTERİLERİNE BAĞLI ENFEKSİYONLAR VE MÜCADELE TEDBİRLERİ

Eserde barsak enfeksiyonlarına neden olan etkenler ayrıntılı olarak incelenmekte, enfeksiyon zincirinin kırılması için alınması gerekli sanitasyon tedbirleri üzerinde durulmaktadır. Eser, bu alanda savaşa gönül vermiş kimselerin hiç tereddütsüz yararlanabilecekleri niteliktedir.

Yazarlar : Dr. Bakt. Necmettin ALKIŞ ve Dr. Ertuğrul AKER

Yayımlayan : S.S.Y. Bakanlığı Sağlık İşleri Genel Müdürlüğü,  
yayın No: 427, 79 sayfa, şekil 3, fotoğraf 7, 1973, ŞAFAK  
Matbaası, Ankara.

### 4 — AŞI VE SERUM UYGULAMA REHBERİ

Hekimlere ve sağlık personeline yararlı olacak bir rehber niteliğindedir.

Yayımlayan : S.S.Y. Bakanlığı, Sağlık İşleri Genel Müdürlüğü,

Yayın No: 426, 104 sayfa, 5 tablo, 5 resim, 1973, Fiyatı: 7 TL.  
ŞAFAK Matbaası, Ankara.

D e r g i

**TURK HJYEN ve TECRUBİ BİYOLOJİ DERGİSİ**

Vol : 33

1973

**Yazar İndeksi****(AUTHOR INDEX)**

Arı, A.,	179
Akşehirli, M.,	139
Akyay, N.,	129
Altınbaş, K.,	17, 20
Baysal, F.,	154, 157
Çınar, V.,	118, 127
Dirimci, O. T.,	118, 127
Doğuer, M.,	103, 115
Ekmen, H.,	17, 20
İnal, T.,	27
Kaynar, V.,	5, 13
Mercangöz, F.,	21, 25
Oaur, E.,	163, 175
Özkaraoğlu, S.,	139
Özliarda, E.,	70
Örsan, K.,	21, 25
Sezen, N.,	5, 13
Thofern, E.,	87, 96
Tolon, M.,	87, 96
Vardar, T.,	5, 13
Vural, H.,	44, 57
Yalçındağ, O. N.,	61, 163, 175

**TÜRK HİJYEN ve TECRÜBİ BİYOLOJİ DERGİSİ**

Vol : 33

**Konu İndeksi****(SUBJECT INDEX)**

Ankara'daki Köpeklerde Leptospirosis İnsidansı The Incidence of Leptospirosis of the Dogs in Ankara	5 - 16
Bir Köpekte Toxoplasma Gondii İzolasyonu Isolation of Toxoplasma Gondii from a Dog	17 - 20
Kolera Vibriyası İzolasyonunda Yeni medyaları üzerinde çalışmalar New Media for the Isolation of Vibrio Cholerae	21 - 26
Kontamine deniz suyu ve ürünlerinde Clostridium perfringens'in mevcudiyeti üzerine araştırmalar	27 - 43
Kobay kardiyovasküler sistemi üzerine Serotoninin etkileri The effects of Serotonin on the Cardiovascular system of Guinea - Pig	44 - 60
Tetrasiklin grubu antibiyotiklerde zararlı bezunna türleri	61 - 69
Solunum sistemi Virus hastalıklarında laboratuvar tanı metodları	70 - 80
Aral Gürsefil kaybetlik	85 - 86
Hava kirlenmesi ve bunun sağlık yönünden önemi Die Luftverunreinigung und ihre Gesundheitliche Bedeutung	87 - 102
Toxoplasmosis bakımından sıgır serumlarının komplemant Fixasyon testiyle araştırılması Studies on the bovine sera by Micro-Complement Fixation tests for Toxoplasmosis	103 - 117
Kolera aşılanmasında Vibriocid antikor titrelerinin araştırılması La détermination des titres des anticorps Vibriocides pendant la vaccination anti - cholérique	118 - 128
Türkiye'de ilk kolera yayınıları	129 - 138
Karasalğır hastalıkları ve soruiklarda Thymus kulanıklık testi sonuçlarının karşılaştırılması üzerine bir çalışma	139 - 153
Kobay safra kesesinin farmakolojik incelemeleri için in vitro bir metod An in vitro method for the pharmacological studies of the gall bladder of guinea pig	154 - 162
Tetrasiklin grubu antibiyotiklerin aynıci tablileri Differentiation of Tetracycline group of antibiotics	163 - 174
Aşılarda saha uygulamalarının gereği ve önemiyile ilgili sörpostamun düşünürdükleri	179 - 184
Dergiye gönderilen yayımlar	189 - 190