

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

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

Cilt : 39 — Sayı : 2 — 3
(1 9 8 2)

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

□

REVUE TURQUE D'HYGIENE ET DE BIOLOGIE EXPERIMENTALE

□

TÜRKISCHE ZEITSCHRIFT FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE
BIOLOGIE

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

Vol : 39 — No. : 2 — 3

NURİŞ Basım ve Ciltleri 1982 — ANKARA

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi

Sorumlu Yayın Yönetmeni : Prof. Dr. Sedat ARITÜRK

Yayın Kurulu
(Editorial Board)

Ecz. Mesut ADALILAR

Bes. Kim. Uz. Mehmet BOZKURT

Doç. Orhan N. YALÇINDAĞ

ISSUED BY

PUBLIÉ PAR

HERAUSGEGEBEN VOM

RƏFİK SAYDAM HIFZISSİHHA ENSTİTÜSÜ (ANKARA)

Senede üç defa çıkar

The Bulletin is issued three times a year,

Revue paraissent trois fois par an.

Die Zeitschrift erscheint dreimal Jearlich

SAYIN YAZARLARA : YAYIN KURALLARI

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

Klinik araştırma ve gözlemler derginin çerçevesi dışındadır.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Metinde konusundan söz edilmeyen yazarlar kaynak bölümüne konulmaz.

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

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

Yayım komisyonu şekle ait gerekli değişiklikler yapmaya yetkilidir.

Yazıların fikir ve kapsam sorumluluğu yazara aittir.

YAYIN KOMİSYONU

I Ç İ N D E K İ L E R

	<i>Sayfa</i>
1. Serpil ŞENELT Ayçiçek Yağına Katılan Soya Yağının Saptanmasında Yağ Asitlerinin Gaz Kromatografisi ile Ayrılması Yöntemi	7
2. Erdoğan BEKMAN, Özden AKÇA. Boğaz Kültürlerinin Değerlendirme ve Rapor Edilme Yöntemleri Üze- rinde Bir Çalışma	16
3. Azmi ARI Viral Hepatitler	28
4. Lügen CENGİZ, A. Tefvik CENGİZ Gebelerin İdrar Yolu İnfeksiyonları	40
5. Uğur GÖNÜL Yeni Sağlık Ocağı Bölgesinde Görülen Leptospirozis Olgularıyla İlgili Epidemiyolojik Araştırma	49
6. Orhan N. YALÇINDAĞ Adamantan Türevlerinin Mikrokristaloskopik Reaksiyonları	61
7. Orhan N. YALÇINDAĞ Türk Kodeksi İçin p-Hidroksi Benzoic Asidi Metil ve propil Esterleri Metin Teklifi	71

C O N T E N T S

	<i>Page</i>
1. Serpil ŞENELT. Detection of Soybean Oil by Gas Chromatographic Determination of Fatty Acid Methyl Esters.	7
2. Erdoğan BEKMAN, Özden AKÇA. A Study About The Evaluation and Reporting Methods of Throat Cultures.	16
3. Azmi ARI Viral Hepatitis.	28
4. Lügen CENGİZ, A. Tevrik CENGİZ Urinary Infection in Pregnant Women.	40
5. Uğur GÖNÜL. Epidemiologic Investigation On Leptospirosis in Two Villages of Yenice Health Center.	49
6. Orhan N. YALÇINDAĞ. Microchemisch Reaktionen eines Adamantan-Derivates IV. Mitteilung: Tromantadin.	68
7. Orhan N. YALÇINDAĞ Proposition d'une Note Pour La Nouvelle Pharmacopée Turque Pour Les Préservatifs du Type des Esters de L'Acide p. Hydroxybenzoïque.	71

AYÇİÇEK YAĞINA KATILAN SOYA YAĞININ SAPTANMASINDA YAĞ ASİTLERİNİN GAZ KROMATOĞRAFİSİ İLE AYRILMASI YÖNTEMİ

Kimya Yük. Müh. Serpil ŞENELT

Refik Saydam Merkez Hıfızasıhha
Müessesesi

ÖZET

Ayçiçek yağı ile soya yağı klasik analiz metodları ile birbirinden ayırmak mümkün olmamaktadır. Ancak bu yağların yapılarındaki yağ asitlerinin miktarları farklı olup, bu farklılık özellikle linolenik asitde belirgindir. Bu çalışmada yağ örneklerinin yağ asidi bileşimleri gaz kromatografisi ile tayin edilmiştir. H_2SO_4 / Metil alkol metodu ile metil esterlerine dönüştürülen yağ asitleri 4mm çap, 1,8m uzunlukta ve % 15 DEGS on Chromosorb W AW DMCS, 60/80 mesh ile doldurulmuş cam kolona enjekte edilmiş, 180°C sıcaklıkta ve 50—55 ml/dk azot akış hızında kolonda ayrılmıştır. Elde edilen piklerin tanınmasında standard yağ asitleri kullanılmış, hesaplamalar ise üçgen alanı metodu ile yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda ayçiçek yağına katılan % 10 ve daha fazla miktarlardaki soya yağının tesbit edilebileceği görülmüştür.

GİRİŞ :

Ayçiçek yağı günümüzde Türkiye'de yağ tüketiminde başta gelen yağlardandır. Dünya yağ üretiminin % 18,5 ini teşkil eden soya yağı ise halen ülkemizde yaygınlaşmamıştır, yalnız Karadeniz bölgesinde az miktarda üretilmektedir ki bu miktar Ordu ilinde kurulmuş olan 10.000 ton kapasiteli tek soya yağı fabrikasının kapasitesini dahi karşılamaya yeterli değildir (1). Ancak bunun yanısıra bitkisel yağ açığını kapamak amacı ile bir miktar soya da dış ülkelerden ithal edilmektedir .

Ayçiçek yağı ile soya yağının kırılma indisi, iyot indisi gibi değerleri birbirinden pek farklı değildir Ayrıca bu yağları belirleyen spesi-

fik tanınma deneyleri de yeterli olmadığından bu iki yağın tanınması ve karışımlarının tesbit edilmesi için başka bir yöntem gereklidir. Bu amaçla çalışmada yağların yağ asitleri bileşimlerinin tayini için gaz kromatografik analiz yöntemi uygulanmıştır.

MATERYEL VE METOD

1. Materyel :

Bu çalışmada standard olarak saflığı belirlenmiş natürel ayçiçek yağı natürel soya yağı, rafine ayçiçek yağı, rafine soya yağı ile %1, %5, %10, %20 oranında natürel soya yağı katılmış natürel ayçiçek yağları ile yine aynı oranlarda rafine soya yağı katılmış rafine ayçiçek yağları kullanılmıştır. Bunun yanında laboratuvara kontrol için gönderilen rafine ayçiçek yağı örnekleri de aynı yöntemle analiz edilmiştir.

2. Metod :

Çalışmada kullanılan yağların yağ asitleri metil esterlerine dönüştürülerek gaz kromatografi kolonuna enjekte edilmiş, ayrılan yağ asitlerinin cins ve miktarları tayin edilmiştir (2).

2.1. Esterleştirme Yöntemi :

Analize alınan yağ örnekleri ve yağ karışımları H_2SO_4 / Metil alkol metodu ile esterleştirilmişlerdir. Örnekler benzen ve % 4 sülfürik asit-metil alkol karışımı ile geri soğutucu altında bir saat kaynatılmış, bu sürenin sonunda meydana gelen esterler petrol eterine alınarak distile su ile yıkanmış, susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur. Elde edilen ester petrol eteri karışımları azot akımı altında deriştirildikten sonra gaz kromatografi kolonuna enjekte edilmişlerdir.

2.2. Gaz Kromatografisi Analiz Şartları :

Detektör : Alev İyonizasyon Detektörü

Kolon : 4 mm iç çap, 1, 8m uzunlukta, cam

Dođlu maddesi : % 15 DEGS on Chromosorb W AW DMCS,
60-80 mesh

Analiz sıcaklıkları :

Detektör : 220°C

Enjeksiyon bölümü : 220°C

Kolon : 180°C

Taşıyıcı gaz : Azot

Akış hızı : 50 — 55 ml/dk

2.3. Piklerin Tanınma ve Hesaplanması :

Kromatogramlardaki piklerin tanınması için standard yağ asidi metil esterleri kullanılmıştır. miktar tayini için ise pik alanları üçgen alanı yöntemi ile hesaplanarak içnormalizasyon yöntemine göre herbir pik alanının pik alanları toplamına oranından o pikin temsil ettiği yağ asidinin karışımdaki yüzde miktarı ağırlık cinsinden bulunmuştur.

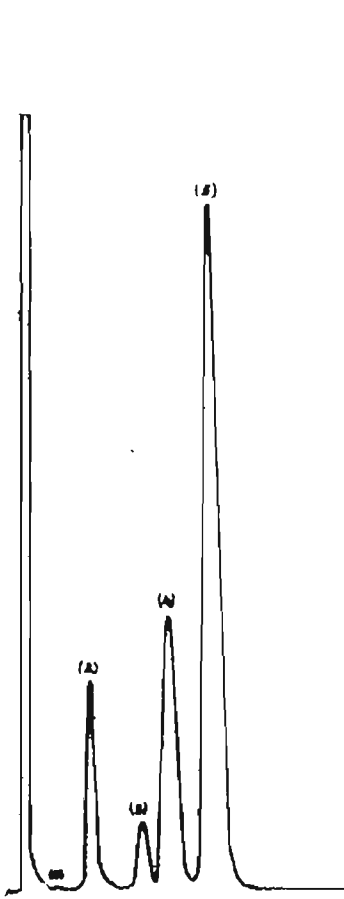
2.4. Analiz Sonuçları :

Ayçiçek yağı ile soya yağının literatürde verilen kırılma indisi, iyot indisi değerleri ile yağ asidi bileşimleri (Tablo—1) de verilmiştir. Bu çalışmada standard olarak kullanılan natürel soya yağı, natürel ayçiçek yağı ve % 1, % 5, % 10, % 20 oranında natürel soya yağı içeren natürel ayçiçek yağlarının deneylerle tayin edilen kırılma indisi, iyot indisi değerleri ve yağ asidi bileşimleri (Tablo—2) de, rafine soya yağı, rafine ayçiçek yağı ve aynı oranlarda rafine soya yağı içeren rafine ayçiçek yağlarının analiz sonuçları (Tablo—3) de verilmiştir. (Tablo—4) de ise laboratuvara soya yağı araştırılması için gönderilen rafine ayçiçek yağlarının analiz sonuçları verilmiştir.

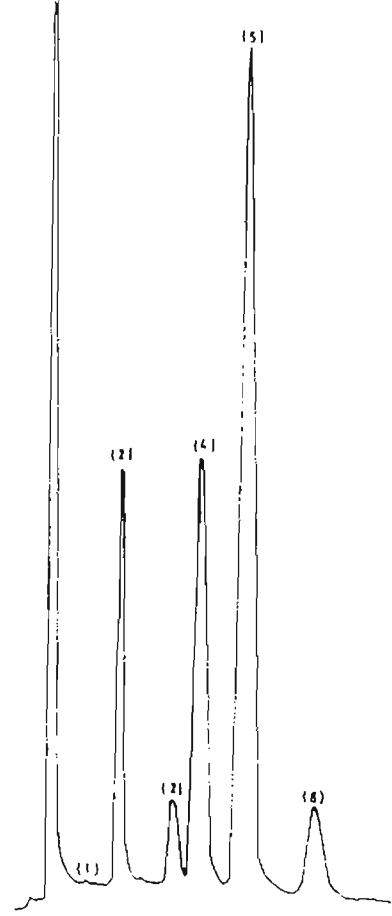
SONUÇ VE TARTIŞMA

Ayçiçek yağı ile soya yağının kırılma indisi ve iyot indisi değerleri birbirinden pek farklı değildir. Buna karşılık bu yağların yapılarındaki yağ asitleri cins ve miktar olarak farklılık göstermektedir.

İ: blo—1 incelendiğinde bu farklılığın başlıca linolenik asit (C18:3) miktarlarında olduğu görülmektedir. Ayçiçek yağındaki linolenik asit miktarının en fazla % 0.7 olmasına karşılık soya yağında bu yağ asidinin miktarı % 4 ile % 10 arasında değişmektedir. Saf bir ayçiçek yağı örneğinin gaz kromatografisi ile elde edilen kromatogramı (Şekil—1) de verilmiştir. Saf soya yağına ait kromatogram ise (Şekil—2) de görülmektedir. Bu çalışmada standard olarak kullanılan ayçiçek yağı, soya yağı ve karışımlarının (Tablo—2) ve (Tablo—3) de verilen



ŞEKİL—1 : Saf ayçiçek yağı gaz kromatogramı; (1) Miristik asit, (2) Palmitik asit, (3) Stearik asit, (4) Oleik asit, (5) Linoleik asit



ŞEKİL — 2 : Saf soya yağı gaz kromatogramı; (1) Miristik asit, (2) Palmitik asit, (3) Stearik asit, (4) Oleik asit, (5) Linoleik asit, (6) Linolenik asit

analiz sonuçları incelendiğinde saf ayçiçek yağı ve saf soya yağı örneklerinde dahî indis değerlerinin birbirine çok yakın olduğu, bu nedenle sadece bu değerlere bakılarak yağların saf veya karışık olduklarının tesbit edilemeyeceği görülmektedir. Saf ayçiçek yağları ile saf soya yağlarının çalışmada tesbit edilen yağ asitleri ise farklı olup en belirgin farklılık her iki yağ türünün içerdiği linolenik asit miktarlarındadır. Analize alınan soya yağı örneklerinde linolenik asit % 6,4 ile % 7,0 arasında bulunmuştur, saf ayçiçek yağlarında ise linolenik asidin bulunmadığı gözlenmiştir.

TABLO — 1 : Ayçiçek yağı ile Soya Yağının Kırılma İndisi, İyot İndisi Değerleri ile Yağ Asitli Bileşimleri (3), (4), (5) :

	Ayçiçek Yağı	Soya Yağı
Kırılma İndisi (40°C)	1,467—1,469	1.466—1,470
İyot İndisi	110—143	120—143
Yağ Asitleri (% Ağırlık) :		
C 14:0 Miristik asit	< 0,5	< 0,5
C 16:0 Palmitik asit	3,0—10,0	7,0—12,0
C 16:1 Palmitoleik asit	< 1,0	< 0,5
C 18:0 Stearik asit	1,0—10,0	2,0—5,5
C 18:1 Oleik asit	14,0—65,0	19,0—30,0
C 18:2 Linoleik asit	20,0—75,0	48,0—58,0
C 18:3 Linolenik asit	< 0,7	4,0—10,0
C 20:0 Araştdik asit	< 1,0	< 1,0
C 20:1 Eikosenoik asit	< 0,5	< 1,0
C 22:0 Behenik asit	< 1,0	< 0,5
C 22:1 Erusik asit	< 0,5	—
C 24:0 Lignoserik asit	< 0,5	—

Soya yağı — ayçiçek yağı karışımlarında bulunan linolenik asit miktarları ilave edilen soya yağının miktarı arttıkça yükselmektedir. Çrneğin % 10 luk bir yağ karışımında bulunan miktar % 0,8 ile % 1,1 arasında iken, % 20'lik yağ karışımında % 1,7 ye kadar yükselmektedir. Ayçiçek yağında bulunan linolenik asit miktarı en fazla % 0,7 olduğuna göre, bir yağ nümunesinde % 0,7'nin üzerinde linolenik

asit çaptırması halinde bu örnekte soya yağı bulunduğu söylenebilir, ancak sonucun sterol, ya da trigliserid analizi gibi diğer bir metodla doğrulanması uygundur.

TABLO 2 : Natürel Soya Yağı, Natürel Ayçiçek Yağı ve Karışımlarının Analiz Sonuçları :

	Soya y.	Ayçi- çek y.	% 1 S/A	%5 S/A	%10 S/A	%20 S/A
Kırılma İndisi (40°C)	1,4675	1,4685	1,4683	1,4683	1,4680	1,4680
lyot İndisi	124,25	121,38	122,36	122,48	123,21	123,22

Yağ Asitleri (% Ağ.) :

C 14:0 Miristik A.	eser	eser	eser	eser	eser	eser
C 16:0 Palmitik A.	13,5	9,8	10,2	10,0	10,0	9,9
C 18:0 Stearik	3,3	3,5	3,4	3,1	3,5	3,5
C 18:1 Oleik A.	23,0	24,3	24,3	24,0	24,4	24,6
C 18:2 Linoleik A .	53,2	62,4	61,8	62,3	61,3	60,5
C 18:3 Linolenik A.	7,0	—	0,2	0,6	0,8	1,4

TABLO — 3 : Rafine Soya Yağı, Rafine Ayçiçek Yağı ve Karışımlarının Analiz Sonuçları :

	Soya y.	Ayçi- çek y.	%1 S/A	%5 S/A	%10 S/A	%20 S/A
Kırılma İndisi (40°C)	1,4675	1,4670	1,4670	1,4670	1,4671	1,4673
lyot İndisi	126,00	129,94	129,80	128,90	128,65	128,49

Yağ Asitleri (% Ağ.) :

C 14:0 Miristik A.	eser	eser	eser	eser	eser	eser
C 16:0 Palmitik A.	13,9	8,1	7,8	8,9	9,1	9,1
C 18:0 Stearik A.	2,5	3,1	2,9	2,8	3,0	2,7
C 18:1 Oleik A.	20,8	21,5	21,3	20,5	20,2	20,8
C 18:2 Linoleik A.	56,4	67,4	67,3	67,1	66,5	65,8
C 18:3 Linolenik A.	6,4	—	0,7	0,8	1,1	1,7

TABLO 4 : Soya Yağı Araştırılması için Laboratuvarımıza Gönderilen Rafine Ayçiçek Yağı Örneklerinin Analiz Sonuçları

Yağ Asitleri (% Ağırlık)								
Örnek No:	Kırılma indisi (40°C)	İyot indisi	C14:0	C16:0	C18:0	C18:1	C18:2	C18:3
1	1,4669	130,1	0,3	13,5	3,0	19,4	57,1	6,7
2	1,4669	126,3	eser	14,9	3,1	21,0	55,8	5,2
3	1,4666	131,7	—	16,7	3,0	21,9	53,4	4,9
4	1,4669	128,2	0,2	13,6	3,0	22,2	55,1	5,9
5	1,4672	129,2	eser	10,5	3,4	24,6	60,3	1,3
6	1,4669	128,4	0,2	13,8	2,5	20,4	56,9	6,2
7	1,4672	126,1	0,2	13,3	2,6	21,0	57,3	5,8
8	1,4669	122,6	eser	8,5	3,2	24,2	64,1	eser
9	1,4669	121,2	0,3	12,8	3,2	22,4	56,7	4,7
10	1,4669	129,6	eser	9,5	2,5	23,8	63,3	1,0
11	1,4672	108,5	eser	9,9	3,7	23,0	63,4	eser
12	1,4669	124,7	0,3	14,1	2,7	20,5	56,5	6,0
13	1,4666	128,1	eser	7,6	3,5	22,9	66,1	—
14	1,4669	125,3	eser	8,7	3,3	22,8	65,3	—
15	1,4666	125,3	eser	7,3	3,3	20,2	69,3	—
16	1,4666	120,5	eser	8,4	4,2	23,2	64,2	—
17	1,4666	130,4	eser	8,3	2,2	21,4	68,1	—

Rafine ayçiçek yağı adı altında laboratuvarımıza kontrol için gönderilen yağ örneklerinin (Tablo—4) de verilen analiz sonuçları incelendiğinde bu yağların kırılma indisi ve iyot indisi değerlerinin ayçiçek yağına uygun olduğu görülmektedir. Ancak bu yağların yağ asitleri bileşimleri yağların bazılarının karışık olduğunu göstermektedir. Tablodaki değerlere göre ayçiçek yağı örneklerinden 5 tanesinde linolenik asit bulunmamış, 2 tanesinde ise eser miktarda bulunmuştur. Geri kalan örneklerde % 1,0 ile % 6,7 arasında değişen miktarlarda linolenik asit tesbit edilmiştir.

(Tablo—2) ve (Tablo—3) deki analiz sonuçları gözönünde bulundurularak kullanılan bu yöntemle ayçiçek yağına katılan % 10 ve daha fazla miktarlardaki soya yağının saptanabileceği görülmektedir.

DETECTION OF SOYBEAN OIL BY GAS CHROMATOGRAPHIC DETERMINATION OF FATTY ACID METHYL ESTERS

SUMMARY

Chem. Engineer Serpil ŞENELT

The adulteration of sunflowerseed oil with soybean oil cannot be detected by the classical laboratory methods, but the fatty acid composition of these oils differ from each other the major difference being the linolenic acid content of the oils. This can be up to 10 % of the total fatty acids of the soybean oil whereas for the sunflowerseed oil, the amount of this fatty acid is below 0,7 %. For this reason in our study we used the gas chromatographic method for the separation of fatty acids of these oils. We analysed pure sunflowerseed oil, pure soybean oil and reference mixtures of these containing 1 %, 5 %, 10 %, and 20 % of soybean oil. Also 17 other oil samples were analysed by the same method.

The oil samples were esterified by the H_2SO_4 / Methanol procedure, the produced methyl esters were injected to a GLC column 4mm i.d.x1,8m packed with 15 % DEGS on Chromosorb W AW DMCS 60 / 80 mesh, column temperature being 180°C and using nitrogen as carrier gas at 50 - 55 ml/min. The peaks obtained were identified by comparing with known standards and the calculations were made by the triangulation method.

The results showed that adulteration of sunflowerseed oil with more than 10 % of soybean oil can be detected by the fatty acid analysis of the oil by gas chromatographic method.

KAYNAKLAR :

- (1) Erçin, B., Türkiye'de Yağlı Tohumlar ve Bitkisel Yağ Üretimi ve Tüketimi, Türkiye'de Yağlı Tohumlar ve Nebati Yağ Sorunları Semineri Tebliği, Aralık—1978, Adana.

- (2) Şenelt, S., Yağların Tanınmasında Yağ Asitlerinin Gaz Kromatografisi ile Ayrılması Yöntemi, Türk Hij. Tec. Biyol. Derg. 37 (3) 266 (1977)
- (3) Yemeklik Ayçiçeği Yağı, Türk Standartları T.S. 886, birinci baskı, 1 (1970) TSE Ankara
- (4) Yemeklik Soya Yağı, Türk Standartları T.S. 890, ikinci baskı, 1 (1974) TSE Ankara
- (5) Spencer, G.F., Fatty Acid Composition as a Basis For Identification of Commercial Fats and Oils, J. Am. Oil Chem. Soc. 53, 94 (1976)

BOĞAZ KÜLTÜRLERİNİN DEĞERLENDİRME VE RAPOR EDİLME YÖNTEMLERİ ÜZERİNDE BİR ÇALIŞMA

Erdoğan BERKMAN*

Özden AKÇA*

ÖZET

Bu çalışmada Hacettepe Çocuk Hastahanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında 1981 yılında yapılmış olan 15.151 boğaz kültürünün sonuçları bildirilmiş ve bu konuda bir standardizasyona ulaşmak kabil olabilirse değerlendirilmede kullanılan yöntem, bir örnek olarak, bazı detayları ile tartışılmıştır. Sonuç olarak, 10.675 kültür normal boğaz florası (% 70.4), 1840'ı beta hemolytic streptococci (% 12.1), 1601'i koliform bakteriler (% 10.5), 568'i Staphylococcus aureus (% 3.7), 85'i Pseudomonas (% 0.5), 83'ü pneumococci (% 0.5), 43'ünde de to-murcuklanan maya hücreleri (monilia) görüldü şeklinde rapor verilmiştir.

GİRİŞ

Bu konuyu bir makalede tartışmak istemimizin sebebi ilimizin değişik sağlık kurumlarında boğaz kültürlerinin değerlendirilme kri-terlerinin ve rapor edilme yöntemlerinin birbirlerinden çok farklı ol-masıdır. İnsanlarda boğaz çevresindeki yapılar, doğumu hemen taki-ben kazanılmış içinde yaşanan ortamdan kaynaklanan mikroorga-nizmalardan oluşmuş bir bakteri florasına sahiptir. Bu bakteri toplu-nun bir ölçüde, bazı patojen mikroorganizmaların kolonizasyonlarına mani olarak kişiyi enfeksiyonlara karşı koruyucu bir görev dahı ya-pabilir. Bu konuda patojen neisseria serotiplerinin yerleşmelerini önlemede onlara yakın, fakat muhtemelen non-patojen Neisseria lactamica kolonizasyonunun etkinliği hakkında yapılmış çalışmalar kaydedilecektir (1, 2, 3, 4). Mesela bunlardan Gold, yerleşim bölge-sindeki bakteriyel interferensden bahsetmektedir. Bu ve benzeri

* Doç. Dr. Çocuk Sağlığı Enstitüsü Mikrobiyoloji Öğretim Üyesi
x Teknisyen, Çocuk Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

çalışmalar boğazın bakteri florasının tahrip edilmemesine dikkat edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadırlar.

Halbuki bilindiği gibi tedavi için kullanılacak olan her antibakteriyel madde iki ağız kesen bir silah olarak, hem ortadan kaldırılmak istenen patojen mikroorganizmayı; hem de normal florayı etkisi altına alacaktır. Boğazın veya insan vücudunun dış dünya ile direkt ilişkili her hangi bir bölgesinin antibiyotiklerle sterilize edilmesi söz konusu olmayacağına göre endojen veya eksojen kaynaklı ve kullanılan ilaça dirençli mikroorganizmalar yaşamlarına devam edecekler, önceden kendilerini baskılıyarak bir ölçüde dominans kazanmalarını önleyen normal flora bakterileri de ortadan kalkmış olacağı için çoğalacaklar ve bir çok halde de saf kültür halinde üreyeceklerdir. Bu şekilde oluşan bakteri toplumu gelip geçici flora (transient flora) denilmektedir. İşte bu, uygun olmayan zamanda alınmış olan kültürlerin değerlendirilmesinde kavram kargaşasına sebep olmaktadır. Bizim serimizde de % 10.5 olarak saptamış olduğumuz koliform bakteriler buna iyi bir misal oluşturmaktadırlar.

Gereç ve Yöntem

Ucu pamuklu tahta çubuklar (eküviyon) yardımıyla hastanın boğazından alınmış olan materyel hekimce özel bir istemde bulunulmamışsa (Mesela difteri için Loeffler, boğmaca için Bordet-Gengou, Neisseria meningitidis için Thayer—Martin besiyerleri gibi) % 5 defibrine koyun kanı ile hazırlanmış agar plağına ekilirler. Bu işlem sırasında bakterilerin agarın derinliklerinde de üremelerini sağlayıcı bir usul uygulanır. Bilindiği gibi beta hemolitik streptokokların oluşturdukları iki hemolizinden streptolysin O, oksijene duyarlı olduğu için anaerop olmayan ortamda üreyen kültürlerde yüzeydeki kolonilerce üretilse dahi inaktive olur. Eğer mikroorganizma oksijene dirençli streptolysin S'de yapıyorsa beta hemoliz olgusu saptanabilir. Burada nadir de olsa yalnızca streptolysin O yapan suşların gözden kaçmaları bahis konusudur. Bunu önleyebilmek için değişik yöntemler tarif edilmiştir. (5). Biz bunu basit bir uygulamayla sağlamaktayız.

Ekim tamamlandıktan sonra kullanılmış olan öze ya ilk ekimin yapıldığı alandan başlamak üzere sertçe sürülerek agarın yarılması sağlanır veya öze boş bir alanda 4—5 defa cama kadar inilmek suretiyle agara daldırılarak bazı bakterilerin yüzeyin altında üremeleri sağlanır. 18—24 saat enkübasyondan sonra plaklar gözle okunur. Tanımlamada zorluk meydana gelirse Gram boyacı vs. tamamlayıcı yöntemlere baş vurulur. Gözle okumada beta hemolitik streptokok kolonileri oturdukları yerin hemen altındaki ve çevresindeki eritrositlerin tamamıyla eriyerek agarın cam gibi bir görünüm kazanmasıyla tanımlanırlar. Bazı alfa hemolitik streptokok kolonileri karışıklığa sebep olabilir. Ancak bunlarda koloninin altındaki ve hemen çevresindeki agarın içerisindeki eritrositler parçalanmakla beraber yok olmamışlardır ve renk de yeşil esmerdir. Bu bölge, bazen oldukça da geniş olabilen bir, beta hemoliz alanı ile çevrili olabilir. Dikkat edilmezse bu beta hemoliz zannedilebilir. Koloni öze ile silinecek olursa yerinde kalan alan beta hemolizde lekesizdir. Beta hemolizi beyaz buzlu cam veya pencere camı tabirleriyle tarif ediyoruz. İşte plaklarda yüzeyde üremiş kolonilerin bir kısmında hemoliz beyaz buzlu cam bir bölümünde ise pencere camı gibidir. Ancak derinde üreyen kolonilerin çevresinde daima daha geniş pencere camı görünümü meydana gelmektedir. Hemoliz alanının yukarıda tarif edilmiş özelliklerine ve koloninin yapısına bakılarak yapılan tanımlama ile bulgular beta hemolitik streptokok diye rapor edilir. Enfekte bir boğazda bulunabilecek diğer mikroorganizmalar *Corynebacterium diphtheriae*, *Bordetella pertussis*, *Meningococcus* ve sırasıyla, çoğunlukta olup olmadıkları göz önünde tutulmak üzere, *Staphylococcus aureus*, koliform bacilli, pneumococci, *Haemophilus influenzae*, *Candida albicans* ve diğerleridir.

Bunlardan *C. diphtheriae*, *B. pertussis* ve *Meningococcus* üretilip tanımlanabilmeleri için özel besiyerlerine ihtiyaç gösterirler. Diğerleri ise kanlı besiyeri üzerindeki kolonilerin özelliklerine ve tamamlayıcı bazı kriterlerine bakılarak tanımlanırlar. *S. aureus* için rutin olarak koagulaz, koliformlar için gerekirse biyoşimik tetkik, pneu-

mococci için optokin duyarlılığı, H. influenzae için ise Staphylococcus çizgisi yakınında satellit üreme. BX, BV ve BXV diskleriyle biyoşimik ve aglutinan serumlar yardımıyla da serolojik tanımlama yöntemleri uygulanır. Monilia gram boyasındaki tipik morfolojisi ve besiyerindeki maya kokusu ile tanımlanır «tomurcuklanan maya hücreleri görüldü (monilia?)» şeklinde rapor edilir. (Bu tetkikler için 5 no lu kaynağa bakılması)

Kanımızca rapor yazılırken kullanılan ifadeler de laboratuvar ile klinik arasındaki bilgi iletişimini en iyi şekilde sağlayıcı olmalıdır. Rapor gerekeni en kısa ve en doğru şekilde ifade etmelidir. Belirli klişeler kullanılmalı böylece aynı hastanın veya değişik hastaların raporları yan yana getirildiğinde karşılaştırılabilir sonuçlar dizisi oluşturmalıdır. Bunu sağlayabilmek için biz raporlarımızda şu kurallara uymaktayız.

1. Normal bir boğazda bulunabilecek olan mikroorganizmalar üremişse ki, bunlar sırasıyla: alpha hemolytic streptococci, Neisseria türleri, koagülaz olumsuz staphylococci, H. haemolyticus ve H. influenzae, Pneumococci, nonhemolytic streptococci, diphtheroid bakteriler, koliform bakteriler, mayalar ve A grubundan olmayan beta hemolytic streptococci. vs. rapor **Normal Boğaz Florası (NBF)** diye verilir.

2. Patojen bir bakteri saptanmışsa bir plakta üremiş olan koloni sayısı tahmin edilir Bu 5 e kadarsa **az miktar**, sayılabilecek kadarsa (30—40 koloni) **orta miktar**, sayılamıyacak kadar çoksa **çok miktar** diye bildirilir. Önce bulunan bakterinin adı yazılır sonra tahmin edilen miktarı belirtilir ve en sonunda da normal boğaz florası kaydedilir.

Beta hemolytic streptococci (orta miktar) ve NBF. gibi

3. Saptanan patojen beta hemolytic streptococci ise **tek bir koloni** de olsa bildirilir. Diğerleri yani hem enfekte hemde normal boğazda bulunabilenler az miktarda iseler (5 koloniden az) belirtilmez.

ler. Orta veya çok sayıda buldukları zaman bildirilirler. Ayrıca kendilerine bağlı olan NBF'nin durumu da bildirilir. Bir misalle göstermek icap ederse:

Kaliformlar (orta miktar) NBF

Koliformlar (orta miktar) NBF azalmış

Koliformlar (orta miktar) NBF kaybolmuş

Koliformlar (çok miktar) NBF

Koliformlar (çok miktar) NBF azalmış

Koliformlar (çok miktar) NBF kaybolmuş

Laboratuvarımızda antibiyotik duyarlılık deneyleri Bauer-Kirby (6) yöntemi ile yapılmaktadır. Agar olarak da bakterinin cinsine göre Mueller Hinton besiyeri ya doğrudan veya % 5 defibrine koyun kanı ile zenginleştirildikten sonra yahutta çikolata agarı haline getirildikten sonra kullanılır. İnokulumun hazırlanmasında trypticase soy broth besiyeri kullanılır. Dirençliliği saptanacak olan bakterinin 4—5 kolonisi bu besiyerine ekildikten sonra 36°C'da baryum sulfat standardının bulanıklığına ulaşınca kadar inkübe edilir (0.5 ml 1.175 % w/v BaCl₂.2H₂O + 99.5 ml 1% w/v H₂SO₄). Gerekirse sulandırılarak yoğunluk ayarlanır ve sonra içerisine batırılan bir eküvyonla alınan numune agar plağının yüzeyine her tarafa döndürülerek sürülmek suretiyle yayılır. 5—10 dakika kurumaya terkedilen plak üzerine antibiyotik diskleri dizilir ve ertesi sabah okunurlar. Eğer deneye alınmış bakterinin beta hemolytic streptococci için grubu ve pnömokokun tanımlanabilmesi için optokin duyarlılığı araştırılacaksa deneye sırasıyla Bacitracin ve Optochin diskleri ilave edilir.

BULGULAR

Laboratuvarımızda 1981 yılı içerisinde 15.151 boğaz kültürü yapılmıştır. Bunların sonuçları bir tabloda gösterilecek olursa:

TABLO : I

Rapor'da Bildiriliş Şekillerine Göre Boğaz Kültürü Sonuçları

			<u>Adet</u>	<u>%</u>
1) NBF			10.675	70.45
2) Beta hemolytic streptococci	Çok	939	1.840	12.14
	Orta	634		
	Az	267		
3) Koliformlar	Çok	1.157	1.601	10.56
	Orta	401		
	Az	59		
4) Staphylococcus aureus	Çok	205	568	3.74
	Orta	335		
	Az	25		
5) Pseudomonas	Çok	69	85	0.56
	Orta	15		
	Az	1		
6) Pneumococci	Çok	41	83	0.54
	Orta	40		
	Az	2		
7) Temurcuklanan maya hücreleri (monilla?)			43	0.28
8) Kültürde üreme görülmedi			256	1.68

Tabloyu daha karışık hale getirmemek için NBF ile ilişkiler belirtilmemiştir (NBF, NBF azalmış, NBF kaybolmuş gibi). Beta hemolytic streptococci dışındaki bakteriler normal düzeyde bir NBF

üremesi ile beraber az miktarda (mesela 4 koloni Staphylococcus aureus) bulunmuşlarsa hiç belirtilmemişler, NBF diye rapor edilmişlerdir. Yukarıdaki listeye geçmiş olanlar ise koloni sayıları 5 den az olmalarına karşılık beraberlerinde NBF hiç ürememiş olanlardır.

Tartışma ve Sonuç

Bu konuda daha önce de bir çalışmamız yayınlanmıştı (7). Orada farklı koşullarda çalışmış olan üç hastanenin boğaz kültür sonuçları, karşılaştırılmış ve bazı sonuçlar çıkartılmıştı. 1 no lu hastaneye gelen hastalar kesinlikle hiçbir antibiyotik kullanmadan hekimlin önüne geliyorlar ve muayeneleri yapılıyordu. Beta hemolytic streptococci enfeksiyonu klinik ön tanısı konulan vakalarda boğaz kültürleri alınıyor ve kendilerine 3 günlük penicillin veriliyordu. Sürenin sonunda hastahaneye geldiklerinde kültürün sonucunu hazır buluyorlar ve bakteri bulunmuşsa tedavileri 10 güne tamamlanıyor bulunmamışsa kesiliyordu. İşte bu koşullarda çalışılan hastanede 10 yıllık bir dönem (1963—1972) sonucunda yapılmış 39.101 boğaz kültüründe % 17.1 beta hemolytic streptococci ve % 0.03 koliform bakteri üremesi saptanmıştır. Halbuki bizim bu makalemizde sunduğumuz sonuçlara göre beta hemolytic streptococci % 12.1, koliform bakterilerse % 10.5 oranlarında bulundular. Kanımızca bu bulgu streptokoksik boğaz enfeksiyonlarının doğru prevalansını göstermektedir. Çünkü, bir başka çalışmada da (8) Ankarada Ocak-Şubat aylarında yapılmış olan bir okul taramasında yaşları 7—12 arasında olan 1000 okul çocuğunun boğaz kültürlerinde % 12.3 oranında beta hemolytic streptococci saptanmış bulunuyoruz. Okula devam etmekte ve görünüşte sağlıklı çocuklarla hastahaneye başvurmuşları arasında hemen hiç fark yok gibidir. İki çalışmanın bu şekilde karşılaştırılmaması gerektiğini bilmekle beraber gene de kanımız, hastaneye muayeneye gelecek kadar hasta olan çocuklardaki tablonun bir takım ön uygulamalarla çok değişikliğe uğratılmış olduğu yolundadır.

İşte laboratuvarcının doğru sonucu bulmakta çektiği zorluk ka-
nımızca bu sebeplerden kaynaklanmaktadır. Kontrolsüz antibiyotik
kullanımı sonucunda değişmiş bir mikrop toplumunu değerlendirmek
kolay olmamaktadır. Seçile baskılara geride kalanlar hem alışılma-
mış hem de çoklu dirençli olabilirler. Bu durumda saptanacak an-
tibiyotik de, maskelenmiş durumdaki esas etkene tesiri yönünden
çok uygun olmayabilir. Bir misalle açıklamak gerekirse: Birincisi be-
ta hemolytic streptococci, ikincisi virüs sebepli iki farinjit olgusu-
nun boğaz kültürleri yapılmakızın antibiyotik tedavisine konuldu-
klarını düşünelim. Birinci halde uygulanan antibakteriyel ilaç uygun
gelmiş olabilir. O zaman hasta iyileşecek ve mesele de kalmıya-
caktır. Tek eksik bırakılabilecek hastalık klinik olarak iyileştikten
sonra tedavinin kesilmesi ve mikrobun boğazdan tamamen temizlene-
bilmesi için gerekli olan sürenin tamamlanmamış olması olabilir. İkinci
halde de ise uygun ilaç seçilmediştir, ki şu süre hem uygulayıcılarda
hemde hastalarda penicillin'e karşı yaratılmış çekingenlik dolayısıyla,
bu kuvvetli bir olasılıktır, hasta iyileşemeyecektir. Boğaz kültürü
yapılması düşünülecek, ancak onda da daha evvelki antibakteriyel
uygulama sebebiyle örtücü durumda geçici flora saptanacak ve anti-
biyogram da onlara karşı düzenlenecek olursa yukarıda değinmiş ol-
duğumuz durum meydana gelecektir. Mesela dirençsiz suşları için
koliform bakterilere karşı gentamicin çok uygun bir ilaç olmakla bera-
ber streptococci ve pneumococci tedavisinde kullanılması tavsiye
edilmez. Bu şekilde yanlış seçilmiş birinci ilaç ikinci bir uygunsuzu
ile değiştirilmiş olacaktır. Virüs sebepli olarak tanımladığımız ikinci
vak'anın kültür sonucunun yorumlanmasında da benzer hatalara düş-
ülecek olursa, zaten antibiyotiklerle tedavi edilmesi olası olmıyan
esas etken değil bir ölçüde bizim yanlış uygulamalarımızla o bölgeye
kolonize ettiğimiz bakteriler (geçici flora) sağıtılmaya uğrılacaktır.
Gittikçe yaygınlaşan antibiyotiklere karşı çoklu dirençli suşlar
dolayısıyla de etkili bir ilaç bulmada zorluklarla karşılaşılacak bulu-
nan da belki hasta bakımından kullanımındaki sakıncalara bakılmaksızın
uygulanacaktır. Sonunda hasta virüs enfeksiyonu süresini tamamladığından iyileşecek bu da kullanılmakta olan anti mikrobik

tedaviye yorulacaktır. Belki de hasta halâ boğazındaki kızarıklık, yanma hissi gibi duygulardan şikayet edecek, tekrar bir kültür yapılacaktır. Bu defa da bambaşka bir tablo ile karşılaşılacaktır. Bizim burada kanımız şudur ki antibiyotik kullanımına son verilmeyecek olursa yani antibiyotiğin seçici ve baskılayıcı (selection and suppression) etkisine son verilmeyecek olursa normal flora hiç bir zaman geri dönmeyecek hastanın da şikayetleri bitmeyecektir.

Sonuç olarak bu konudaki önerilerimiz aşağıda gösterilmiştir:

1. Normal boğaz florası saptandığı zaman bu ayrı ayrı yazılarak bildirilmemelidir. Meşgul klinisyen bunların içeriğini bilmek ve değerlendirmek mecburiyetinde değildir. Laboratuvarcı bu noktada yetkisini kullanmalı ve bu hastanın boğazında patojen bir etken bulunmamıştır, bulunanlar herhangi hasta olmıyan bir kimsenin boğazında da bulunabilen cinstendirler diyebilmeli ve bunu da «Normal boğaz florası üredi» şeklinde rapor vererek göstermelidir.

2. Normal boğaz florası saptanan vak'alarda kesinlikle antibiyogram yapılmamalıdır. Aksini uygulamak insanları mikroplardan temizlemek gibi bir anlam taşır ki hem imkansızdır hem de başka ve tehlikeli olabilecek bir takım bakterilerin kolonizasyonuna yol açabilir. Bir örnek olarak, bir başka sisteme ait olmakla beraber, çok enteresan bir gözlemi buraya aktaracağız. Bazı araştırmacılar asemptomatik bakteriüri vakalarında bazı hallerde tedaviyi takiben semptomatik bir bakteriüri yerleştiğini bildirmişler ve bunu da daha az invaziv mikroorganizmanın yok olmasıyla yerini daha virulanının almasına bağlamışlardır [9].

3. Beta hemolytic streptococci boğazda, *Corynebacterium diphtheriae* hariç tutulacak olursa kendine özgü bir hastalık tablosu meydana getirebilen yegane mikroorganizmadır. O halde boğaz kültürü yapmanın bir yolu gayesiz; bu bakterinin varlığını saptamak-

tir denilebilir. Şimdiye kadar penicillin'e dirençli suşları tarif edilmiştir. Bu sebeble antibiyogram yapılmadan rapor edilir. Ancak hastada penicillin almasını önleyecek bir allerjik durum mevcutsa ve penicillin tedavisini tamamlayıp şikayetleri geçmeyen hastalarda veya sadece kontrol maksadı ile alınmış kültürlerde varlığı saptanacak olursa o zaman kendine karşı antibiyogram yapılır. Plağa bir de bacitracin dışı ki konularak A grubundan ödenişi konitlanır. Kullanılacak penicillin türü de «benzyl penicillin» olmalıdır.

4. Genellikle yorululamada en fazla güçlük çekilenler hem hasta hemde normal boğazlarda bulunabilen bakterilerdir. Bunlar az miktarlarda saptandıkları zaman raporda belirtilmemektedirler.

Staphylococcus aureus, koliform bakteriler, Pseudomonas ve Pneumococci gibi bakteriler ancak orta veya çok miktarlarda buldukları zaman tarif edilmiş yöntem uyarınca rapor edilirler. Ancak bu hallerde doğru yorumlayabilmek için laboratuvarcının elinde hastanın kliniği ile ilgili bazı bilgilerin bulunması gereklidir. Bu kültürler premature veya yenidoğan servislerinden gönderilmiş veya sepsis yahut bronkopnömoni tanısı, almış hastalardan alınmış iseler kendilerine rutin olarak antibiyogram uygulanır. Ancak belirli bir klinik tabloya bağılı olmaksızın tedavi sonu kontrolleri veya usulen alınmış numunelerde üremişseler antibiyogram yapılmaksızın rapor edilirler.

Konuyu bitirirken son söylemek istediğimizi laboratuvarcının bütün bu değerlendirmeleri yaparken hasta hakkında yeterli bilgi ile donatılmış bir laboratuvar istem kağıdına ne kadar ihtiyaç duyduğudur.

A STUDY ABOUT THE EVALUATION AND REPORTING METHODS OF THROAT CULTURES

Erdogan BERKMEN

Özden AKÇA

SUMMARY

Throat swabs were cultured from 15.151 individuals at Micriobio-

ogy Laboratory of Hacettepe Children Hospital in 1981. Normal throat flora was reported for 10.675 cultures while beta hemolytic streptococci (12.1 %), coliforms (10.5 %), Staphylococcus aureus (3.7 %), pseudomonas (0.5 %) and pneumococci (0.5%) were also reported as predominating microorganisms mostly in addition to normal flora of 4177 individuals.

Low incidence of beta hemolytic streptococci in comparison to high incidence of coliforms were discussed. The importance of early and insufficient antibiotic therapy in these cases were also stressed.

KAYNAKLAR

1. Berger, U., Saeftel, S., Schlez, K. Untersuchungen über die Meningokokkenträgerquote im Hinblick auf Alter Geschlecht. Z. Mikrobiol. Immunol. 155: 192, 1970.
2. Gold, R., Goldschneider, I., Lepew, M. L. et al. Carriage of Neisseria meningitidis and Neisseria lactamica in infants and children. J. Infect. Dis. 137: 112, 1978.
3. Goldschneider, I., Gotschlich, E.C., Artenstein, M.S. Human immunity to Meningococcus. I. The role of humoral antibodies. J. exp. med. 129: 1327, 1969.
4. Holten, E., Bradlit, D., Bovre, K. Carriage of Neisserie meningitidis in a semi-isolated arctic community. Scand. J. Infect Dis. 10: 36, 1978.
5. W. Robert Bailey and Elwyn G. Scott. Diagnostic Microbiology. The C. V. Mosby Company Saint Louis 1974. pp 54.
6. Bauer, A. W., Kirby, W.W.M., Sherris, J.C. et al: Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method Amer. J. Clin. Path. 45: 493, 1966.
7. Berkman, E. Boğaz kültürlerinde Gram (—) bakterilerin gittikçe artan miktarlarda bulunuşu. Mik. Bül. 9: 237, 1975.

8. Özdemir, G., Saatçı, Ü., Berkman, E. Okul çocuklarında A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu ve buna bağlı asemptomatik akut glomerulonefrit görülme sıklığı. *Çoc. Sağ. ve Hast. Der.* 22, 89, 1979.
9. Hanson, L.A., Ahlstedt, S., Fasth, A. et al. Antigens of *Escherichia coli* human immune response, and pathogenesis of urinary tract infections. *J. Infect. Dis.* 136: S: 144, 1977.

VIRAL HEPATİTLER

Prof. Dr. Azmi ARI

GİRİŞ :

Akut Viral hepatitler (AVH) eskiden olduğu gibi günümüzde de, dünyada ve ülkemizde önemli halk sağlığı sorunları arasında yer almaktadır. Konuyla ilgili bilim adamları, sık olarak düzenledikleri bilimsel toplantılarda oluşan yenilikleri ayrıntıları ile incelemekte, tartışmakta ve bu ortamda oluşturulan yeni araştırma alanlarına yönelmektedirler (1, 3—6).

Anımsanacağı gibi 1960'lerde, Blumberg ve çalışma arkadaşlarının, bugün Hepatit B Virusü (HBV) varlığının bir göstergesi olarak kabul edilen Avustralya Antijeni (Au = HBs Ag) ni bulmalarıyla bütün ilgili araştırma laboratuvarları, genel olarak viral hepatitlerin etiyojisi, epidemiyolojisi ve immünolojisi üzerinde yoğun bir biçimde çalışmaya koyulmuşlardır. Bu çalışmalar geliştikçe yeni yeni bilgiler oluşmaktadır. Örneğin, HBV'nun Karaciğer parankim hücrelerine toksik etkisinin varlığı saptandığı gibi kanda HBs Ag varlığı, belirtisiz HBs Ag taşıyıcılığının göstergesi olarak kabul edilmiştir. Antijeneminin, sürekli olarak devam etmesi çteyandan süregelen hepatitin viral kökenli olabileceği düşüncesine yer vermektedir.

Dünya çapında yaygın olması yanısıra, güncelliğini sürdüren viral hepatitlerle ilgili bilgilerin çıktığı gibi birikimi, sorunlara yönelik çözümleri de beraberlerinde getirmeğe başlamaktadır.

(*) HÜTF, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Öğretim Üyesi.

Dergiye verildiği tarih: 21 Kasım 1982

İçinde bulunduğumuz 1982—83 yılında biri yurt içinde (3) ve ikisi yurt dışında (4, 6) yeni bilimsel toplantıların düzenlenmesine yol açmıştır.

Bu yazımızda Kaynak bilgilerin ışığı altında Viral hepatit etkenleri, yaptığı hastalıklar bunların epidemiyolojileri özellikle VHB'de serolojik tanı yöntemleri yanısıra Viral hepatitlerden korunma ve bunların kontrol edilmesi konularına değinilecektir.

VİRAL HEPATİT ETKENLERİ :

Epstein-Barr (EB) ve Sitomegalo virusları ile ne A ve ne de B virusu ile oluşan hepatitler Viral hepatitlerin küçük bir bölümünü oluştururlar. Hepatitlerin büyük çoğunluğunun nedeni A ve B tipi viruslardır. ABD'de yapılan bir araştırmada klinik olarak AVH düşünülen olguların yaklaşık % 54'ü VHA, % 46'sı VHB olarak tanımlanmıştır. Daha ileri araştırmalar sonucu, HBs Ag negatif olguların % 82'si VHA, % 7 VAB ve % 11'i nedeni saptanamayan AVH'ler olarak yorumlanmışlardır. (1). Bunların etkenleri büyük olasılıkla yukarıda sayılan viruslardan biri yada diğeridir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) eksperler komitesince belirtilen terimlere göre Hepatit A ve B viruslarının önemli özellikleri şöyle özetlenebilir:

HAV : 25—28 nm. çapında kübik simetridir, boş ve dolu partiküllerden oluşur, immünoaderans hemaglutimasyon (IAH) testiyle tanımlanır; RNA'lı bir entero virusdur.

HBV : 42 nm. çapında. küre biçimli, çift kabuklu bir virus; bir çok antijeni var; ters kan agl. presipitasyon, RIA, CIEF, IF ve ELİSA testlerinin bir ya da diğeri ile tanımlanır. Bir DNA virusudur.

HBV'nun antijenleri: HBc Ag, virusun göbek (Core) antijenidir. Bulaşı sağlar. HBs Ag, virusun yüzey antijenidir. Virus yapışkan ya da serbest olabilir. Yuvarlak (22 nm.) yada tübümsü (200nm.) sosis biçiminde olabilir. Bulaşta ve taşıyanlarda saptanır. HBe Ag

(erken = early) antijen olup B virusu bulaşı ile birlikte bulunur. Hasta kan serumlarında, bu antijenlere karşı oluşan, Anti — HBs Ag, Anti—HBc Ag ve Anti HBe Ag. antikorları değişik zamanlarda değişik bollukta bulunur ve saptanabilirler. Hastalarda ve taşıyıcılar da bu antijen ve antikorları saptamayı sağlayan lab. teknikleri geliştirilmiş bulunmaktadır. Bunları toplu biçimde gösteren Tablo—1 aşağıda görülmektedir.

Tablo — 1

**HBV'nün Serolojik Yöntemlerle Saptanan
Antijen ve Antikorları**

Olumlu deneyler	Yorum
— HBsAg (+)	— Akut enfeksiyonu veya süregen taşıyıcılığı belirler
— Anti HBs (+)	— Reenfeksiyona karşı koruyucudur.
(HBsAg olumsuzlarda)	— Koruyuculuk yıllarca sürer
— Anti—HBc	— Akut veya süregen aktif enfeksiyon kanıtıdır.
Anti—HBs olumsuzlarda)	— Kanın bulaştırıcılığının kanıtı —HBsAg saptanmayan olgularda
	— Süregen taşıyıcılarda yüksek titrede olumlu
— HBeAg	— Akut veya süregen aktif enfeksiyon kanıtı
	— Kanın bulaştırıcılığının kanıtı
— Anti HBe	— Süregen HBsAg taşıyıcılarında bulunduğu da, kan büyük bir olasılıkla bulaştırıcı değildir.
	— Aktif karaciğer hastalığı nadirdir.

HBs Ag'nin 10 kadar alt tipleri belirlenmiştir; epidemiyolojik çalışmalarda bunlardan yararlanabilir. (a) antijeni bütün alt tiplerde bulunmaktadır.

VİRAL HEPATİTLERDE TANİ

Aslında, çocuklarda ve gençlerde gözlenen ve küçük patlaklar şeklinde seyreden sarılıklı olgularda, bazı karaciğer testleri ve idrar incelemeleri ile özellikle VHA tanısı konabilir. Dışkıda virusun immuno—elektron mikroskopi (IEM) ile saptanması, hasta serumunda (Anti—HA Ag) antikorlarının, immünc—aderans hemagglütinasyon (İAH) testiyle gösterilmesi teknikleri geliştirilmiş olmasına karşın pratikte, henüz pahalı olmaları nedeni ile kullanılmamaktadırlar. Anti—HA virus antikorunu belirlemede üçüncü bir teknik daha geliştirilmiştir. Mikrotiler—Solis—Faz immünoradiometrik Assey; (Mikro—Spirâ) ismiyle anılan bu testle hasta kanında İgM ve İgG fraksiyonların ayrılması yapılabilmektedir.

Hepatit B antijen ve antikorlarının aranmasında aşağıda sıralanan yöntemler geliştirilmiştir.

1. Jel immuno Diffuzyon (İD)
2. Elektroforez (CiEF)
3. Kompleman Fiksasyon (KF)
4. Lateks Aglutinasyon (LA)
5. Pasif Hemaglutinasyon (PHA)
6. Radio İmmun Assey (RIA)
7. Enzim Linked Assey (ELISA)
8. Elektron—Mikroskopi (EM)
9. Floresan Antikor (FA)

AHB Hastalığının tanımında, pratikte önemli olan, klinik belirtiler sırasında kan serumunda HBs Ag'nin bulunmasıdır. Diğer taraftan VHB taşıyıcıların ortaya çıkarılması sorunu çok daha önemle yu-

karda isimleri sıralanan yöntemlerden en pratik ve az masraflı olma yanısıra her yerde uygulanabilir olanı seçmek ve yararlanmak biçiminde olur. Aşağıda verilen tablo—2 bu konuda duyarlılık yönünden bir fikir verecek nitelikte ayrıntıları göstermektedir.

Tablo — 2

**HBsAg ve ANTI—HBsAg Araştırmasında Kullanılan
Metodlar ve Duyarlılık İlişkileri**

Metod	HBsAg	Anti—HBs	Testin Tamamlanma Süresi
Agar Jel Difüzyon	1	1	24—72 saat
Elektroforez	5	10	1 saat
Kompleman Fiksasyon	10	1	18 saat
İndirek Pasif Hemaglutinasyon (HBsAg bağlanmış eritrositler)	Uygulanmaz	400	3—6 saat
Direk pasif hemaglutinasyon (anti HBsAg bağlanmış eritrositler)	250	Uygulanmaz	3 saat
Radio İmmüne Assay	1000	4000	3—120 saat

Verici kan incelemelerinde, pasif Hemaglutimasyon testi yaygın olarak, HBs Ag saptamada kullanılmaktadır. Referens laboratuvarları (RIA) testini kullanarak kesin sonuca gidebilir ve yardımcı olurlar.

AKUT VİRAL HEPATİTİLER

Viral hepatitler akut ve süregen olarak iki grupta toplanabilir:

1. Akut Viral hepatitler
 - a) Viral hepatit A
 - b) Viral hepatit B
 - c) A ve B tipi dışında kalan viral hepatitler
2. Süregen hepatitler
 - a) Süregen persistan hepatitler
 - b) Süregelen aktif hepatitler

Gerçekten viral hepatitler klinik olarak akut yada süregen bir gidiş izlerler. Böylece hepatitleri bu yönleriyle incelemek yerinde olur. Akut viral hepatitin çok hızlı, ve ağır gelişen formuna «fulminan hepatit» denir ve ayrı bir antite olarak ele alınır.

Burada M. Ertuğrul'un (2) önsözdeki bir açıklamasını yineleyerek konunun önemini belirtmek istiyorum. (Eski büyük klinikçiler «Sifilizi bilmek, tıbbı bilmektir» derlermiş; sonra sifiliz seyrek görülmeğe başlayınca onun yerini bir süre diyabet almış; şimdi de hepatit virüsleriyle oluşan enfeksiyonların değişik belirtilerinin tanımlanmasıyla hekimler öğrencilerimize özellikle hepatit B'yi bilmek tıbbı bilmektir) diyebilirler.

Çoğumuzun anımsıyacağı gibi genç yaşta AVH (A) ya da AVH (B) geçiren kişilerde bile hastalık oldukça ağır geçirilme yanısıra, kişi uzun bir süre nekahat dönemi geçirir. En azından bir ay süre ile işinden gücünden kalır.

Fulminan hepatit çoğunlukla öldürücüdür. Kronik hepatitlere gelince, kişi yaşamboyu karaciğer fonksiyon bozukluklarının etkisinde kalır, diğer bir deyimle sakatlar arasına katılırlar.

Toplumların en az % 5—10'unun, Hepatit B taşıyanlığının yaygın olduğu dünyamızda, kan naklinin büyük boyutlara vardığı düşünülür-

se, hepatitlerden korunmanın ne denli önem ve ağırlık kazandığı anlaşılır. Sorun gelişmekte olan Asya Afrika ülkelerinde % 40—60 lara çıkmakta ve sosyo—ekonomik koşullar bulaş olasılığını büyük oranda artırmaktadır (2). Dünya'da HBs Ag taşıyan sayısının 180—200 milyon kişi kadar olduğu DSÖ yayınlarında yer almıştır. Bu nedenlerle yazımızın bu bölümünde hepatitlerden korunma ve hepatitlerin kontrolünden söz açmak istiyorum.

Viral Hepatit A kısa kuluçka süreli olması, çoğunlukla fekal-oral yolla bulaşması yanısıra damlacık ve değme yollarıyla da bulaşabilmektedir.

Buna karşılık HB virusu:

1. Yakın zamana kadar klasikleşmiş bulaşma yolu, parenteral yol olarak kabul edilirdi. Buda çoğu kez iyi sterilize edilmemiş şırınga ve iğne değiştirmeden yapılan aşı, insülin ve diğer ilaç türleri ile olur. Gerçekten çok küçük miktarda bulaşık kan, enfeksiyonu yaymağa yeterli olmaktadır.
2. Kan Vermeler: Önemli bulaşma yolu kan verme ile olur, ve en tehlikelidir. Kan vericilerin iyi kontrol edilmelerine karşın yinede, ölçülemeyen miktarda virus kanda var olabilir ve enfeksiyonu yapar.
3. Plazma ve İmmun globulinler ,aynı nedenlerle bulaş kaynağı olabilirler.
4. Diş çekimi ve diğer cerrahi uygulamalar sırasında, az miktarda kan, hekimin ağız mükoza ve konjunktivalarına ya da yüz ve ellerdeki taze küçük yara yerlere bulaşabilir, ve vücuda girer.
5. Doğum sırası bulaş: Enfekte anneden bebeğe ve doğumu yaptıranlara hastalık bulaşabilir.
6. Seksüel bulaş, eşcinsellikde bulaş : Günümüzde HB bulaşlarında önemli bir yer almaktadır.
7. Yara salgıları, ve öpüşmelerin bulaşta yer almakta oldukları gözlenmiştir.

Taşıyanlık ve Toplum Bağışıklığı

Çoğu kez hastalığı geçirdikter; 6 ay sonra, bir—iki ay arayla iki kez, kanında HBs Ag saptanan kişi taşıyan kabul edilmektedir. Bu durum HBV'nun karaciğer hücrelerinde yaşantısını sürdürdüğünü göstermektedir.

AVH'B enfeksiyonlarının yaklaşık % 10 ~ 40 arasında hastalığın süregenleştiği, saptanmıştır. Süregen hepatitlerin çeşitli nedenleri arasında özellikle Viral Hepatit B nin, % 30 oranda etken oluşu, daha önceden vurguladığımız gibi konunun önemini dile getirmektedir.

Hepatit B Antijeni ile, karaciğer dışı bazı organlarda etkileşim sonucu: Eklem belirtileri; artritler, glomerulonefritler, vasküler bulgular, sistemik lupus eritematoz yanı sıra bazı deri belirtilerinin düşük sayı ve oranlarda da olsa gözlendiği bildirilmektedir (2).

Ayrıca, yine Hepatit B antijeni etkisi ile bazı malign hastalıkların oluşması kaynaklarda belirtildiği gibi klasik kitaplara girmiştir (2). Bu hastalıklar arasında; Lösemi ve Hodgkin, Burkitt lenfoma, Siroz ve Hepatoma sayılabilir. Yine hepatitin, servikal neoplazma ile lepranın oluşmalarında payı ve etkisi olduğunu gösteren bulgular saptanmıştır.

HEPATİTLERDE KORUNMA VE KONTROL

VHA ve VHB enfeksiyonlarından korunmanın hayli güç olduğu yadsınamaz. Bir yandan, VHA enfeksiyonu alanların, kuluçka süresinin son iki haftasından başlayarak virüsü çevreye dışkıyla yaydıkları ve yine enfeksiyonu geçirenlerden yaklaşık her klinik hastaya karşın 20—25 kişnin ya supklinik ya da hiç bir belirtisiz enfeksiyonu geçirmeleri, ve böylece virüs yayılmasının yaklaşık 4—5 haftalar sürmesi ve son olarak virüsün çevre koşullarına dayanıklı olması korunmayı büyük ölçüde güçleştirmektedir. VHA'dan korunmada en önemli faktörlerden biri bireylerin kişisel hijyen koşullarına uymalarıyla sağlanabilir. Her tuvaletten sonra el yıkama alışkanlığının yaygınlaştırılması eğitimi, çok önemlidir. Yiyecek hazırlayan iş yerlerinde çalışanların bu konuyu bilinçli olarak uygulamaları gerekir. Kuşkusuz, atık-

ların sağlıklı biçimde zararsız duruma getirilmeleri büyük önem taşıdığı gibi suların klorlanması ve topluma temiz su verilmesi aynı derecede önemlidir.

Enfeksiyonu aldıklarında, hastalığı ağır geçirecekleri varsayılan, beslenme yetersizliği olanlar, nekahette bulunanlara İmmun Serum globulin (ISG) verilmesi yeterli bir koruma sağlar. 1950'lerden beri bu yöntem başarıyla uygulanmaktadır.

AVH (A) dan korunmada aktif bağışıklık için henüz bir aşı geliştirememiştir. Çalışmalar süregitmektedir.

Hepatit B enfeksiyonu bulaşımın, çok yönlü olduğu ortaya çıkmıştır. Anımsanacağı gibi önceleri yalnız enjeksiyonlar, kan nakilleriyle AVH (B) enfeksiyonunun yayılabildiği biliniyor ve sanılıyordu. Günümüzde HB enfeksiyonunun yukarıda açıklanan yollar dışında HBs Ag pozitif kişilerde çevrelerindeki sağlam insanlara, öpüşmeyle, cinsel temasla, tıraş makinaları, diş fırçaları, havlu, bardak ve benzeri günlük kullanım eşyalarıyla geçebildiğini biliyoruz. Ayrıca hastanelerde her türlü cerrahi uygulamada hastadan hekime, sağlıkçılardan hastaya HBs Ag'nin bulaşabildiğini görüyor ve biliyoruz. Hekim ve sağlık personeli bu bakımdan risk altındaki grubun büyük bir kısmını oluşturmaktadır.

AVH'g de söz konusu bulaşları sınırlamak ve böylece bir ölçüde de olsa korunmayı sağlamak açısından Kan ve vücut sıvılarıyla bulaşmış aletler, iğneler ya atılmalı (disposable) ya da yüksek ısıda sterilize edilmelidir. 100°C da en az 10 dakika kaynatma, 120°C da 15 dakika otoklavda bırakma, 160° C da 2 saat pastör furununda kuru ısıda bırakma sterilizasyonu sağlar. Geçmişte iğnelerin yeterince kaynatılmaması sonucu hepatit bulaşları sık olmuştur. Endoskopide kullanılan aletlerin sterilizasyonu ya da en azından sabunlu suyla yıkanması ve bol suyla durulanması önerilmektedir. Aletlerin bulaş yönünden zararsız duruma getirilmesinde çeşitli antiseptiklerde kullanılabilir. Bunlar arasında % 0.5'lik Sodium hipoklorit Sol. ya da % 40 formalinde 12 saat bekletme, % 2'lik alkalize glütaldehit içinde 10 saat tutmak, ya da etilenoksit gazında bırakmak önerilmektedir.

Kan donörlerinde HBs Ag tarama testleri uygulandığından bu yana, Hepatit B antijeninin pozitif olduğu transfüzyona bağlı viral

hepatit insidansı dramatik biçimde azalmıştır. Bulaşma riskinin yüksek olduğu yerlerdeki personele 3—5 ay aralarla HBIG verilmesi uygun olabilir. Fakat Hepatit B immun globulin (HBIG) uygulayarak koruma sağlamanın bazı sakıncaları yanısıra ,yeterince etkin olduğu da söylenemez.

Hepatitli olguların düzenli bir biçimde bildirim yapılması yanısıra, bunlardan HB enfeksiyonu düşünülenlerin'de HBs Ag aranması ve bunların zararsız duruma getirilmeleri önemli bir korunma yöntemi olarak önerilmektedir.

Kuşkusuz bütün sağlık sorunlarının korunarak önlenmesinde çok önemli payı olan eğitime değinmeden geçemeyiz. Her düzeyde insanımıza, ve özellikle başta sağlıkçılar olmak üzere ,besin iş yerlerinde çalışanlara sarılıklar ve bulaşma yolları ve bunlardan korunma öğretilmeli, eğitilmelidir.

HEPATİT B ENFEKSİYONUNA KARŞI AKTİF BAĞIŞIKLIK

Sen yıllarda yapılan yoğun çalışmalara karşın, hepatit viruslarını hücre ve doku kültürlerinde üretme yeterince başarılı olamamıştır. Kuşkusuz bu yöndeki çalışmalar süre gidecektir. Öteyandan bir önemli gereksinmeyi karşılamak amacı ile yapılan çalışmalar meyveleri vermiştir. 1970' lerde Krugman ve arkadaşları tarafından, HBs Ag taşıyıcılarından elde edilen antijenlerle aşı üretme çalışmaları başlatılmış ve bugünkü aşamaya varılmış bulunmaktadır.

Kanlarında yüksek oranda HBs Ag bulunan kişilerin serumları, kimyasal ve biyofiziksel yöntemlerle HBs Ag yönünden zenginleştirilip saflaştırılmakta, sonra belli bir yoğunlukta sulandırılan antijen, çeşitli yöntemlerle inaktive edilmektedir. Yapılan incelemeler, uygulanan bu kimyasal, biyofiziksel yöntemler ve inaktivasyon sonunda, serum içerisinde bilinen viruslardan hiçbirinin bulunmadığı ve HBs Ag'nin yeterince ve antijenitesi bozulmadan, bağışıklık oluşturacak nitelikte kaldığını belirlemektedir.

Bu ve benzeri yöntemlerle ABD'de, Fransa'da Almanya'da etkin aşılar hazırlanmış ve lisansları alınarak piyasaya sunulmuşlardır. Bir

hesaba göre, zengin HBs Ag'ni içeren bir litre serumdan yaklaşık 20 doz aşı üretilebilmektedir. Bu aşı 1. 2. ve 6. aylarda üç doz halinde uygulanmaktadır.

Aşının yan etkileri; % 10 civuda aşı yerinde ağrı, baş ağrısı, hafif ateş yükselmesi şeklinde olmuştur. 20—30 bini bulan deneme aşılamaalarında hepatit olgusu kaydedilmemiştir. HBs Ag'nin alt tipleri bulunmasına karşın aşıda var olan ortak «a» antijeni, aşının tüm alt tiplerini de içine alan geniş kapsamlı bir koruma oluşturmaya sağlamaktadır. Özetlemek gerekirse;

1) Geliştirilen HBV aşısının yan etkileri en alt düzeye indirilmiştir, 2) Uzun sürede gözlenen reaksiyonlar olmamıştır. 3) Saflaştırma ve inaktivasyon aşamalarında bilinen tüm insan hastalık virusları zararsız duruma gelmişlerdir, 4) Her seri aşı maymunlarda zararsızlık deneyimden geçirilmektedir, 5) Bilinen hepatit viruslarından hiçbiri aşıllara geçmemekte ve aşıllarda, bağışıklal yanıtta bozulma sendromuna rastlanmamıştır.

Bu aşı böylece, HB enfeksiyonuna yaklanma yönünden risk grubu oluşturan birey ve topluluklara öncelikle önerilmektedir. Risk grubu içerisinde, bazı coğrafi bölgelerde yaşayanlar, işinde ve evinde HEV enfeksiyonuna yüksek düzeyde maruz kalanlar girmektedir.

15— 18 Kasım 1982 tarihleri arasında Atina'da DSÖ ile İABS (international Association Biological Standardization) birlikte düzenledikleri (Second International İABS Symposium on Viral Hepatitis) programının (4) ana başlıklarını veriyorum. Gözleneceği gibi ilgi çalışmalar, yakın bir gelecekte daha ileri ve pratik uygulamaya yönelik yenilikler getirecektir.

PROGRAM:

Standardization of Hepatitis B Vaccine
Future Sources of Vaccine Production
Standardization of the Immune Response to Hepatitis B Virus
Efficacy Trials of Hepatitis B Vaccine
Strategies for Active Immunoprophylaxis Against Hepatitis B
Passive Immunoprophylaxis Against Hepatitis B
Immunoprophylaxis Against Hepatitis A
Nom A, nom B Hepatitis.

KAYNAKLAR

- 1) ARI A., Viral Hepatitlerin Epidemiyolojisi, (A Tipi Hepatitler, B tipi Hepatitler, Sınırlandırılmamış Hepatitler), Türk Hij. Den. Biyol. Derg. 37/1, 71—86 1977
- 2) ERTUĞRUL M., Viral Hepatit Sarılık, Hacettepe Taş Kitapçılık Lim. Şirk., Ankara 1980
- 3) BİLGİÇ A., Editör, II. Türk Mikr. Kongresi, 5—7 Ekim 1982 Viral Hepatit Tip B, Türk Mikrobiyoloji Derneği Yayını No. 4, Bilgehan Matbaası Bornova/İzmir, 1982
- 4) Program, Second International IABS, Symposium on Viral Hepatitis, Standardization In immunoprophylaxis of Hepatitis Viruses Infections, Atina 15—18 Nov. 1982
- 5) Report: Hepatitis B Virus Vaccine Safety: Report of an Inter—Agency Group; CDC, MMWR, 31/34, 465—67, Sept 3, 1982
- 6) Program, European Society Against Virus Diseases; Viral Hepatitis, and others
Clermont—Fersant, France, Eyl. 12—15, 1983.

GEBELERİN İDRAR YOLU İNFEKSİYONLARI

Lüğen CENGİZx

A. Teyfik CENGİZxx

ÖZET

Bu çalışmada 50 gebe kadının idrar kültürü sonuçları değerlendirilmiş ve üriner infeksiyon etkenlerinin dağılımı incelenmiştir.

GİRİŞ

Çeşitli mikroorganizmalar özellikle barsak bakterileri, üriner sistem infeksiyonlarına neden olabilmektedir. Bu infeksiyonların oluşumunu kolaylaştıran, çeşitli faktörler bulunmaktadır. Bu predispozan olgulardan biriside, gebeliktir.

Gebelik süresinde uterus büyümekte, estrogen ve progesteron düzeyleri artmaktadır. Progesteronun etkinliği ile uterus hareketleri azalmakta ve inertia uterina oluşmaktadır. Bütün dokularda özellikle çizgisiz kaslarda gevşeme ve tonüs azalması, barsaklar ve üriner sistemde atonik olayları geliştirir. Gebeliğin ilk aylarında uterusun basıncı ile, mesane kapasitesi azalır. 2. trimesterde mesane yukarı ve öne itilir. Urethra ve periurethral destek dokuları da gevşer ve uzar. Gebeliğin ileri dönemlerinde özellikle sağ ureter de uzamakta ve genişlemektedir. Peristaltik dalgaların azalması, kan ve lenf akımının yavaşlaması, uterus, barsak ve ureter dilatasyonu, sağ böbreğin transvers kolona yakınlığı ve gebelik konstipasyonu, özellikle barsak bakterilerinin böbreğe ve idrar yollarına geçişini kolaylaştırmakta ve üriner infeksiyon eğilimi gelişmektedir (3, 4, 6, 8, 11, 13).

x: Doç. Dr. A.Ü. Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kl. Bilim Dalı Öğretim Üyesi

xx: Doç. Dr. A.Ü. Tıp Fak. Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Gerekli yardımlarından dolayı A.Ü. Tıp Fakültesi 3.sınıf öğrencilerinden Sema Soysal, Özge Yörük ve Nilgün Teker'e teşekkürlerimizi sunarız.

Gebelerin idrar yolu; infeksiyonları, büyüyen uterusun mekanik baskısı, pelvis girişiminde özellikle sağ ureterin sıkışması ve idrar üst yollarında genişleme ve üriner staz nedeniyle, daha çok, gebeliğin 2. ve 3. trimestrinde meydana gelmektedir. Hafif ve gözden kaçan belirtilerle giden üriner infeksiyonlar, hayatın ileri dönemlerinde pyelonefritis ve benzeri patolojiler oluşturabilmektedir. Bu nedenle ciddi böbrek lezyonlarını önlemek için, özellikle gebeliğin 2. ve 3. trimestrinde, düzenli idrar kontrolü önerilmektedir (6, 7, 14, 17, 20, 24).

Biz de bu çalışmamızda, A.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine, gebelik kontrolü için gelen 50 kadında idrar kültürü yaparak, sonuçlarını değerlendirmeyi amaçlamış bulunuyoruz.

GEREÇ VE YÖNTEM

Normal gebelik kontrolünü yaptırmak üzere, A.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran 50 kadının adı—soyadı, yaşı, klinik, jinekolojik ve obstetrik sorunları protokol kartlarına yazıldı.

Gebeliğinin değişik dönemlerini geçirmekte olan, 18—40 yaşlarında, 50 kadının idrar örnekleri alınarak, kültürleri yapıldı ve sonuçları değerlendirildi.

İdrar örneğinin alınması: Zefirel ve fizyolojik tuzlu su ile, dış genital organ temizliği yaptırıldı. İlk gelen idrar dışarı atılarak, «orta idrar» adı verilen kısım, steril tüplere alındı.

İdrar kültürü: Orta idrar örnekleri, Mc Concey ve kanlı agar besiyerlerine, aerop ve anaerop olarak, bilinen yöntemle aktarıldı. Bu kültür plakları, 37°C de bir gece bekletildi.

Bakteri tanımı : Mikroorganizmaların koloni, boyanma ve hareket özelliğine, biyokimyasal ve diğer niteliklerine bakarak, bakteri üremesinin kalitatif değerlendirimi yapıldı.

BULGULAR

Gebelik ayına göre idrar kültürü sonuçları için, Tablo—1 düzenlenmiştir.

Tablo 1: 50 olgunun gebelik ayına dağılımı ve idrar kültürü sonuçları

Besiyerinde üreyen mikroorganizma	Gebelik ayları			Toplam
	1—3	4—6	7 ve üstü	
Negatif	2	12	11	25
Staph. epidremidis	—	2	1	3
Corynebacterium	—	—	2	2
Enterococcus	—	1	—	1
E. coli	—	4	10	14
Pseudomonas	—	1	1	2
Klebsiella	—	—	1	1
Proteus	—	1	—	1
Candida	—	—	1	1
Toplam	2	21	27	50

Gebeliğinin ilk trimestrinde bulunan iki kadının idrar kültüründe, bakteri ürememiştir. Gebeliğinin 4—6. ayında bulunan 21 kadına ait idrar örneklerinden 12 sinde üreme olmamış, 9'unda ise değişik etkenlerin üredği gözlenmiştir. Gebeliğinin son trimestrinde bulunan 27 kadının idrar örneklerinden 11 inde üreme olmamış, 16 kültürde ise, değişik etkenlerin varlığı dikkati çekmiştir.

Gebeliğinin değişik döneminde bulunan 50 kadına ait idrar örneklerinden 25 inde herhangi bir bakteri üremesi görülmemiştir (%50). 25 olguda ise çeşitli etkenler saptanmıştır (% 50). Besiyerlerinde üreyen bakterilerin dağılımı, Tablo: 1 de gösterilmiştir. 14 idrar örneğinde E.coli saptanmış (%0 28) ve bu etken, ilk sırayı almıştır. 3,

olguda *Staph. epidermidis* (% 6), 2 şer olguda *Corynebacterium* ve *Pseudomonas* (% 4), 1 er olguda ise *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Proteus* ve *Candida* bulunmuştur.

Gebeliğin 1. trimestrinde ancak iki olgu incelenemediği için, bu dönemin kültür sonuçları diğer dönemlerle karşılaştırılmamıştır. 2. trimesterde 21 idrar kültürü yapılmış ve 12 idrar örneğinde negatif (% 57.14) ve 9 örnekte pozitif (% 42.86) bulgular elde edilmiştir. Üçüncü trimesterde 27 idrar kültürü yapılmış ve 11 inde üreme olmamıştır (% 40.74). 16 kültürde ise değişik etkenler saptanmıştır (% 59.26).

50 olgunun klinik sorunlarını açıklamak üzere, Tablo 2 düzenlenmiştir.

Tablo 2: 50 gebenin klinik sorunlarının dağılımı

Semptom ve bulgular	Bakteriürisi bulunan	Bakteriürisi bulunmayan	
	grup	grup	Toplam
	Olgu sayısı	Olgu sayısı	
Sık idrara çıkma	20	3	23
Ağrılı idrar yapma	20	3	23
Bulanık idrar	16	2	18
Kanlı idrar	6	1	7
Albuminüri	9	—	9
Bacaklarda şişme	14	3	17
Lökositüri	19	5	24

Bakteriürisi bulunan olguların 20 sinde (% 80) sık ve ağrılı idrar yapma, 16 sında bulanık idrar (% 64). 6 sında kanlı idrar (% 24) bulguları saptanmış ve 19 olguda (% 76) lökositüri gözlenmiştir. Bakteriürisi bulunmayan 25 kişilik gebe grubunda ise, sık idrara çıkma şikayeti bulunan 3 olgu (% 12) incelenmiş ve 6 olguda ağrılı idrar

(% 24), 2 olguda bulanık idrar (% 8), 1 olguda kanlı idrar (% 4) bulguları alınmış, 5 olguda lökositüri gözlenmiştir (% 20).

TARTIŞMA

İdrar yolu infeksiyonu, en sık görülen üriner sistem hastalığını oluşturur. Bu infeksiyonlar böbrek yetmezliği, taş hastalığı ve tansiyon yükselmesi gibi patolojilerde etkin olabilmektedir. Gebelik sırasında ortaya çıkan bakteriüriler, erken doğum ve yeni doğan bebek ölüm oranını, anlamlı olarak arttırmaktadır. (2,4,6,9,10,18,20).

Üriner sistem infeksiyonlarının en belirgin nedeninin, gram negatif bakteriler olduğu açıklanmıştır (1,2,3,4,5,11,12,21). İdrar yolu infeksiyonlarında E. coli dışında Staph. aureus, Staph. epidermidis, Pseudomonas, Proteus, Klebsiella, anaerob mikroorganizmalar ve diğerleri de üretilmektedir (7,9,12,13,19). Bizim çalışmamızda ise 50 idrar örneğinin kültürü yapılmış ve sonuçları Tablo 1 de açıklanmıştır. Bu kültürlerin 25 i steril kalmış (% 50), geriye kalan 25 idrar örneğinde ise çeşitli mikroorganizma üretilmiştir. 14 olguda E.coli saptanmıştır (% 28). Bu etkeni Staph. epidermidis, Pseudomonas, Corynebacterium, Enterococcus, Klebsiella, Proteus ve Candida izlemektedir. Üriner infeksiyonun başta gelen nedeninin E.coli olduğunu bildiren yayınlarla bulgumuz uyum göstermiştir. Onul ve Sungur, gebelik idrar kültürlerinden % 24.5 oranında E.coli elde ettiklerini bildirmektedir (20). Onul ve Kandilci (19), 138 idrar örneğinden 78 inde bakteri üremesi saptamışlar ve bunun 59 unun E.coli olduğunu bildirmişlerdir. Koçal ve Atın (12) 100 idrar kültüründe 30 E coli, 7 Klebsiella, 10 enterobacter, 21 Proteus, 15 Pseudomonas, 12 Staph. aureus ve 5 Staph. epidermidis izole etmişler ve Gram negatif bakterilerin % 36 sını E.coli'lerin oluşturduğunu açıklamışlardır. Demirağ ve arkadaşları (4), E.coli oranını % 58.52, Proteus oranını % 12.76 olarak açıklamışlardır.

London ve arkadaşları (14), üriner infeksiyonların kadın/erkek oranını 5/1 şeklinde açıklamışlardır. Kadınlarda urethranın kısalığı, urethra çevresi ve vulvadan bakterilerin idrar yollarına ulaşmasını kolaylaştırmaktadır (4). İdrar yolu infeksiyonlarının en önemli nedeni olan E.coli'nin kaynağı üzerinde yapılan çalışmalar, barsak flora-

sının önemini göstermiştir. Gebelik konstipasyonu, transvers kolonun sağ böbreğe yakınlığı, Stockel'in üçlü atonisi ,büyüyen uterusun mekanik baskısı gibi değişik faktörler, idrar stazını kolaylaştırmakta, barsak bakterileri, permeabilitesi artmış barsak duvarını geçerek böbreklere gidebilmektedir (4,5,6,11,20,15,26). Vajinal vestibül mikroflorasında, üriner enfeksiyon gelişimde önemli rolü bulunmaktadır. Mesanede gelişen inteksiyon sonucu mikroorganizmalar, yukarı üriner sisteme ulaşabilmektedir (11). Çeşitli çalışmalarda idrar kültürleri ile saptanan E.coli serotipleri ile barsak florasındaki serotipler, arasında, % 25—70 uyum bulunmuştur (10,23,25). Demiröz ve arkadaşlarının çalışmasında (5) bu uyum, % 29-4 şeklinde belirlenmiştir.

Üriner enfeksiyona predispoze grupların başında gebeler gelmektedir. Hayatın ileri dönemlerinde oluşabilecek ciddi patolojileri, örneğin pyelonefritis, renal tansiyon yükselmesi gibi bozuklukları önlemek için, özellikle gebeliğin 2. ve 3. trimestrinde düzenli idrar kontrollerinin yapılması gerekmektedir. Çalışma grubumuzun 25 inde bakteriüri bulunmuştur. Bu grubtaki bireylerin bir kısmında, belirgin üriner semptom ve bulguların alınmadığı, Tablo 2 de vurgulanmıştır. Örneğin bu olgulardan 5 inde sık ve ağrılı idrar yapma 9 unda bulaşık idrar ve 11 inde bacaklarda şişme, 6 sında lökositüri bulunmamıştır. Asemptomatik bakteriürilerin, kronik pyelonefritisin hazırlayıcısı olduğu ve ciddi bozukluklar yaratabildiği açıklanmıştır (2,3,7, 8,10,14,18,20). Bu nedenle, özellikle gebeliğin 3. trimestrinde düzenli idrar kontrollerinin yapılmasının, büyük yararları bulunmaktadır. Hormonal ve mekanik etkenler, 3. trimesterde belirginleşmekte ve bu dönemde, üriner enfeksiyon insidansıda yükselmektedir. Bizim bu çalışmamızda 3. trimesterde 27 idrar örneği incelenmiş ve 16 sında çeşitli etkenler üretilmiştir.

URINARY INFECTION IN PREGNANT WOMEN

Lugen Cengiz

A Tefik Cengiz

SUMMARY

In this study results of urinary cultures of fifty pregnant women have been estimated and distribution of causes of urinary infection has been examined.

KAYNAKLAR

1. Aİkan, E., Kobal, C., Aksungur, P.: İdrar yolu enfeksiyonlarının serolojik tetkiki., Türk Hij. ve Tec. Biyol. Derg. 36: 2, 1976.
2. Berkman, E., Bilir, S., Ocaklılar, L.: Çocuklarda genel pratikte çok önemli bir sorun: İdrar yolları enfeksiyonlarının tanı, izleme ve kontrolleri., Dr. Sami Ulus Çocuk Hast. Derg. 3: 30, 1973.
3. Chard, T., Cole, P.G.: Diagnosis of significant bacteriuria in pregnancy., Lancet 2 (7303): 326, 1963.
4. Demirağ, M.M., Atun, İ.H., Gülmezoğlu, E.: İdrar yolu enfeksiyonlarının düzeyini belirlemede antikorlarla kaplı bakterinin değeri., Mikrobiol. Bült. 16: 43, 1982.
5. Demiröz, N., Günalp, A.: Belirli E.coli serotiplerinin çocukluk dönemi idrar yolu enfeksiyonlarında görülme sıklığı ve etkenin kaynağı., Mikrobiol. Bült. 15: 163, 1981.
6. Esenbal, A.: Gebelik ve Sistemik Hastalıklar, 1966, Ankara.
7. Fairley, K.F., Bond, A.G., Adey, F.D., Habersberger, P., Mc credie, M.: The site on infection in pregnancy bacteriuria., Lancet 1 (7444): 939, 1966.
8. Goldfrey, K.M.H., Thomas, J.M., et al.: UTI localisation in women., JAMA 240 1147, 1978.
9. Guttman, D., Stokes ,E.J.: Diagnosis of urinary infections., Brit. Med. J.(5342): 1384, 1963.
10. Janson, G.L., Lindberg, U.: Asymptomatic bacteriuria in school-girls. VI. the correlation between urinary and faecal E.coli. Relation to the duration of the bacteriuria and the sampling technique., Acta paediatr. Scand. 66: 349, 1977.

11. Kızıldereli, A.İ., Yetkin, D.: Üriner sistem infeksiyonu teşhisi ve tedavideki problemler., İzmir Devlet Hast. Mec. 14: 705, 1976. (Urinary tract infection problems in diagnosis and management., The Medical Clinics of North America 58: 545, 1974. Tercüme-sidir.)
12. Koçal, N., Atun, İ.H.: İdrar yolu enfeksiyonlarında bakteriler ve bunlara karşı oluşan antikorlar., Mikrobiöl. Bül. 16: 131, 1982.
13. Little, P.I.: The incidence of urinary tract infection in 5000 pregnant women., Lancet 2 (7470): 925, 1966.
14. London, I.S.L., Greenholghn, G.P.: Urinary tract infection in general practice., Lancet (7268): 1246, 1962.
15. Margileth, M.A., Pedreira, A.F., Hirschman, H.G.: Urinary tract bacterial infections, office diagnosis and management: Symposium on pediatric nephrology., Pediatr. Clin. North. Am. 23: 721, 1976.
16. Meadov, S.R., White, P.H.R., Johnston, N.M.: Prevalence of symptomless urinary tract disease in Birmingham school children. 1. pyuria and bacteriuria., Brit. Med. J. 111: 81, 1969.
17. Meijer, G.J., et al.: The presence of, APHC anaerobic bacteria in symptomatic bacteriuria during pregnancy., J. Infect. Dis. 140: 653, 1979.
18. Olbing, H.: Çocuklar ve gençlerde idrar yolu enfeksiyonları., Roche yayını, Eker Matbaası, İstanbul.
19. Onul, M., Kandilci, S.: Kantitatif idrar kültürleri., A.Ü.T.F.M: 19: Sayı 4 den ayrı baskı, 1966.
20. Onul, M., Sungur, C.: Antenatal bakteriyüriler., A.Ü.T.F.M, 25: 46,1972.
21. Önen, K., Ang, Ö.: İlkokul çocuklarında bakteriyüri araştırması., İst. Tıp. Fak. Mec. 39: 83, 1976.

22. Onen, K., ve ark.: Piyelonefritte klinik ve bakteriyolojik bulgular., Tıp Fak. Mecm. 33: 246, 1970.
23. Roberts, A.P., et al. Urinary and faecal E.coli O serogroups in symptomatic urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria., J. Med Microbiol. 8: 311, 1975.
24. Thrupp, L.D., et al. Relationship of bacteriuria in pregnancy to pyelonephritis., JAMA 189: 899, 1964.
25. Turck, M., Petersdorf, .P.: The epidemiology of non-enteric E.coli infections, prevalence of serological groups., J. Clin. Invest. 41: 1760, 1962.
26. Vosti, L.K., Goldberg, M.L.: Host-parasite interaction in patients with infections due to E.coli. 1. the serogrouping of E.coli from intestinal and extraintestinal sources., J. Clin. Invest. 43: 2377., 1964.
27. Williamson, J.H., et al. Antibacterial antibodies in coliform urinary tract infect., Arch. Inter. Med. 114: 222, 1964.

YENİ SAĞLIK OCAĞI BÖLGESİNDE GÖRÜLEN LEPTOSPIROZİS OLGULARIYLA İLGİLİ EPİDEMİYOLOJİK ARAŞTIRMA

Dr. Uğur GÖNÜL*

ÖZET

Yenice Sağlık Ocağına bağlı Güldarba Köyünde ve Esenboğa Köyünde Ağustos 1980 de menenjit olguları görülmesi üzerine yapılan çalışmalar ve epidemiyolojik inceleme sonucu hastalığın leptospirozis olduğu, önce sığırlarda başlayıp daha sonra aynı yerde dereye giren çocuklara sığırların idrarıyla bulaştığı anlaşılmıştır.

Veteriner örgütüyle yapılan çalışma sonucu sığırlarda leptospira üretilmiş, daha sonra hastalanan çocuklardan alınan karlarda leptospira antijenleriyle pozitif aglutinasyon saptanmıştır.

GİRİŞ:

Leptospirozis dünyada yaygın bir zoonotik hastalıktır (1) Türkiye'de yapılan bazı çalışmalarda Orta Anadolu yöresinde ve Ankara çevresinde sığırlarda endemik olarak bulunduğu saptanmıştır (2). Klasik kıtaplarda kolayca bulunacak bilgilere fazla eğilmeden hastalıkla ilgili bazı bilgiler verilecektir. Türkiye'de kötü çevre koşulları içinde hayvancılıkla ve tarımla uğraşanlar arasında bu hastalığın bulunması doğaldır, beklenebilir.

ETİYOLOJİSİ: Etkeni Mikroorganizmalar, sık sarmallı boyları 5-15, kalınlıkları 0.1-0.2 mikron olan spiroketlerdir. Karanlık alanda zincirler şeklinde görülürler. Gümüşleme metodu ile boyanabilirler. 30°C

(x) : Hacettepe Ü. Si Tıp Fak. Si Toplum Hekimliği Bilim Dalı Uzmanı.

da, serum ya da doku eklenerek zenginleştirilmiş besli yerlerinde pH 5—8.5 da ürerler (3).

EPİDEMIYOLOJİSİ: Enfeksiyon evcil ve yaban hayvanlarda yaygın şekilde vardır. Mikroorganizmler konakçı hayvanın idrarından birkaç aydan birkaç seneye kadar atılabilir. Yaşamaları toprağın ve suyun sıcaklığıyla pH sına bağlıdır. Nötr veya bazik idrarda, 22°C üzerinde haftalarca canlı kalır. İnsana doğrudan idrarla veya kontamine olmuş toprak, su veya sebzelerle geçer. Lezyona uğramış deriden, konjonktival, nazal veya oral mukozadan insana geçer. Her yaş ve cinste görülebilir. Sıklıkla 13—19 yaş grubunda ve genç yaş gruplarında görülür. Erkeklerde görülme oranı % 75 dir. Sıcak havalarda görülme sıklığı artar.

Leptospirozis bir iş hastalığı olarak da kabul edilmektedir. Domuz ve köpek üreticilerinde veterinerlerde kömür madeni ve diğer maden işçilerinde, kanalizasyon işçilerinde, prinç tarlasında çalışanlarda, şeker kamışı tarlalarında çalışanlarda görülür. Sıçan kontrolunun ve hijyenik şartların geliştirilmesiyle kömür madeni ve kanalizasyon işçilerinde insidans azaltılmıştır. ABD'de hastaların 2/3 ünü çocuklar ve öğrenciler oluşturmaktadır. Hastaların % 20'si doğrudan kontaminasyon sonucu oluşmaktadır. Hastalık büyük oranda kontamine olmuş suda yüzme sonucu görülür. Hemen kontamine olmuş sudan balık tutma sonucu da hastalığın insanlara geçtiği bildirilmiştir. (4,5).

LABORATUAR: Leptospiralar ilk dört günde, kanda karanlık alanda görülebilir. İlk 10 günde BOS da görülebilir. 2. haftadan sonra 30 güne kadar etken idrarda görülebilir (6). Beyaz küre artabilir veya normal olabilir. Hasta insandan alınan kan hamsterlere inoküle edilerek tanıya gidilebilir. Hayvanda ateş, kilo kaybı ve ölüm olur (5). Mikroskopik olarak idrarda piyüri, hematüri olabilir. Protein iki pozitif veya fazla olabilir. Sedimentasyon göze batıcı şekilde artabilir (6). Karaciğer fonksiyon testleri bozulabilir.

Mikroorganizmlerin izolasyonu özel teknikler gerektirir. Aglütinasyon hastalığın 6. gününden 20. gününe kadar maksimum düzeyde olabilir. Bu düzey 3—4 haftaya kadar sürebilir. Antibiyotik tedavisi aglütinasyon tepkimesini baskı altına alabilir, veya geciktirebilir. Antikor yanıtı hastalara göre büyük değişiklik gösterir. Akut hastalıkta sonra birkaç yıl süreyle düşük titrede antikor saptanabilir (7).

KORUYUCU ÖNLEMLER

KAYNAĞA YÖNELİK ÖNLEMLER :

Hastalığın bildirilmiş bazı ülkelerde zoonludur. Hastaları tecrid gerekmez. İnsan atıkları kontrol edilmelidir. Filyasyon aranmalıdır. Kaynak tarım suları ise: Çizme giyilmeli, çocukların bu sularda oynaması yıkanması önlenmelidir. Hasta hayvanlar tedavi edilmelidir. Aşılama özel olarak etkindir. Japonya'da madenciler arasında uygulanmış ve başarı kazanmıştır.

Sovyetler Birliği ve Polonya'nın bulunduğu pek çok ülkede başarılı çalışmalar yapılmıştır. Bununla beraber, aşının lokal ve genel komplikasyonları çok fazladır. Sığırlar için antileptospiral aşı ABD'de bazı yıllar uygulanmıştır (1). 1973 de İsrail'de SHEN—TORİK adı verilen aşının sağlamları leptospiraya karşı koruduğu bildirilmiştir (5).

BULAŞMA YOLUNA YÖNELİK ÖNLEMLER: Kontamine olmuş içme ve kullanma sularına karşı önlem alınmalıdır. Hastaların tecridi etkili değildir. Hayvanların atıkları zararsız hale getirilmelidir. Ellerin de açık yara olanlar hasta hayvanlara ve atıklarına dokunmamalıdır. Vektörlerle ve farelerle savaşmalıdır. Leptospirozise karşı hayvanlar için hazırlanmış canlı aşı vardır.

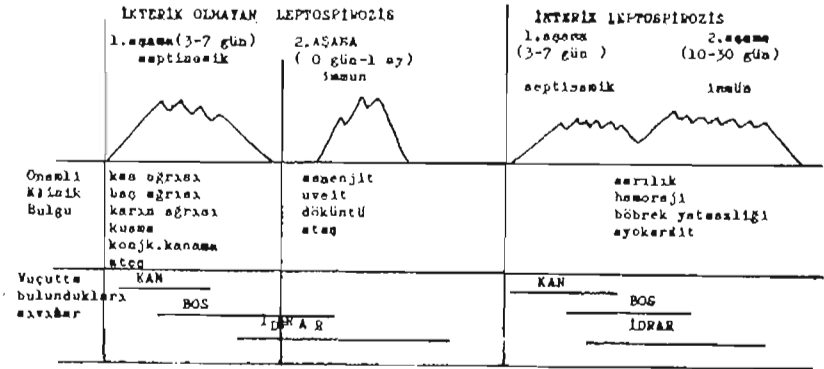
SAĞLAM KİŞİYE YÖNELİK ÖNLEMLER: Aşılar deneme aşamasındadır. Sero ve kemoproflaksi yöntemleri yoktur. Evler farelerin giremeyeceği şekilde düzeltilmelidir. Suların kontaminasyonu önlenmelidir. (5).

HAYVANLARDA LEPTOSPIROZİS: Türkiye'nin belirli bölgelerinde sığır leptospirozisinin olması, kötü hijyenik koşullar nedeniyle bu hastalığın insanlara daha sık geçebileceği kolayca anlaşılır. Leptospirozis sığırlarda özellikle yaz ve sonbahar aylarında görülür kemiricilerde patojen leptospiralar parazit olarak yaşarlar. Bu hayvanlar portör görevi görürler.

YENİCE SAĞLIK OCAĞINA BAĞLI İKİ KÖYDE LEPTOSPIROZİS SALGINININ EPİDEMİYOLOJİK İNCELENMESİ:

HASTALIĞIN İHBARI: İlk olgu Çubuk bölge hastanesi tarafından Yenice sağlık ocağına bildirildi. Çubuk bölge hastanesine başvuran bu hastada yüksek ateş, menenjal bulgular saptandı. Hastaya penisilin ve klarofenikal verildi. Hastada yapılan incelemelerde boğaz, dışı, BOS'dan alınan örneklerde herhangi bir mikroorganizma üretilmedi. Daha sonra aynı klinik tabloyu gösteren dört hasta daha belli aralıklarla hastanede tedavi edildi. Hastalarda beyaz küre 8—9 bin dolaylarındaydı. İki hastanın idrarında yoğun lökosit kümeleri görülmesi dikkat çekiyordu. Hastaların hepsi erkakti ve birinin idrarında 3—4 eritrosit görüldüğü bildirildi. Bir hastada da daha önce kanlı idrar yapma öyküsü vardı.

GRAFİK I : İKTERİK VE İKTERİK OLMAYAN LEPTOSPIROZİSİN GELİŞİMLERİ
KLİNİK BULGU VE HAZİR VUCUT SIVILARINDA BULUNDUKLARI(9):



SALGIN DURUMUNUN SAPTANMASI VE KÖYDE YAPILAN ÇALIŞMALAR:

O köye ve yöreye ait geçmiş kayıtlar incelendiğinde ve köyde yapılan çalışmalarda o seneye kadar bu tip bir hastalığın görülmediği saptandı. Köyde bir salgın durumu vardı.

Sağlık ocağı ekibi köyde geniş bir dışkı kültürü taraması yaptı. Kuyu ve çeşmelerden su örnekleri aldı. Köyün hemen altından geçmekte olan Çubuk çayından örnekler alındı. Bu arada yeni olgular saptanmaya çalışıldı. Bildirilmemiş olgular arandı.

Bu çalışmalar sonucu köyde 1 salmonella, 3 bulaşıcı bağırsak enfeksiyonu etkeni 1 salmonella P.B. ortaya çıkarıldı. Bunlara gereken ilaçlar verildi; ailelerini ve komşularına koruyucu önlemler uygulandı. Dereden alınan değişik örneklerden birinde bulaşıcı bağırsak enfeksiyonu etkeni üretildi. Bu arada çocukların çaya girmemesi sağlandı. Her aileye kişisel klor solusyonu dağıtılarak kişi kişi eğitim yapıldı. Daha sonra hastalıkla ilgili ayrıntılı çalışmalara başlandı.

YÖTEM:

● Ek 1 de sunulan soru kağıdı hazırlanıp son bir ay içinde hastalanan herkese uygulandı.

● Son bir ay içinde Çubuk bölge hastanesine Güldarba ve Esonboğa köylerinden baş vuran her hasta, poliklinik kayıt defterinden saptanarak aynı soru kağıdı bunlara da uygulandı.

● Köyde hastalanan hayvanlar saptandı. Hastalıkla ilgili ayrıntılı bilgi öğrenilmeye çalışıldı.

● Bir kroki üzerinde sığırların su içtiği yer ve çocukların dereye girdikleri yer arasında ilişkiler gösterildi.

BULGULAR:

Tablo 1: Yenice Sağlık Ocağı Bölgesinde Ağustos 1980 de Görülen Olguların Köylere Dağılımı:

Köyün Adı	Olgu Sayısı
Güldarba	8
Esonboğa	1
Toplam:	9

Tablo II : Olgunların yaş ve cins dağılımları ve dereye girme durumları:

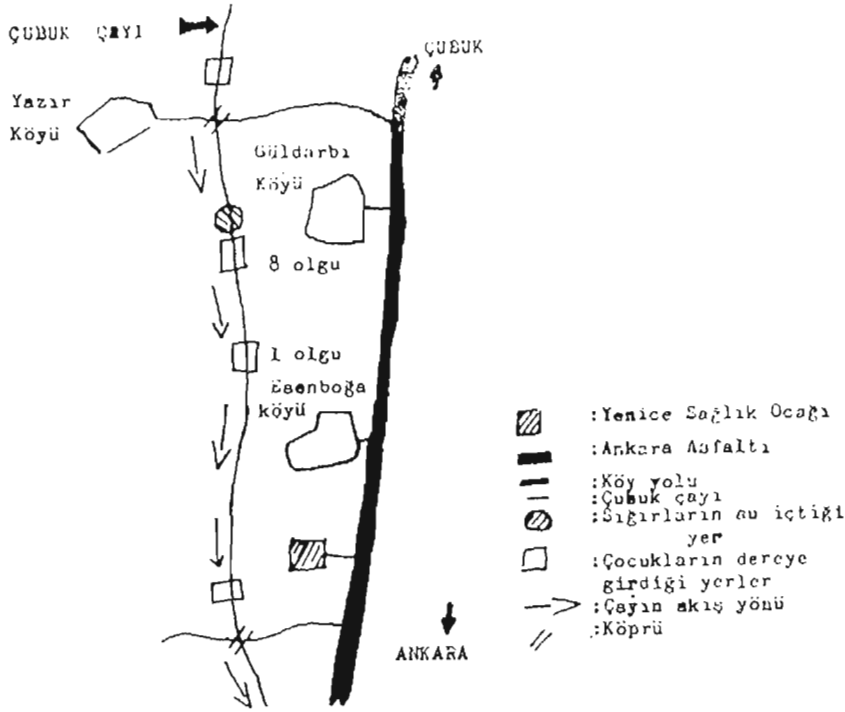
Yaş Grubu	Olgu Sayısı	Cinsi	Dereye Girme
4	1	Erkek	Var
7	1	Erkek	Var
12—18	7	Erkek	Var

Yukardaki tablolar incelendiği zaman olguların çoğunun Güldarba köyünden olduğu ve çoğunluğunun okul çağında olduğu görülmektedir. Hepsinde dereye girme öyküsü vardır.

Köyde yapılan incelemeler sonucu çocuklar hastalanmadan önce ineklerde ateş, iştahsızlık, kan işeme, ishal, bazılarının vücutlarında yaraların çıkması şeklinde bir hastalık geçirdikleri öğrenildi. Sığırlardaki hastalığın başlangıç tarihinin 15 Temmuz olduğu geriye doğru yönelik soruşturmalardan öğrenildi. Bu arada 10 dananın öldüğü saptandı.

Bölgenin ekolojik yapısında hayvanlarda kan işemeye neden olan eğretili otunun olmadığı bilinmemektedir. Eğretili otunun fazla alınmasıyla hayvanların böbreklerinde oluşan yıkıntı sonucu kan işemeye neden olduğu da bilinmektedir (8). (7, 8). Veterinerle kurulan diyalog ve yayınların taranması sonucu hayvanlardaki bu bulguların leptospirozise uyduğu anlaşıldı.

Leptospirozisin insanlardaki bulgularını içeren soru kağıtları daha önce ocak, hastane kayıtları ve köyde yapılan soruşturmalar sonucu saptanan tüm olgulara ve şüphelilere uygulandı. Bu belirtileri göstermeyenler inceleme dışı bırakıldı. (Sorular hem çocuklara hem de büyüklerine sorularak doğru bilgiler alınmaya çalışıldı).



Bu şekilde dikkati çeken nokta, çayın akış yönünün üstünde kalan Yazır köyü çocuklarının da bu aylarda dereye girmelerine karşın, hiç olgu görülmeşi idi. Bunun tersine sığırların su içtiği yer ve hemen bunların yanında dereye giren Güldarba Köyü çocuklarında 8 kişi hastalanmıştır. Biraz daha alttaki Esenboğa Köyünden 1 kişide hastalık görülmüştür. Epeyce uzak olan Yenice Köyünde hiçbir olguya rastlanmamıştır.

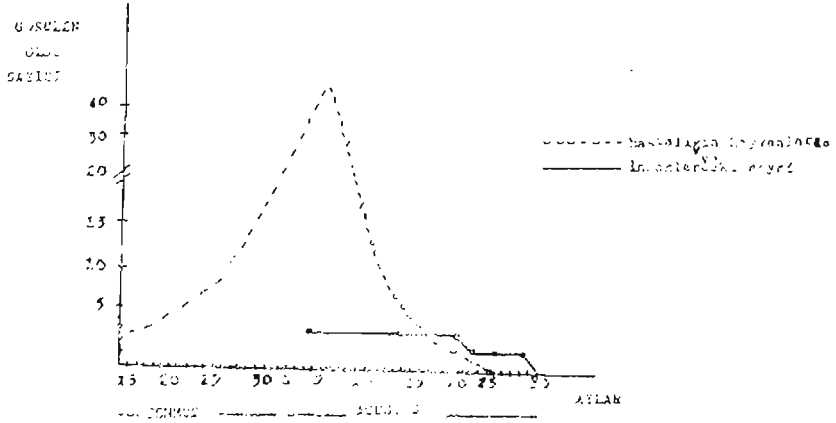
Aynı hastalar hastalıkları nedeniyle Çubuk bölge hastanesine başvurmuşlardır. Bu hastalara konan tanılar aşağıda gösterilmiştir:

Salmonella	: 1 Kişi
Menenjit	: 5 kişi
Üriner Enfeksiyon	: 1 kişi
ÜSYE ve Üriner Enf.	: 2 kişi
ÜSYE	: 1 kişi.

Not : Olguların fazlalığı aynı hastaların birden çok başvuruları nedeniyledir .

Bunlardan başka hastaneye hiç başvurmayan iki olgu daha saptanmıştır.

GRAFİK II: YENİDİRİĞİLİĞE GÖRE GÜLDARBI VE ESERKÖYÜ KÖYLERİNDE GÖRÜLEN LEPTOSPIROZİS OLGULARININ AYLARLA VE GÜZELER GÖZLEME SÜRESİ İLE İLGİLİ DURUMU :



Grafikten de görüldüğü gibi hastalık önce sığırlarda başlamıştır. Sonra insanlarda görülmüştür. İnsanlarda görülmesinin başlangıcı leptospirozisin kuluçka süresine uymaktadır.

Tablodan görülebileceği gibi hastalığın belirtileri leptospirozisin klinik belirtilerine çok benzerlik göstermektedir. Bu sonuçlar ve gözlemler hastalığın leptospirozis olduğu yolundaki kanıtları güçlendirmekteydi.

Hastalığın atak hızı Güldarbi köyü için % 7.2 ve 7—19 erkek yaş grubu için insidans: % 6.5 olarak saptandı.

Tüm bu çalışmalardan sonra hastalığın leptospirozis olduğu yolunda güçlü kanıtlar elde edildi. Bölge veteriner örgütüyle kurulan ilişki sonucu sığırlarda leptospirozisin portör olarak kalabileceği öğrenildi. Hastalığı en son geçiren ineklerden veteriner yardımıyla çift örnek kan alındı. Bu örneklerle bir Ankara Merkez Hıfzıssıhha

Tablo III : Yenice Sağlık Ocağı Bölgesinde Ağustos 1980 de Görülen Olgulardaki Klinik Bulgular:

Klinik Bulgu	Var (Sayı)	Yok (Sayı)	Cevapsız (Sayı)
Birden yükselen ateş	9	—	—
Titreme	8	—	1
Karın ağrısı	9	—	—
Kanlı idrar yapma	3	4	2
Bacaklarda şiddetli ağrı	9	—	—
Baş ağrısı	9	—	—
Kusma	6	3	—
Gözlerde kanlanma ve retroorbital ağrı	7	2	—
Menengial belirtiler	5	4	—

Enstitüsü'ne diğeri de Ankara Bölge Veteriner Laboratuvarına yollandı. Örnek kanların ikisinde leptospira üretildi. Bu sonuç varsayımı doğrular nitelikteydi. Daha sonra hastalanan çocuklardan alınan kanlardan leptospiroların 19 ayrı suşuyla ve Hıfzıssıhha Enstitüsü yardımıyla yapılan aglütinasyon çalışmaları sonucu hastalardan ikisinde pozitif aglütinasyon, bir hastada da şüpheli aglütinasyon saptandı.

Diğerlerinde aglütinasyon yanıtının alınamaması aglütinasyon yanıtının hastalara göre çok değişiklik gösterdiği ve alınan yüksek doz antibiyotiklere bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışmalar sonucu salgının leptospirozis olduğu kesinlik kazandı.

SONUÇ VE ÖNERİLER :

1 — Yapılan bu çalışma sonucu hastalığın leptospirozis olduğu kesinlik kazandı. Sığırlarda gerekli önlemler alındı.

2 — Haberleşmenin çok yakın ve ulaşımı kolay bir köyde bile sağlanamaması alınacak önlemleri ve çalışmalarını geciktirdi. Sığırların ölmesi ekonomik kayba neden oldu.

3 — Sağlık ekibinin veteriner örgütüyle beraber çalışmasının önemli görüldü.

4 — Bu salgının ortaya çıkarılmasında 1. basamak (ocak düzeyi) ve 2. basamak, (hastane düzeyi) arasındaki ilişki ve koordinasyonun önemli bir defa daha gözlemlendi.

EK 1 :

Leptospirozis Epidemiyolojik İnceleme Formu:

1 — Adı Soyadı :

2 — Yaşı :

3 — Cinsi 1—Erkek 2—Kadın

4 — İlk Hastalandığı Tarih :

5 — İkinci Defa Hastalandığı Tarih:

6 — Hastanede Konan Hastalık Tanısı: (Eğer Hastaneye Gitmişse)
(Dr. Tarafından Doldurulacak)

7 — Verilen Tedavi :

8 — Hastalık kaç gün sürdü :

Klinik Bulgular	Var	Yok	Cevapsız
1 — Birden yükselen ateş	()	()	()
2 — Titreme	()	()	()
3 — Karın ağrısı	()	()	()
4 — Kan işeme	()	()	()
5 — Kas ağrısı ve bacaklarda ağrı	()	()	()
6 — Baş ağrısı	()	()	()
7 — Kusma	()	()	()
8 — Gözlerde kanlanma	()	()	()
9 — Göz çukurlarında ağrı	()	()	()
10 — Derilerde kırmızı lekeler	()	()	()
11 — Menenjal belirtiler	()	()	()

Dereye Girme: Var Yok Varsa Tarih:
Dereye girdikten kaç gün sonra hastalandı (yaklaşık olarak) :

EPIDEMIOLOGIC INVESTIGATION ON LEPTOSPIROSIS IN TWO OF YENICE HEALTH CENTER

Dr. Uğur GÖNÜL

SUMMARY

Five menengitis cases have been diagnosed in two villages of Yenice Health Center of Çubuk, during August 1980.

As a result of an epidemiologic investigation of these cases it was found that the leptospirosis had been underlying cause the primary source of this infection was the caws. Thereafter, the children who swam in the infected river were affected.

Bacteriologic and serologic tests were carried out leptospirae were isolated from caws and positive agglutinations were obtained for children.

KAYNAKLAR :

1. «European Seminar On Veterinary Public Health» 25 Nov. -4 Dec. 1957, Warshow.
2. Ulaş, H. «Sığır Hastalıkları I», Bornava Vet. Kontrol ve Araştırma Enst. Yayınları, No. 5, İzmir, 1963.
3. Akman, M., Gülmezoğlu E. (Çeviri) «Tıbbi Mikrobiyoloji», Hacettepe Ü. Yayınları, A—15,2. baskı, 1976.
4. Jay B Santord. «Textbook Of Medicine». Ed by. Beeson—Mc, Dermot WB, Saunders Company, 1971.
5. Tuncer A. «Enfeksiyon Hastalıkları» Cilt III, Ankara, 1979.
6. Henry C, Silver K, Obrien D. «Current Pediatric Diagnösis And Treatment» 6 th. Editlon, 1980.
7. Mandel, Douglas, Bennette. «Principles And Practice Of Infectious Disease» Vol. II, Wiley Medical Publication, 1979.
8. Gessner, O. «Die Gift Und Arzneiplanzen Von Mitteleuropa Pharmakologie—Toxikologie—Therapie» 2. Afl. Carl—Winter. Universitatsvrlog, Heidelberg, 1953.

ADAMANTAN TÜREVLERİNİN MİKROKRİSTALLOSKOPİK REAKSİYONLARI

IV. TROMANTADİN HCl

Orhan N. YALÇINDAĞ

ÖZET

Tromantadin HCl'in muhtelif miyarlarla verdiği karakteristik kristal reaksiyonları tarif edilmiştir.

GİRİŞ

Adamantan türevleri tedavide, Antiviral ve Antiseptik tesirleri bakımından kullanılırlar. Biz, bir kaç Adamantan türevinin kristal reaksiyonlarını neşretmiştik (1,2,3).

Bu yazımızda da yeni bir Adamantan türevi olan, Tromantadin HCl (Memantin)'in çeşitli alkaloid çökeltme reaktifleri ile kristal reaksiyonlarını inceledik.

Tromantadin, imal eden firmanın verdiği bilgiye göre Antispasitik ve vigilan vasıfları haizdir. Literatürde Tromantadin'in mikroanalitiği için hiç bir bilgi yoktur.

Materyel ve Metod:

Bu çalışmamızda incelenen Tromantadin HCl, kimyaca 1,3 Dimethyl-5-Aminoadamantan klorhidrat olup, Merz und Co GmbH und Co. Frankfurt A.M. Federal almanya firması tarafından imâl edilmektedir. (+)

(x) Müellif, Tromantadin HCl i ve gerekli bilgileri yollayan Merz Co. GmbH Co. Frankfurt A.M, Federal Almanya firmasına teşekkür eder.

Reaktifler ve çözeltiler :

Pikrik asit çözeltisi : Pikrik asidin suda doymuş çözeltisi

5-Nitro barbitür asidi çözeltisi : 5--Nitro barbitür asidinin suda doymuş çözeltisi

Reinecke tuzu çözeltisi : Reinecke tuzunun suda % 1 lik çözeltisi

Kallgnost Çözeltisi: Sodyum tetrafenilborat'ın suda % 1 lik çözeltisi

Altın Klorür çözeltisi : $H Au Cl_4$ ün, suda % 2 lik çözeltisi

Klorplatin asitli reaktif : $H_2(PtCl_6)$ nin suda % 10 luk çözeltisi

Palladum klorür reaktifi : 1 g. $Pd Cl_2$ nin 35 ml. konsantre HCl ve 45 ml. sudaki çözeltisi.

Potasyum Ferrosiyanür : İnce toz halinde, reaktif madde.

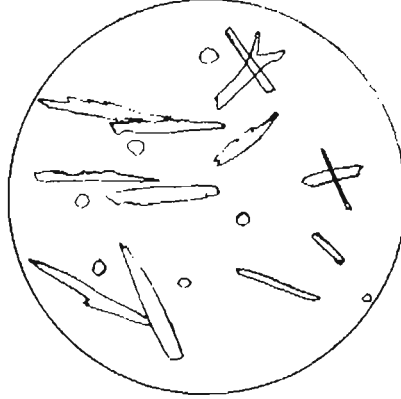
Bromplateat Reaktifi : 58 $H_2(Pt Cl_6)$ ve 10 g. NaBr in sülle 100 ml. te seyreltilmiş çözeltisi

Kadmiyum iyodür — Potasyum iyodür reaktifi : 1 g. $Cd I_2$ ve 28. potasyum iyodürün, 100 ml. ye yeter sudaki çözeltisi.

Bütün reaktif ve çözeltiler, E. Merck A.K./Darmstad'ın pro-Analysi kalitesindeki maddeleri ile hazırlanmıştır.

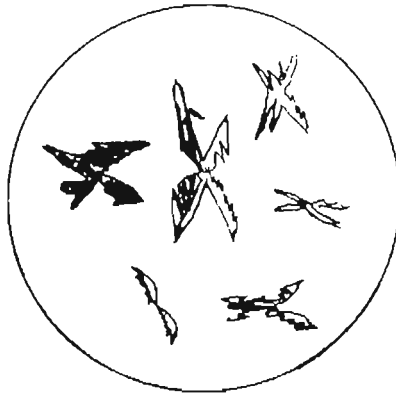
Mikrokristalloskopik Reaksiyonları

- 1 — Tromantadin HCl (T.) in % 1 lik sulu çözeltisinden 1 damlası, bir lam üzerinde, 1 damla Pikrik asit çözeltisiyle muamele edilirse, derhal, şeffaf, sarı kristaller hasil olur (Şekil 1)



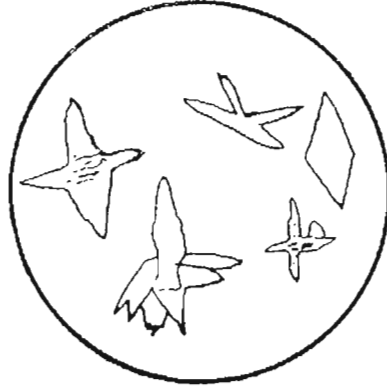
Şekil : 1 Tromantadin HCl + Pikrik asit

- 2 — T. nin % 1 lik sulu çözeltisinden 1 damlası, bir lam üzerinde, 1 damla, 5— Nitrobarbitür asidi çözeltisiyle muamele edilirse, derhal kristaller teşekkül eder (Şekil : 2)



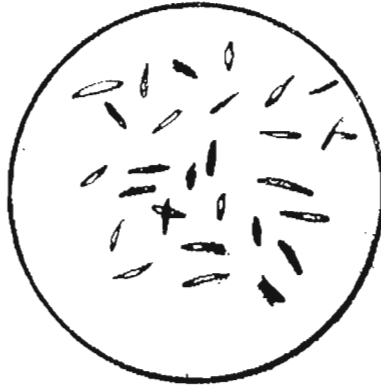
2 — Tromantadin HCl + Nitro barbitür asidi

- 3 — T. nin % 0,5 lık sulu çözeltisinden 1 damlası, bir lam üzerinde 1 damla Reinecke tuzu çözeltisile muamele edilirse, derhal şeffaf kristaller meydana gelir (Şekil : 3)



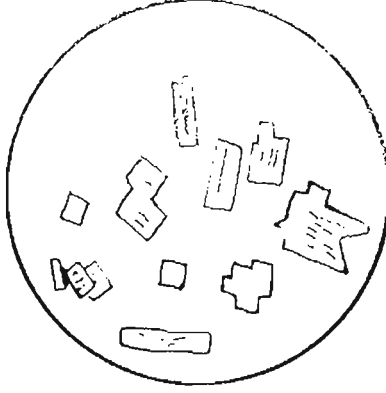
Şekil : 3 Tromantadin HCl + Reinecke tuzu

- 4 — T. nin suda % 0,5 lık sulu çözeltisinden 1 damlası bir lam üzerinde 1 damla Kalignost çözeltisile muamele edilirse, mikrokristalin bir çökelek hasil olurki, 45 X 15 büyütme ile (Şekil : 4) deki kristaller görülür.



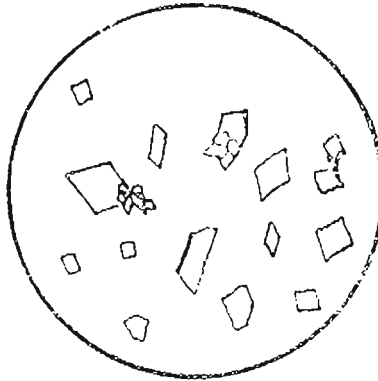
Şekil : 4 Tromantadin HCl + Kalignost

- 5 — T. nin % 0,05 lik sulu çözeltisinden 1 damlası, bir lam üzerinde 1 damla Altın klorür çözeltisile muamele edilirse, derhal solgun sarı renkli kristaller meydana gelir (Şekil 5)



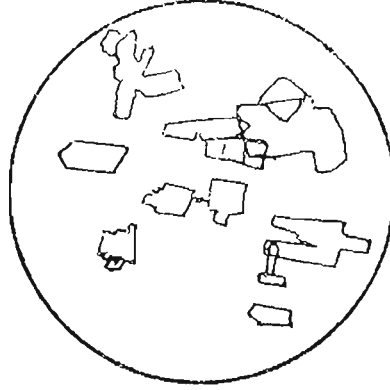
Şekil : 5 Tromantadin HCl + Altın Klorür

- 6 — T. nin % 0,5 lik çözeltisinden 1 damlası, bir lam üzerinde, 1 damla Klorplatin asidi çözeltisile muamele edilirse, kristallin bir çökelek hasil olur (Şekil : 6)



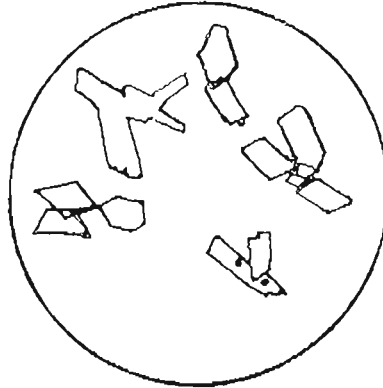
Şekil : 6 Tromantadin HCl + Klorplatin asidi

- 7 — T. nin % 0,5 lik çözeltilisinin 1 damlası, bir lam üzerinde 1 damla Bromplateat reaktifi ile muamele olunursa, derhal şeffaf, —sarı renkli kristaller teşekkül eder (Şekil : 7)



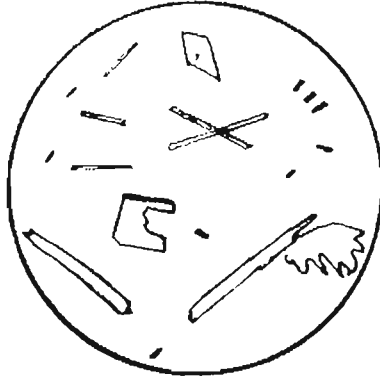
Sekil : 7 Tromantadin HCl +
Bromplateat reaktifi

- 8 — T. nin % 0,5 lik çözeltilisinden 1 damlası, bir lam üzerinde 1 damla, Palladium klorür çözeltisiyle muamele olunursa, derhal şeffaf kristaller hasil olur (Şekil : 8)



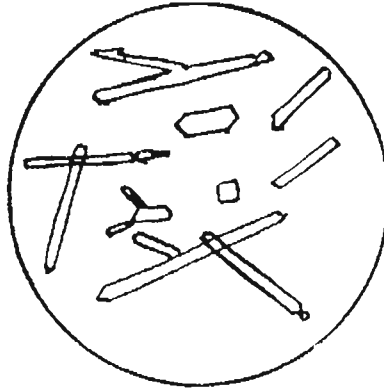
Sekil : 8 Tromantadin HCl +
palladium klorür

- 9 — T. nin suda % 1 lik çözeltisinden 1 damlası, bir lam üzerinde, potasyum ferrosiyanür tozunun bir kaç partikülü ile muamele edilirse, şeffaf kristaller meydana gelir (Şekil : 9)



Şekil : 9 Tromantadin HCl +
Potasyum Ferrosiyanür

- 10 — T. nin % 2 lik sulu çözeltisinin 1 damlası, bir lam üzerinde, 1 damla Kadmium iyodür—Potasyum iyodür reaktifi ile muamele edilirse, kristaller teşekkül eder (Şekil : 10)



Şekil : 10 Tromantadin +
Kadmium iyodür -
Potasyum iyodür

NETİCE

Tromantadin klorhidratın indantifikasyonu için, kristal reaksiyonları tarif edilmiştir.

MIKROCHEMISCHE REAKTIONEN EINES ADAMANTAN—DERIVATES

IV. Mitteilung . Tromantadin

O.N. Yalçındağ

1. Einleitung

Abkömmlinge der adamantanreihe spielen als antiviraler und antiseptischer wirkung in der Therapie. Wir haben berichtet die Kristallreaktionen einige adamantanderivate (1,2,3) im folgenden wird über Kristallreaktionen eines neues adamantanderivates, Tromantadin HCl (Memantine) mit verschiedenen Alkaloidfällungsreagentien berichtet. Tromantadin hat nach dem angaben der Herstellerfirma, Antispastische und Vigilanzfördernde eigenschaften. In der Litaratur gibt es keine Angaben für die mikroanalytik des Tromantadlins.

Chemisch ist 1,3 —dimethyl—5—aminoadamantan.

2. Untersuchungen und ergebnisse

Bei der Überprüfung der nachfolgendem fällungsreagenzien werden in den Abb. (1—10) wiedergegebenen Kristallformen beobachtet.

3 Experimenteller teil

3.1. Reagenzlen

Pikrinsäure Lösung : Gesättigte Lösung von Pikrinsäure in wasser.

5—Nitrobarbitursäure Lösung : Gesättigte Lösung von 5—Nitrobarbitursäure in wasser.

Reineckesalzlösung : Lösung von 1 g. Reineckesalz in 100 ml. wasser.

x Für die Beschaffung der versuchssubstanz und Angaben dankt der Verfasser der Firma Merz und Co. GmbH und Co. Frankfurt a. M. BRD.

Kalignost Lösung : Lösung von 1 g. Natriumtetraphenyborat in 100 ml. wasser.

Goldchlorid Lösung : Lösung von 2 g. $H Au Cl_4$ in 100 ml. wasser.

Chlorplatinsäure Reagenz : Lösung von 10 g. $H_2 (Pt Cl_6)$ in 100 ml. wasser

Bromplateat Reagenz : Lösung von 5 g. $H_2 (Pt Cl_6)$ und 10 g. Na Br. in 100 ml. wasser.

Palladium Chlorid Reagenz : Lösung von 1 g. $Pd Cl_2$ in 35 ml. Konz. HCl und 45 ml. wasser.

Kaliumhexacyanoferrat (II) als feste substanz (Pulver)

Cadmiumjodid-Kaliumjodid Reagenz : Lösung von 1 g. Cadmiumjodid und 2 g. Kaliumjodid in 100 ml. wasser.

3.2. Durchführung Kristallreaktionen

3.2.1. Versetzt man 1 Tropfen einer 1 proz. Lösung von Tromantadin HCl in wasser, auf einem Objektträger mit 1 Tropfen Pikrinsäure Lösung, so entstehen sofort, transparente gelbe kristalle (Abb. 1.)

3.2.2. Analog 3.2.1. Bilden sich aus T. und 5-Nitrobarbitursäure Lösung, sofort kristalle, wie sie Abb. 2. zeigt.

3.2.3. Analog 3.2.1. entsteht bei verwendung einer 0,5 proz. Lösung von T. und Reineckesalzlösung, sofort transparente Kristalle wie sie Abb. 3. zeigt.

3.2.4. Analog 3.2.1. entsteht bei verwendung einer 0,5 proz. Lösung von T. und Kalignostlösung mikrokristalline fällung, bei vergrößerung 45X15 wie sie Abb. 4 zeigt.

3.2.5. Analog 3.2.1. entsteht bei verwendung 0,05 proz. Lösung von T. und Goldchloridlösung, Sofort blassgelber Kristalle wie sie Abb. 5 zeigt.

- 3.2.6. Analog 3.2.1. entsteht bei verwendung einer 0,5 proz. Lösung von T. und Chlorplatinsäurelösung, eine kristalline fällung wie sie Abb. 6 zeigt.
- 3.2.7. Analog 3.2.1. entsteht bei verwendung einer 0,5 proz. Lösung von T. und Bromplattatreagenz, sofort eine transparente, hell braun-gelb gefärbte Kristalle (Abb. 7.)
- 3.2.8. Analog 3.2.1. bilden sich bei verwendung 0,5 proz. Lösung von T. und Palladiumchloridlösung, sofort transparente Kristalle wie sie Abb. 8 zeigt.
- 3.2.9. Versetzt man 1 Tropfen einer 1 proz. Lösung von T. auf einem Objektträger mit einige pulver partikeln von Kaliumhexazyanofferrat (11), so entstehen transparente Kristalle (Abb. 9)
- 3.2.10. Analog 3.2.1. bilden sich bei verwendung einer 2 proz. Lösung von T. und Cadmiumjodid —Kaliumjodid Reagenz. Kristalle wie sie Abb. 10 zeigt.

Zusammenfassung

Zur identifizierung von Tremantadin HCl werden Kristallreaktionen beschrieben.

KAYNAKLAR

1. O.N. Yalçındağ (1975). Microchemische reaktionen eines antiviralen arzneimitles (1—Adamantanamine). Sci. Pharm. 43, 39.
2. O.N. Yalçındağ, E. Onur. (1975). Microchemische reaktionen eines Adamantan derivatives. Sci. Pharm. 43, 283.
3. O.N. Yalçındağ. (1979). Microchemische reaktionen eines neuen antimikrobiellen Mittels Dowicil. Sci. Pharm. 47, 37.

TÜRK KODEKSİ İÇİN p. HİDROKSI BENZOE ASİDİ METİL VE PROPİL ESTERLERİ METİN TEKLİFİ

Doç. Dr. Orhan N. YALÇINDAĞ

ÖZET

1974 Türk kodeksinde; p. Hidroksi Benzoe asidi Metil ve Propil esterleri monografileri mevcut değildir. Bu sebeple biz bu esterler için birer metin teklifi hazırladık.

GİRİŞ

Bilindiği gibi, bir çok ilaç şekillerini, fungus ve diğer mikroorganizma türmelerinden korumak için, p. Hidroksi Benzoe asidi esterlerini kullanmak ilaç sanayiinde pek yayılmıştır.

Türk ilaç sanayiinde de geniş çapta kullanılan bu maddeler, nedense 1974 Türk kodeksine alınmamışlardır.

Ama bu maddeler, bütün modern Farmakopelerde yazılıdır ve Türk kodeksine de alınmaları zaruridir.

Bu sebeple biz, ilerki Türk Kodeksine konulmak üzere adı geçen esterler için birer monografi teklifi hazırladık.

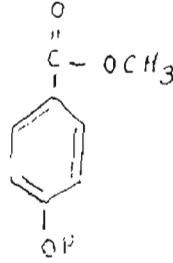
Bunda esas, dünya Farmakopelerinin kabul ettikleri hususlar ve kullanan muayene metodlarının Türkiye koşullarına uygun olanlarının seçilmesidir.

Bazı Farmakopeler, pahalı aletler kullanan muayene metodları almışlardır. Bu husus ekonomik yönden bizim şartlarınıza uygun düşmez. Biz de gene ekseriyetle kullanılan ve bizim şartlarımıza uygun metodları tercih ettik.

Diğer taraftan, muhtelif dünya Farmakopeleri, gayri safiyet ararken, çok değişik oranlar almışlardır. Bunlardan ençok yakın olanlarını ve en fazla rağbet görenini almak en mantıklısı idi.

METHYLIUM p. HYDROXYBENZOİCUM
METİL p. HİDROKSİBENZOAT

$C_9H_8O_3$



Mol. Ağır. : 152,2

Renksiz kristaller halinde, pek hafif kokulu, hemen lezzetsiz bir tozdur. Dil üzerinde önce hafif bir yanma, sonra hafif bir hissizlik yapar. Suda zor, Metanol, Etanol, ve eterde kolay erir. Erime noktası: 125 — 128°C dir.

Tanım Reaksiyonları :

- 0,5 g. madde üzerine 5 ml. 3 N. Sodyum Hidroksit çözeltisi ilâve edildikten sonra su banyosunda 5 dakika ısıtılır. Soğuduktan sonra 7 ml. 3 N sülfat asidi ilave edilir, renksiz kristaller şeklinde bir çökelek hasil olur, çökelek bir filtrede toplanır, su ile yıkanır. 105°C. de 30 dakika kurutulmuş kristaller 212—215°C. arasında parçalanarak erirler.
- 0,02 g. madde 6 damla alkolde çözülür, üzerine 5 ml. su konup 3 damla % 3 Demir 3 klorür sulu çözeltisi ilâve edilir. Menekşe rengi hasil olurki, 5 ml. etanol ilâvesile renk sarıya döner.
- Maddenin suda doymuş çözeltisinden 3 damla alınır, üzerine 10 damla Milleon miyyarı konup, karışım kaynatılır. Mavimtrak kırmızı renk hasil olur.

Safılık Muayeneleri :

- Çözünmeyen gayri safiyetler ve renk : 0,5 g. madde, 5,0 ml. Etanolde çözülür, mahlul hafif bulanık olabilir, renksiz olmalıdır.

— Asit gayrı safiyetler : Maddenin suda doymuş çözeltisinden 50 ml. alınır, 5 damla Metil Kırmızısı çözeltisi konur, çözelti kırmızı renk alır, en çok 6 damla N/10 sodyum hidroksit çözeltisi ile renk sarıya döner.

— Ağır metal iyonları : Metil hidroksibenzoatın suda doymuş çözeltisinden 10 ml. alınıp 1 damla % 6 lık sodyum sülfür çözeltisi ilave edilerek, çalkalanır. Diğer bir tübe 10 ml. (ml. de 1 mcg. Kurşun iyonu) kurşun asetat çözeltisi konup aynı şekilde muamele edilir, nümune çözeltisinin rengi, standard çözeltinininkinden koyu olmamalıdır.

Organik gayrı safiyetler :

0,200 g. madde, 5,0 ml. % 95 lik Sülfat asidinde çalkanarak çözülür. 5 dakika sonra karışım ya renksiz kalmalı veya şu standard renkten daha koyu renk almamalıdır:

0,30 ml. (4,51 g. $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ + 3,2 ml. 6 N. HCl — su ad. 100 ml.

0,30 ml. (6,5 g. $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ + 3,0 ml. 6 N. HCl — su ad. 100 ml.

0,40 ml. (6,242 g. $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ — su ad. 100 ml.

4,00 ml. % 1 HCl

Klorür İyonları :

Metil p. Hidroksi benzoatın suda doymuş çözeltisinden 1 ml. alınıp su ile 10 ml. ye tamamlanır.

Aynı büyüklükte bir tübe 2 ml. Cl^- iyonu mukayese çözeltisi konup gene su ile 10 ml. ye tamamlanır.

Her iki tübe 0,5 ml. % 25 lik Nitrat asidi ve 0,5 ml. % 2 lik Gümüş Nitrat çözeltisi konup çalkanır. 5 dakika sonra hutule gelir, opalesanslar mukayese edilir. Analiz çözeltisi ihtiva eden tübün opalesansı, etalon çözeltisi eden tübünkinden daha fazla olmamalıdır.

Klor iyonu mukayese çözeltisi : Önceden kalsine edilmiş sodyum klorürden 0,1649 g. tartılıp suda çözülür ve 1000 ml. ye getirilir. Bu çözeltiden 10 ml. alınıp su ile 100 ml. ye tamamlanır. Bunda 10 mikrogram $Cl^-/ml.$ vardır.

Sülfat iyonları :

Metil p. Hidroksi Benzoatın suda doymuş çözeltisinden 10 ml. alınıp, bir kaç damla klorür asidi ve bir kaç damla % 12 Baryum klorür çözeltisi ilave edilir. 10 dakika zarfında hiç bir opalesens görülmemelidir.

Sülfat külü :

1,0 g. madde üzerinde tayin yapılıncaya, sülfat külü % 0,1 den fazla olmamalıdır.

Miktar tayini :

0,100 g. madde dikkatle tartılır, zımpara kapaklı bir erleninde, 10 ml. %4,5 luk sodyum hidroksitte çözülür, su banyosunda 15 dakika ısıtılır. Soğuduktan sonra, 50,00 ml. Potasyum Bromat çözeltisi katılır, 3,0 g. potasyum Bromür konup çözülür. 10 ml. 3 N sülfat asidi ilave edilip, 15 dakika karanlıkta bekletilir. Çözeltiye 1 g. potasyum iyodürün, 5 ml. sudaki çözeltisi katılır. Titrasyonun sonuna doğru nişansta çözeltisi katılarak N/10 sodyum tiosulfat çözeltisiyle geri titre edilir :

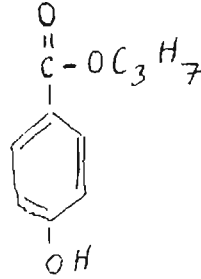
1 ml. N/10 Potasyum Bromat = 2,537 mg. $C_6H_5O_3$

Metil p. Hidroksibenzoat % 99 — 101,5 saf madde ihtivâ eder.

PROPYLIUM p. HİDROKSİBENZOİCUM

Propil p. Hidroksibenzoat

$C_{10} H_{12} O_3$



Mol. ağırlığı : 180,2

Beyaz, çok hafif acı lezzetli, kristaller halinde bir tuzdur. Suda çok zor erir. Aseton, etanol ve eterde kolay erir, Erime noktası 95 — 98°C. dir.

Tanıma reaksiyonları :

- 0,5 g. madde üzerine 5 ml. 3 N. sodyum hidroksit ilâve edildikten sonra, su banyosunda 5 dakika ısıtılır. Soğuduktan sonra 7 ml. 3 N. sülfat asidi katılır, renksiz kristaller şeklinde bir rüsup hasil olur. Rüsup bir filtrede toplanır ve su ile yıkanır. 105°C de 30 dakika kurutulan kristaller 212—215°C de parçalanarak erirler.
- 0,20 g. madde, 6 damla alkolde çözülür, üzerine 5 ml. su konup, 3 damla % 3 Ferriklorür sulu çözeltisi ilâve edilir, menekşe renk hasil olur ki, 5 ml. alkol ilâvesiyle sarıya döner.
- Suda doymuş çözeltisinden 3 damla alınır, üzerine 10 damla Millon miyarı konup kaynatılır. Mavimtrak kırmızı renk hasil olur.

Saflık muayeneleri :

- **Çözünmeyen gayri safiyetler ve renk :**

0,5 g. madde 5 ml. etanolda çözülür, mahlul hafif bulanık olabilir, renksiz olmalıdır.

— **Asit gayri safiyetler :**

Suda doymuş çözeltisinden 50 ml. alınır, 5 damla metil kırmızısı çözeltisi katılır. Karışım kırmızı renk almalı, en çok 6 damla N/10 sodyum hidroksitle renk, sarıya dönmelidir.

— **Ağır metal iyonları :**

Propil p. Hidroksibenzoatın suda doymuş çözeltisinden 10,0 ml alınır, üzerine 1 damla % 6 sodyum sülfür çözeltisi konup çalkalanır. Diğer bir tübe 10,0 ml. 1 mikrogram/ml. Pb^{2+} + ihtiva eden kurşun Asetat çözeltisi konur, aynı şekilde muamele edilir. Numune çözeltisi bulunan tüpün rengi, standard çözelti bulunan tüpünkünden daha koyu olmamalıdır.

— **Organik gayri safiyetler :**

0,200 g. madde, 5,0 ml. % 95 lik sülfat asidinde çalkalanarak çözülür. 5 dakika sonra karışım ya renksiz kalmalı veya şu standard renkten daha koyu olmamalıdır :

0,30 ml. (4,51 g. $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ + 3,2 ml. 6 N HCl — su ad.100 ml.)

0,30 ml. (6,50 g. $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ + 3,0 ml. 6 N HCl — su ad.100 ml.)

0,40 ml. (6,242 g. $CuSCN \cdot 5H_2O$ — su ad. 100 ml.)

4,00 ml. % 1 HCl

— **Klorür iyonları :**

Propil p. Hidroksibenzoatın suda doymuş çözeltisinden 1 ml. alınıp su ile 10,0 ml. ye tamamlanır.

Aynı büyüklükte bir tübe 2 ml. Cl^- iyonu mukayese çözeltisi konup, gene su ile 10,0 ml. ye tamamlanır.

Her iki tübe 0,5 ml. % 25 Nitrat asidi çözeltisi ve 0,5 ml. Gümüş nitrat % 2 çözeltisi konup çalkanır. 5 dakika sonra, husule gelen opalesanslar mukayese edilir : Analiz çözeltisi ihtiva eden tübünki etalon çözeltisinininkinden daha fazla opalesans göstermemelidir.

Cl⁻ iyonu mukayese çözeltisi : Önceden kalsine edilmiş sodyum klorürden 0,1649 g. tartılıp suda çözülür ve 1000 ml. ye tamamlanır. Bundan 10,0 ml. alınıp su ile 100,0 ml. ye getirilir. Bunun ml. de 10 mcg Cl⁻ iyonu vardır.

— Sülfat iyonları :

Propil p. Hidroksibenzoatın suda doymuş çözeltisinden 10 ml. alınıp bir kaç damla klorür asidi ve bir kaç damla % 12 lik Baryum klorür çözeltisi ilave edilir. 10 dakika zarfında hiç bir opalesans görülmemelidir.

— Sülfat külü :

1,0 g. madde üzerinde tayin yapılırca, sülfat külü % 0,1 den fazla olmamalıdır.

Miktar Tayini

0,120 g. madde dikkatle tartılır, zımpara kapaklı bir erlende 10 ml. % 4,5 luk sodyum hidroksitte çözülür, su banyosunda 15 dakika ısıtılır soğuduktan sonra 50,00 ml. N/10 Potasyum Bromat çözeltisi ilâve edilir. 3,0 g. potasyum Bromür konup çözülür, 10 ml. 3 N. Sülfat asidi ilâve edilip, 15 dakika karanlıkta bekletilir. Çözeltiye 1,0 g. potasyum iyodürün 5 ml. sudaki çözeltisi katılır, titrasyonun sonuna doğru, nişasta çözeltisi katılıp N/10 Tiyosülfat çözeltisi ile geri titre edilir :

1 ml. N/10 Potasyum Bromat = 3,003 mg. C₁₀ H₁₂ O₃
Maddenin Propil p. Hidroksibenzoat muhtevası % 99 — 101,0 olmalıdır.

Pro Pharmacopea

Proposition d'une texte pour la nouvelle pharmacopée Turque pour les
préservatifs du type des esters de l'acide p. Hydroxybenzoïque

Orhan N. YALÇINDAĞ

Résumé

Dans le texte de Pharmacopée Turque 1974 n'existe pas les
monographies des esters méthylique de l'acide p. Hydroxybenzoïque.
Nous avons exposé des textes pour ces esters très utilisés, dans
l'industrie Pharmaceutique Turque.

KAYNAKLAR

1. Pharmacopea hungarica editio VI. Budapest 1967
2. Pharmacopée Française IX ed. Paris 1973
3. British Pharmacopea 1980
4. U.S.P. XX 1980
5. Pharmacopea Helvetica, Bern 1971
6. Deutsches Arzneibuch 8. 1978
7. Pharmacopée Belge V. 1962
8. Farmacopea ufficiale della Repubblica Italiana 8. ed. Roma 1970
9. Nederlandse Farmakopee 1973
10. Pharmacopoea Bohemoslovenica II. Praha 1954
11. Farmacopeea Româna ed. IX București 1976
12. Pharmacopoea Nordica — København 1963

