

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

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

Cilt : 36 — Sayı : 2

( 1 9 7 6 )

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 : 36 — No : 2

ISSUED BY  
PUBLIÉ PAR  
HERAUSGEGEBEN VOM

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

Senede Üç defa çıkar

**The Bulletin is issued three times a year.**

**Revue paraissent trois fois par an.**

**Die Zeitschrift erscheint dreimal Jaerlich.**

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>1 — Dr. Elhan ÖZLÜARDA - Dr. Mustafa GÜREL - Mustafa KESKİN - İbrahim AKYILDIZ - Adnan DOĞAN</b>	
Kuduz'da Yeni Gelişmeler ve Türkiye'de 1970-1975 yıllarında Semple Yöntemi ile Hazırlanmış Aşının Uygulama Sonuçları . . . . .	153-169
Recent Advances in Rabies and Results of Rabies Vaccinations in Turkey during the last six years (1970 - 1975) . . . . .	170-171
<b>2 — Dr. Erol AKAN</b>	
Beta - Propiolakton ile inaktive edilen Semple usulü kuduz aşılı ile yapılan potens ve serum nötralizasyon saha çalışmaları . . . . .	172-186
Potens studies of Semple Vaccine, inactivated by Beta - Propiolacton, in Field . . . . .	186-188
<b>3 — Dr. Özenç TIMLIOĞLU - Ecz. Nida BESBELLİ</b>	
Kalp Glikozidlerinin dokudaki dağılımına ilişkin çalışmalar . . . . .	189-201
<b>4 — Dr. Orhan N. YALÇINDAĞ</b>	
Amino Asit Perfüzyon Çözeltilerinin Analitiği ..	202-215
<b>5 — Dr. Orhan N. YALÇINDAĞ</b>	
Rifamycin SV Na ve Rifampicin'in kapılar Dina- moliz Metodu ile ayırıcı teşhisleri . . . . .	216-221

Differentiation of Rifamycin SV Na and Rifampicin . . . . .	222-223
<b>6 — Dr. Ahmet MERDİVENÇİ - Muallâ ŞENGÜL Muzaffer BAYDEMİR</b>	
Askariyazın ve Enterobiazın iyiletiminde Thiabendazole ile Mebendazole'ün karşılaştırılması . . . .	224-234
Comparison of Thiabendazole and Mebendazole in the treatment of ascariasis and enterobiasis . . . .	235-237
<b>7 — Dr. Ahmet MERDİVENÇİ - Muzaffer BAYDEMİR Muallâ ŞENGÜL</b>	
Giardiyazın iyiletiminde Tinidazole ile Nitrimidazin'in karşılaştırılması . . . . .	238-245
Comparison of Tinidazole and Nitrimidazine in the treatment of giardiasis . . . . .	246-247
<b>8 — Dr. Erol AKAN - Uz. Bio. Pauline AKSUNGUR Dr. Cemil KOBAL - Bio. Mehmet ZEYBEKOĞLU</b>	
İdrar yolları E. coli enfeksiyonlarının serolojik tetkiki . . . . .	248-255
<b>9 — Dr. Azmi ARI</b>	
Yugoslav Bilim ve Sanat Akademisinin, Kızamık, Poliyo ve Boğmaca aşılarının dayanıklılık ve etkinliği ile ilgili onuncu Uluslararası İmmunoloji Simpozyum izlenimleri (28 - 29 Ekim 1976 Zagreb - Yugoslavia) . . . . .	256-263
<b>10 — Haber - Olaylar - Duyuru . . . . .</b>	<b>264-266</b>

# KUDUZ'DA YENİ GELİŞMELER VE TÜRKİYE'DE 1970 - 1975 YILLARINDA SEMPLE YÖNTEMİ İLE HAZIRLANMIŞ AŞININ UYGULAMA SONUÇLARI

Dr. Elhan ÖZLÜARDA (\*)      Dr. Mustafa GÜREL (\*\*)  
Mustafa KESKİN (\*\*\*)      İbrahim AKYILDIZ (\*\*\*)

Adnan DOĞAN (\*\*\*)

(Dergiye verildiği tarih : 22.8.1976)

## Ö Z E T

Türkiye'de 1970 - 1975 yıllarını kapsayan 8 yıllık sürede 201.968 kişiye kuduz aşısı uygulanmıştır. Bunlardan, kuduz veya kuduz şüpheli hayvan tarafından ısırılmış veya temas edilmiş olan 142.202 kişiden 18 sı (% 0,01) aşıya karşın kudurmuş, 13 ünde (% 0,009) aşı komplikasyonu görülmüştür. Aşıya karşın kudurma olgularına daha çok, çıplak deriden, kafa ve el bölgesinden, ya da birkaç yerden birden ısırılmalarda rastlandığı saptanmış ve bu olgularda rol oynayabilecek çeşitli faktörlere değinilmiştir. Gözlem sonunda sağ-lam kalan hayvanlar tarafından ısırılan ve aşılanan 58.768 kişide % 0,007 oranında komplikasyon görülmesi, gereksiz aşılama-ların sakıncalarını bir kez daha ortaya çıkarmıştır. Isırılma olgularından en çok köpeklerin sorumlu olması nedeni ile, kuduzla savaşta, sahihsiz köpeklerin öldürülmesi ve sahipli hayvanların aşılınması, ayrıca ülkede doğal kuduz odaklarını saptayacak bir sürveyans sistemi kurulması gereğine değinilmiştir.

## GİRİŞ :

Kuduz, bütün dünyada üzerinde önemle durulan bir sorun olmakta devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO=DSÖ), Besin ve Tarım Örgütü (FAO) ve Uluslararası Epizootiler Ofisi ile işbirliği halinde, dünya ülkelerinden gelen raporları değerlendirmekte, yayımlamakta, aynı zamanda çeşitli ülkelerde kuduzla karşı alınan önlemlerden elde edilen sonuçları karşılaştırarak

(\*) RESAMENS Viroloji ve Virus Aşları Bölümü Başkanı.

(\*\*) Aynı Bölüm, Kuduz Aşı Üretim Laboratuvarı Şefi.

(\*\*\*) Aynı Laboratuvar, Tıp Teknisyenleri.

bu konuda en yararlı olacak yöntemi araştırmaktadır. Amerika Zoonozlar Merkezi'nin düzenlediği bir bölgesel kuduz sürveyans sisteminin, tüm ülkelerde uygulanması önerilmektedir.

Son yıllarda doku kültürlerinde ve enfekte hayvanlardan alınan dokularda yapılan incelemeler, kuduz virus partikülünün morfolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamış ve bu morfolojik yapı nedeni ile, bir «rhabdovirus» olarak sınıflandırılmıştır. Bu grubun  yeleri, mermiye benzer  ubukcuklar şeklinde, zarflı virionlardır. Silindirin  apı 70 nm ve uzunluğu yaklaşık 175 nm dir. Zarf üzerinde, 10 nm uzunluğunda çıkıntılar vardır. Bu grubun birçok üyesinde, paramiksovirusların n kleoproteinlerine benzer internal bir heliks bulunur. Genomu, tek-iplik ekli bir RNA dir. Virus partikülleri, hücre yüzey zarından tomurcuklanarak oluşurlar. Bu grubun  yeleri arasında kuduz virusundan başka, 6 arbovirus (sığırların veziküler stomatit virusu ve birkaç yarası virusu), alabalık hemorajik septisemi virusu, (Egtved virus) Drosophila sigma virusu ve bir miktar bitki virusları vardır. İnsan için o'dukça patojen bir simian virus olan Marburg virusu da, birçok özellikleri ile rhabdovirus'lara benzemekle beraber, çok uzun şekilleri bulunmaktadır (1).

Kuduz virus partikülleri; virus membranındaki glikoprotein antijeni ve i te bir nükleoprotein antijeni olmak üzere başlıca iki antijeni içerirler. Nötralizan antikörler oluşturan ve hayvanları enfeksiyondan koruyan antijenlerin yalnız glikoprotein antijenleri olduğu bildirilmektedir (2). Klasik kuduz virusu ve Afrika'da izole edilen bir miktar virus ortak bir nükleoprotein antijeni taşımaktadırlar. Bununla beraber, bu viruslar, virus-nötralizasyon (NT) ve çapraz-koruma testlerine tabi tutuldukları zaman, önemli farklanma göstermekte, bu durum da membran proteinlerinin farklı olduğunu ortaya çıkarmaktadır.

Rhabdovirus'lara dahil edilen kuduz grubunun deneysel serolojik sınıflandırılması Tablo 1'de verilmiştir. Deney hayvanlarında yapılan incelemelerde, ilk üç serotip arasında, dağılım ve patogenezi bakımından yakın benzerlikler bulunmuştur. Böcek crijinli olup, sınıflandırılmamış iki virusun özellikleri henüz tamamen aydınlatılmamıştır; yalnız bebe farelerde beyin-içi patojeniktir, ve böcek ve memeli hücre kültürlerinde  rerler. Bu viruslardan birine karşı olan nötralizan antikörler, Kuzey Nijerya'-

Tablo 1 -- Rhabdovirus'lara bağlı Kuduz Virus Grubu'nun ortak özellikleri

Morfoloji	Mermi şeklinde, zarflı, yaklaşık 70 x 175 nm boyutlarında çabukçuklar. Zarf üzerrinde 10 mm uzunluğunda çıkıntılar, içinde helikal ve tek iplikci RNA bulunur.
Kimyasal yapı	Yaklaşık % 74 protein, % 1 RNA, % 22 lipidler ve % 3 karbonhidrat. Total proteinin 1/3 ü nükleokapside, 1/2 si glikoproteine bağlıdır. Geri kalanı membran proteinidir.
Olgunlaşma	Sitoplazmik membrandır.
Inaktivasyon	Lipid çözücüler ve % 0,1 tripsinle hızla inaktive olur.
Nükleokapsid	Enfeksiyöz değildir; kompleman birleştirme (CF) aktivitesi gösterir. CF antikorları oluşmasını sağlar.
Antijenler	Nükleoprotein antijeni ortak, membran proteinleri farklıdır. Nötralizan antikorlar membrandaki glikoproteine karşı oluşur.
Knakçılar	Geniş bir konakçı grubu vardır. Memeliler, balıklar, böcekler vb.
Serolojik sınıflandırma	<p>Serotip 1 : Prototip suş CVS dünyanın çeşitli bölgelerinden saha ve laboratuvar suşlarını ve Merkezi Avrupa'daki bölgelerden yeni tanınan kemirici izolmanlarını kapsar.</p> <p>Serotip 2 : Prototip suş Lagos yarasa suşu, Nijerya'da meyve yiyici yarasaların biraraya toplanmış beyinlerinden izole edilmiştir.</p> <p>Serotip 3 : Prototip suş Mokola, kır fareleri ve insandan birkaç kez izole edilmiştir.</p> <p>Serotip 4 : Henüz sınıflandırılmamış suşlar, Nijerya'da bir attan ve Culicoides spp. ve Mansonia uniformis sivrisineklerinden izole edilmiştir.</p>

da sığırlar arasında yaygındır, fakat henüz memeli bir konakçıdan izole edilmemiştir. Kuduz virusu ve Nijerya at virusunun birbirlerine, Lagos yarasa virusuna olduklarından daha yakın oldukları deneylerle gösterilmiştir (3, 4, 5).

Kuduz virusunun in vitro replikasyonunun dinamiği hakkındaki bilgiler, hücre kültürlerinde virusun üremesi için en uygun koşullar, virus ile konakçı hücre arasındaki karşılıklı etkiler ve eriyebilen kompleman bağlayıcı virus antijenlerinin özellikleri üzerindeki çalışmalarla artmıştır. Konsantre ve inaktive kuduz aşısının dolaşım interferonu oluşturduğu ve sokak virusuna karşı korunmanın interferon uyarımı ile ilgili olabileceği, deney hayvanlarında gösterilmiştir. Bu durum, interferon uyarıcısı ile beraber yapılacak profilaktik immünizasyonun kombine etkisinin yararlı olacağı izlenimini vermiş ve araştırmaya değer bulunmuştur.

Virus nötralizan antikorların düzeyini saptamak için şimdi bazı laboratuvarlarda, agarosla süspansede edilmiş BHK - 21 - S13 (bebe hamster böbreği) hücrelerinde plak indirgeme tekniği kullanılmaktadır. Bu metod, klasik «fare beyin-içi inokülasyon» tekniği ile tam bir korelasyon halinde sonuçlar vermektedir ve erken antikorların meydana çıkarılmasında daha duyarlıdır. En büyük avantajı, 5 - 6 gün içinde sonuç vermesidir; bu süre, faredede nötralizasyon testinde 12 - 14 gündür. Ayrıca, hücre kültürlerinde yapılan ve çabuk sonuç veren bir nötralizasyon testinde, bir immünofloresans tekniği kullanılarak, BHK-21 hücrelerine bir virus-serum karışımı konduktan 24 saat sonra, nötralize edilmemiş virus meydana çıkarılabilmektedir. Özgül antikorların meydana çıkarılmasında, radyoizotopla işaretlenmiş virus kullanılarak yapılan bir radyoimmün deneyi, NT testinden daha duyarlı bulunmuştur (5, 6, 7).

## İNSANA UYGULANAN KUDUZ AŞILARI KONUSUNDA GÖRÜŞLER

Yakın yıllara kadar, aşı üretimi için kuduz virusu kaynağı olarak sadece keçi, tavşan ya da koyun gibi hayvanların enfekte beyin dokusu kullanılmakta idi. Bugün en çok kullanılan beyin dokusu aşıları şunlardır : a) virusun, fenolle 37°C de enkübe edilerek tamamen inaktive edildiği Semple tipi aşı; b) bebe hayvan-



lardan hazırlanan ve ultraviyole veya beta - propiolakton ile inaktive edilen aşılardır; c) fenolle 22°C de enkübe edilerek kısmen inaktive edilen ve enfekte virus ta içeren Fermi tipi aşı. Beyin dokusu aşılarda bulunan nöroparalitik faktörlerden sakınmak üzere ördek embriyonunda üretilmiş ve beta-propiolaktonla inaktive edilmiş aşılarda geliştirilmiştir ve halen ABD de yaygın şekilde kullanılmaktadır. İnsan diploid hücre kültürlerinde hazırlanan aşılarda aynı nedenle beyin dokusu aşılarda üstünlüğü kabul edilmektedir (6, 7, 8).

DSÖ Kuduz Ekspert Komitesi, halen kullanılmakta olan aşılarda ilgili olarak şu önerilerde bulunmaktadır :

1) Canlı virus içeren aşılarda insanda kullanılmamalı, Fermi tipi aşılarda üretimine son verilmelidir.

2) Sinir dokusu aşılarda paralitik faktörün, bulunmadığı laboratuvar testleri ile gösterilmelidir.

3) Ölü aşılarda üretiminde kullanılan inaktive edici ajanlar insan için zararlı olmamalı ve aşılanan kişide en az reaksiyon yapacak konsantrasyonda katılmalıdır.

4) Üretilen her seri aşının, uygulamaya verilmeden evvel potansi saptanmalıdır.

5) Aşının çeşitli serilerinde periyodik olarak, immünojenitenin saptanması için, aşıları kişilerdeki antikor oluşumu saptanmalıdır.

DSÖ Ekspert Komitesi, kuduz ısırıklarının tedavisi konusunda da bazı önerilerde bulunmakta, özellikle lokal yara tedavisinin ve potent aşı kullanılması önemi üzerinde durmaktadır. Ağır ısırıklı olgularda, insan çıkışlı kuduz anti-serumu kullanılarak, serum reaksiyonlarının önlenebileceği, beyin dokusu aşılarda yan etkilerinden kaçınmak bakımından doku kültürü aşılarda yararlı olacağı belirtilmektedir. Özellikle kombine aşı-serum tedavisi yapılanlara, son aşı dozundan 10, 20 ve 90 gün sonra birer destek doz uygulanması gereği üzerinde durulmaktadır (2, 7). Heterolog kuduz antiserumu için vücut ağırlığının her kilogramı başına 40 IU, insan hiperimmün gama globulin için 20 IU uygulanması önerilmektedir (2).

## LABORATUVARIMIZDA AŞI ÜRETİMİNDE KAYDEDİLEN GELİŞMELER

Yakın zamanlara kadar yapılmış olan yenilikler ve uygulamalardan alınan sonuçların değerlendirilmesine ilişkin bilgiler daha önce yayınlanmıştı (9, 10, 11). Son iki yılda yapılan değişiklikler ve kaydedilen gelişmeler aşağıda özetlenmiştir :

1 — 1974 yılına kadar piyasadan sağlanan aşı koyunları bu tarihten itibaren Devlet Üretim Çiftliklerinden alınmaya başlanmıştır. 6 - 12 Aylık Merinos cinsi bu koyunlar, birçok hususlarda ekonomik olmuş ve başarılı sonuçlar vermiştir.

1.1) Koyunlar daha sağlıklı olup, kist, vb. nedeni ile beyin zıyanı veya ölümler az olmaktadır.

1.2) Beyin ağırlığı daha fazla olduğundan, bir beyinden eskisine nazaran daha fazla hacimde aşı elde edilebilmektedir.

1.3) Koyun cinsi ve yaşı bakımından üniform bir kaynak kullanılması mümkün olmuştur.

2 — Enkübasyon süresi sonunda kesilen koyun başları, beyinleri çıkarılana kadar soğutucu içinde bekletilmekte, bu suretle virus kaybı önlenmektedir.

3 — Tohumu virus litresi yükseltilmiştir. Bu suretle aşı üretimi için toplanan enfekte beyinlerdeki virus litresi de yüksek olmakta, DSÖ'nün saptadığı minimum koruma değerinden ( $10^7$ ) çok daha yüksek potense aşılardan hazırlanabilmektedir. Uluslararası standard aşı ile yapılan kıyaslamalı testler, aşımızın ondan da daha yüksek bir potense sahip olduğunu göstermiştir.

4 — Beyinlerin homojenize edildiği cihazlardaki bıçakların sık sık bilenmesi, bir ezme aleti kavanozuna bir defada üç adetten fazla beyin konmaması gibi tedbirlerle beyinlerin daha iyi süspansiyon edilmesi sağlanmaktadır.

5 — Aşılarında her 4 seride bir potens (Habel) testi ve her 2 seride bir inaktivasyon kontrol testleri yapılmaktadır. Laboratuvar olanakları artırılabilirdiği takdirde bu testlerin her seride yapılması mümkün olabilecektir.

6 — Kuduz Aşı Üretim Laboratuvarı, bağlı olduğu bölümün diğer fonksiyonlarından arıtılmış ve izole bir duruma getirilmiştir.

Bu suretle fazla giriş çıkışlar önlenmiş ve alınan diğer önlenimlerle laboratuvar ortamında kontaminasyon olanağı en-aza indirilmiştir. Bu çabaların sonucu başarılı olmuş ve kontaminasyon nedeni ile aşı kaybı önlenmiştir.

7 — İnaktivasyon amacı ile aşıya katılan fenolün arı olmasına ve kaynatılmadan eritilmesine dikkat edilmiş ve bu yöntemle başarılı inaktivasyon sağlandığı ve kontaminasyonların önlenildiği deneylerle gösterilmiştir.

8 — Aşıya katılan fenol oranı % 0,5 ten % 0,25 - 0,3'e indirilmiş ve inaktivasyon için bu miktarın yeterli olduğu gösterilmiştir. Bu suretle aşının fenole bağlı yan etkileri de önlenmektedir. İnaktivasyon süresi 24 saati 37°C de, gerisi oda ısısında olmak üzere 75 saate çıkarılmıştır. Bu sürede aşı süspansiyonları en az 20 kere çalkalanmaktadır.

9 — Aşıya % 0'01 oranında mertiyolat katılmaktadır.

10 — Kullanılan koyunların cinsi, alınan asepsi - antisepsi önlenimlerinin aşı kaybını azaltması, vb. gibi nedenlerle haftalık üretim hacmi artmış ve yeteri kadar aşı stoku bulundurmak olanağı hasıl olmuştur.

### 1970 - 1975 YILLARINDA YAPILAN AŞI UYGULAMALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE SONUÇLAR :

Bu makalede, Türkiye'de İstanbul ili dışındaki Kuduz Aşı İstasyonlarından gönderilen bilgilere dayanılarak, 1970 - 1975 yıllarına ait altı yıllık uygulama sonuçları derlenmiştir. 1960 - 1964 ve 1965 - 1969 dönemlerin eait sonuçlar daha önce yayımlanmıştı (9, 10).

Türkiye aşı uygulama çokluğu bakımından dünya ülkeleri arasında ön sıralarda yer almaya devam etmektedir. Aşılanan kişi sayısı geçen yıllara göre ve artan nüfusa karşın artmıyor görünmekle beraber, bu durum, artan nüfusun kentlerde yoğunlaşması ve köpek besleme gereksiniminin ülkemizde daha çok köylerde duyulması gerçeği ile açıklanabilir kanısındayız.

1970 - 1975 yıllarında uygulanan aşılama ve bunlara ilişkin komplikasyonlarla, ısırık hayvanlara ait bilgiler Tablo 2 - 9 da verilmiştir. Bu tablolardaki istatistik bilgi, Türkiye'de mevcut 543

**adet** Kuduz Aşı İstasyonu'nun, uygulamaları hakkında kısmen veya tam bilgi gönderen 191 adedinin verdiği sayılara dayanmaktadır. Bu nedenle, gerçekte aşılananların ve bunlarla ilgili diğer sayıların daha yüksek olması gerektiği düşünülebilir. Bununla beraber oransal değerlerin çok farklı olmayacağı kabul edilebilir.

Tablo 2'de görüleceği üzere, 1970 - 1975 döneminde, kuduz aşı tedavisi gören kişilerden 59.766 sı, gözlem sonu sağlam kalan hayvanlar tarafından ısırılmış ve bunlardan, aşı komplikasyonu görülen 4 kişinin, 3 ü, bu komplikasyon sonucu ölmüştür. Bu durum, gerçek bir aşı endikasyonu bulunmadığı hallerde, gereksiz aşılama ne kadar sakıncalı olabileceğini göstermektedir. Yine aynı tabloda, kuduz ya da kuduz şüpheli hayvan tarafından ısırılma nedeni ile aşılanan 142.202 kişiden 16 sında (% 0,01) aşıya karşın kudurma olgusuna işaret edilmektedir. Gerek gözlem fişlerinin değerlendirilmesi, gerekse hasta yakınlarının verdiği ifadelere dayanılarak, bu olguların aşağıdaki nedenlerden bir veya birkaçına bağlanabileceği görülmüştür :

1) Kişi, yüz, kafa ya da el bölgesinden veya birçok yerinden birden derin ısırılmış, kuluçka süresi çok kısa olduğundan, pasif ve aktif bağışıklama ile yarar sağlanamamıştır.

2) Hastaya lokal yara tedavisi yapılmamıştır, ya da hatalı yapılmıştır (yaraya sütür yapılması, antiseptikten evvel bol yıkama yapılmaması gibi.)

3) Hasta tedaviye geç gelmiştir.

4) Hastaya, ısırılmanın ilk günü ve hatta ilk üç günü içinde serum tedavisi yapılmamıştır.

5) Serum uygulaması yanlış ya da zamansız yapılmıştır (örneğin, aşı ile aynı zamanda aynı yere; aşılama arasında; ilk 72 saatten sonra).

6) Özellikle serum uygulanan olgularda, aşı şemasının bitiminde 10, 20 ve 90 gün sonra yapılması gereken destek aşı dozları uygulanmamıştır.

7) İyi saklanmamış, ya da kullanma süresi dolmuş aşı ve serum kullanılmıştır.

Tablo 2'de, 1970 - 1975 döneminde aşılananlar arasında komplikasyon oranının onbinde bir civarında olduğu görülmektedir.

Tablo 2 — Türkiye'de 1970 - 1975 yıllarında kuduz veya kuduz şüpheli hayvan tarafından ısırılan hayvanlara uygulanan aşımlar, aşıya karşı kuduzdan ölenler ve aşı komplikasyonları sayısı.

Table 2 — Number of rabies vaccine treated people, deaths from rabies and complications in vaccinated, according to the status of biting animal.

Yıllar - Years	Isıran hayvanın durumu — Status of biting animal										Genel toplam General total		
	Kuduz veya kuduz şüpheli hayvanlar tarafından ısırılanlar Rabid or unknown					Çözlem sonunda sağ olan hayvanlarca ısırılanlar Healthy at the end of observation					Aşılanan sayıları Number of vaccinated	Aşılardan sağlanan sayıları Number of vaccinated	% %
	Aşılanan sayıları Number of vaccinated	Serum verilenler Number of serum given	Aşıya karşı no. of human rabies in	Sayısı Number	Complications		Aşılanan sayıları Number of vaccinated	Sayısı Number	Complications				
					Prognosis	Ölüm Death			Prognosis	Sonucu Result	Ölüm Death		
1970	24 634	103	1	5	?	13 183	—	—	—	37 817	6	0,016	
1971	27 356	178	—	—	—	10 859	—	—	—	38 215	—	—	
1972	27 183	189	5	1	7	9 913	1	—	1	37 107	2	0,005	
1973	24 127	41	—	2	2	7 759	—	—	—	31 886	2	0,006	
1974	20 377	611	5	1	1	10 126	1	—	1	30 497	2	0,008	
1975	18 520	835	5 (*)	4	1	7 926	2	1	1	26 448	8 (*)	0,030	
<b>Toplam</b>	<b>142 202</b>	<b>1 937</b>	<b>16</b> (% 0,01)	<b>13</b> (% 0,009)	<b>?</b>	<b>59 765</b> (% 0,007)	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>201 988</b>	<b>20</b>	<b>0,0099</b>	

(\*) Bu ölümlerde 2 si 1974 yılında aşılanmaya başlanmış

Beyin dokusunda hazırlanmış aşuların neden olduğu allerjik ansefalit ve paralizi komplikasyonlarının diğer dünya ülkelerinde 500 - 10.000 de bir arasında değiştiği, aşılanaalarda komplikasyondan ölüm oranının 1/35.000 civarında olduğu bildirilmektedir (1).

Tablo 3'te, 1970 - 1975 döneminde kuduz ya da kuduz şüpheli hayvan tarafından ısırıldığı için aşılanan 142.202 kişi içinde, aşıya karşın kuduran 16 hastaya ait bilgiler özetlenmiştir. Bu tablonun incelenmesinde şu gerçekler göze çarpmaktadır :

a) Ağır ısırıklı bu kişilerin çoğuna serum uygulanmamıştır. Elden ısırılmaları da en az, baş ve boyun bölgesinden ısırılmalar kadar, serum tedavisi için endikasyon oluşturduğu görülmektedir.

b) Olguların hemen yarısında kuluçka süresi 15 - 25 gün gibi çok kısadır.

c) Olguların hiçbiri için destek aşı uygulaması yapıldığına dair bir bilgi yoktur.

d) Serum uygulanan olguların hemen hepsinde, serumun, aşidan evvel uygulanmadığı ya da ilk aşı dozu ile birlikte uygulandığı izlenimi alınmaktadır.

e) Olguların çoğu baş ya da elden veya birçok yerinden birden ısırılmıştır.

f) Olguların 2/3 si Karadeniz Bölgesinde görülmüştür. Bu bölgede doğal kuduz odakları bulunduğu kabul edilebilir.

g) Ölümle sonuçlanan ısırıkların hemen hepsi çıplak deriden olmuştur. Çıplak deriden ısırıldığı bildirilen bir olgunun, aynı köpek tarafından fakat elbise üzerinden ısırılmış olan oğlunun sağlıklı kalması ilginçtir.

Tablo 4'te, Türkiye'de ısırılmaların en çok köpekler tarafından olduğu ve aşıya karşın kuduz olgularının çoğunlukla bunlar arasında bulunduğu görülmektedir. Gerek 1960 - 1969 dönemlerine ait yayınlar (9,10), gerekse 1932 yılındanberi İstanbul Kuduz Müessesesi'nce tutulan istatistikler (11) bunu doğrulamaktadır. Bu nedenle, ülkemizde sahipli evcil hayvanların kuduzla karşı **aşılınması, serbest dolaşanların imha edilmesi** gereği bir kez daha ortaya çıkmaktadır.

Tablo 5 — Kuduz aşısı tedavisi görenlerin ve aşısı  
ya karşın kuduranların, yaralarının vücuttaki yerine göre dağılımı.

Table 5 — Distribution of rabies vaccinated  
and human rabies cases in treated people,  
according to the localization of the  
wound.

Yıllar Years	Yaraların yeri — Site of wound											
	Baş ve yüz Head and face		Kol ve el Arm and hand		Gövde Trunk		Bacak Leg		Temas Contact		Bilinmiyor Not known	
	A	K	A	K	A	K	A	K	A	K	A	K
1970	5 294	1	6 056	—	—	69	—	6 386	—	6 829	—	—
1971	3 162	—	7 608	—	657	—	9 011	—	6 870	—	—	—
1972	2 732	4	7 227	1	1 790	—	8 539	—	6 900	—	—	—
1973	2 588	—	6 126	—	2 496	—	7 192	—	5 745	—	—	—
1974	1 416	2	6 182	2	1 345	—	7 893	—	3 539	—	1	—
1975	630	2	5 412	2	930	—	6 828	1	2 720	—	—	—
Toplam Total	15 804	9	39 771	5	7 287	—	47 749	—	32 591	—	—	1

(A) : Aşılardan Number of vaccinated;

(K) : Kuduzdan ölen — Deaths from rabies





Tablo 5'ten, aşı uygulamasına alınanların çoğunluğunun baktan ısırıldığı ve büyük bir miktarının da aşılama nedeninin sadece temas olduğu anlaşılmaktadır. Aşıya karşı kudurma olguları da en çok baş ve yüzde ısırılmalarda görülmüştür.

**Tablo 6 — Kuduz aşı tedavisi görenlerin ve aşıya karşı kuduranların yaranın durumuna göre dağılımı.**

**Table 6 — Distribution of rabies vaccinated and human rabies cases among treated people, according to the status of wound**

Yıllar Years	Yaranın durumu — Status of wound						
	Derin Severe		Yüzeysel - Superficial		Temas - Contact		Bilinmiyor Not known
	A	K	A	K	A	K	K
1970	7 828	1	9 977	—	6 829	—	—
1971	8 531	—	13 967	—	6 858	—	—
1972	6 139	3	14 149	2	6 900	—	—
1973	4 965	—	13 417	—	5 745	—	—
1974	1 383	4	15 455	—	3 539	—	1
1975	3 612	3	12 168	2	2 720	—	—
<b>Toplam Total</b>	<b>30 458</b>	<b>11</b>	<b>79 153</b>	<b>4</b>	<b>32 591</b>	<b>—</b>	<b>1</b>

(A) : Aşılama Number of vaccinated;

(K) : Kuduzdan ölen Deaths from rabies

Tablo 6'da kuduz veya kuduz şüpheli hayvan tarafından ısırılma veya temas sonucu aşılananların ve aşıya karşı kuduranların, yaranın durumuna göre dağılımı verilmiştir. Burada, aşılananların çoğunda yaranın yüzeysel olduğu ve aşıya karşı kuduranların çoğunlukla derin ve ağır ısırıklılar arasında bulunduğu görülmektedir.

Tablo 7'de, elbise üzerinden ısırılma veya temas nedeni ile aşıya alınanların arasında kuduzdan ölüm olgularının görülmediği dikkati çekmektedir.

Tablo 7 — Kuduz aşısı tedavisi görenlerin ve aşıya karşı kuduzların, çıplak deriden ya da giysi üzerinden ısırılmalarına göre dağılımı.

Table 7 — Distribution of the rabies vaccinated and human rabies cases among treated people, according to the nature of exposure.

Years Yıllar	Isırılma yolu — Nature of exposure			
	Çıplak deriden Bitten from bare skin		Giysi üzerinden veya temas Bitten through clothes or contact	
	Aşılanan No. of vaccinated	Kuduzdan ölüm Deaths from rabies	Aşılanan No. of vaccinated	Kuduzdan ölüm Deaths from rabies
1970	8 173	1	9 632	--
1971	14 392	--	12 984	--
1972	18 823	5	8 365	--
1973	7 538	--	18 589	--
1974	11 251	5	9 126	--
1975	9 387	5	9 133	--
Toplam Total	69 564	16	72 636	--

Tablo 8'de aşıya alınanların çoğunluğunda ısırılmadan sonraki ilk 4 gün içinde tedaviye başlanmış olduğu, fakat buna karşı kuduzdan ölenlerin en çok bu grupta bulunduğu görülmektedir. Bu durum, yukardaki tablolardan edinilen bilgilere de dayanarak, tedaviye kısa zamanda başvuranların ağır ısırıklı kişiler oluşu ile açıklanabilir.

Tablo 8 — Kuduz aşı tedavisi görenlerin ve aşıya karşın kuduz-  
 ranların, ısırılma ile aşıya başlanma günleri arasında  
 da geçen zamana göre dağılımı.

Table 8 — Distribution of the rabies vaccinated and human ra-  
 bies cases among treated people, according to the  
 interval between bite and onset of treatment.

Yıllar Years	Ara zaman süresi (gün) — Interval (days)										Bilinmiyor Not known
	0 — 4		5 — 7		8 — 14		15 — 21		+ 21 (den fazla)		
	A	K	A	K	A	K	A	K	A	K	
1970	7 107	1	4 820	—	3 217	—	3 653	—	5 837	—	—
1971	12 383	—	6 218	—	3 100	—	2 519	—	3 136	—	—
1972	12 802	3	7 624	2	4 592	—	1 698	—	672	—	—
1973	15 842	—	5 975	—	1 673	—	311	—	326	—	—
1974	17 594	4	1 667	—	868	—	213	—	35	—	1
1975	13 319	4	3 835	—	1 083	—	197	1	86	—	—
Toplam Total	78 847	12	30 139	2	14 533	—	8 591	1	10 092	—	1

(A) : Aşılardan Number of vaccinated;

(K) : Kuduzdan ölen — Deaths from rabies

Tablo 9'dan, ısırılma ve temas olgularının büyük bir çoğunluğunda ısırılan hayvanın bilinmediği ve hiçbir şekilde tanı yapılmamış olduğu anlaşılmaktadır.

Tablo 9 — Isırılan hayvanların tanı durumuna göre dağılımı.

Table 9 — Distribution of the biting animals according to the diagnostic situation.

Yıllar Years	Isırılan hayvan sayısı — Number of animals					
	Lab. ca saptanmış kuduz Lab. confirmed rabies (*)		Klinik tanı ile kuduz Clinically rabies (*)		Bilinmiyor Not known (*)	
1970	208	—	156	—	24 270	1
1971	160	—	215	—	26 981	—
1972	151	1	168	—	26 869	4
1973	120	—	146	—	23 861	—
1974	1 345	—	1 452	5	17 579	—
1975	675	—	1 093	4	16 752	1
Toplam Total	2 660	1	2 230	9	136 312	6

(\*) Aşıya karşı kuduzdan kişiler - Deaths from rabies among vaccinated people.

### SONUÇ :

Yukarıdaki tabloların incelenmesinden şu sonuçlara varılmaktadır :

1 — Aşı uygulamasında endikasyon alanının fazla geniş tutulması, kişileri gereksiz yere yan etki riskine sokmakta ve ayrıca aşı zıyanına neden olmaktadır.

2 — Yüz veya elden ağır ısırılmalarda serum uygulanması ya da yanlış uygulanması nedeni ile aşı tedavisine karşı kudurma olabilmektedir.

3 — Özellikle aşı ile kombine serum uygulanan olgularda, aşılardan sonraki 10, 20 ve 90. günlerdeki destek aşılamalarının ihmal edilmemesi gerekmektedir.

4 — Isırılma olgularına en çok köpeklerin neden olduğu ve sahipli köpeklerin aşılınması, başıboş gezenlerin imhası zorunluluğu bir kez daha açıkça ortaya çıkmaktadır.

5 — Baş ve el bölgelerinden, çıplak deriden derin ısırılmalarda bazen serum ve aşı tedavisinin de yeterli olmayabilmesi, lokal yara tedavisinin erken bir zamanda ve gereğine uygun olarak (bol su ve sabunla yıkama, sütür yapılmaması, vb) uygulanmasının önemini göstermektedir.

6 — Isırılma ya da temas olgularında rol oynayan hayvanların büyük bir çoğunluğunda, klinik olarak ya da laboratuvar testleri ile kesin tanı yapması olanağı bulunamamaktadır.

Türkiye’de kuduzla savaş yöntemlerinde önemli bir değişiklik ve gelişme olmaması nedeni ile, geçen yıllara karşın, sonuçlar değişmemekte, sorun devam etmektedir. Enstitümüze gelen istatistik bilgilere ve aşı isteklerine dayanarak, kuduz şüpheli hayvan tarafından ısırılma ve temas olgularının daha çok Karadeniz, Batı ve Güney Anadolu bölgelerinde olduğu anlaşılmakta, bu bölgelerde doğal kuduz odakları bulunduğu kanısına varılmaktadır. Bütün ülkedeki doğal kuduz odaklarının saptanması için, uluslararası kuduz sürveyansı yöntemlerinden yararlanılması gereğine inanmaktayız.

RECENT ADVANCES IN RABIES AND  
RESULTS OF RABIES VACCINATIONS IN TURKEY  
DURING THE LAST SIX YEARS  
(1970 - 1975)

Dr. E. ÖZLÜARDA \*    Dr. M. GÜREL \*\*    M. KESKİN \*\*\*  
İ. AKYILDIZ \*\*\*        A. DOĞAN \*\*\*

SUMMARY :

Rabies continues to be one of the important zoonoses in Turkey. Although it is endemic in all parts of the country the highest incidence and main foci of dog and cat rabies seems to be in the Karadeniz, West and South Anatolia regions according to the reports and vaccine demands of the vaccination stations.

Details of the persons receiving prophylactic treatment and any deaths from rabies in vaccinated are given in Tables 2 - 8 in the text. Twenty paralytic accidents (0,0099 %), including at least 7 deaths, were reported in 201 968 persons treated during 1970 - 1975, These numbers exclude the vaccinations in İstanbul area, where a separate Rabies Institute is responsible for this activity using different methods of vaccination.

59 766 of the treated persons had been bitten or contacted by the animals, which remained healthy at the end of observation period. As the four complicated persons from which 3 died, were among this group, it can be concluded that some of the treated individuals had had the risk of vaccination unnecessarily, and the spectrum of indication of vaccine treatment should be kept smaller.

---

\* Head, Virology and Virus Vaccines Dept.

\*\* Chief, Rabies Vaccine Production Lab.

\*\*\* Laboratory Technicians.

The number of persons bitten or contacted by a rabid or suspected animal and taken under prophylactic treatment in the last six years period is 142 202. There have been 16 rabies cases (0.01 %) and 13 paralytic accidents (0.009 %) among them.

The rabies vaccine produced in RESAMENS and used in most parts of Turkey is of Semple type and fully satisfies the requirements of the Habel test. The rabies cases in spite of vaccine therapy can be attributed to the following facts : a) in most cases of severe exposure, combined serum and vaccine treatment was not applied; b) the booster doses which should be given 10, 20, and 90 days after serum and vaccine treatment were not administered; c) bites from hands were not accepted as dangerous as bites from head and serum was not given; etc.

Dogs continued to be the animals most frequently found rabid and to be the main source of bite wounds or contacts requiring prophylactic treatment in man and second important species after dogs are cats.

It was concluded that a rabies surveillance system should be organized to find out the natural foci of infection in this country.

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

- 1 — Jawetz, E., Melnick, J.L., Adelberg, E. A., 1974, Review of Medical Microbiology, 11th Edition, Lange, p. 390.
- 2 — WHO, Technical Report Series, 1973, No. 523.
- 3 — Crick, J., 1975, Kuduz Altgrubu Virüsünün Aralarındaki Yakınlıklar. 3. Uluslararası Viroloji Kongresi, Madrid, 10 - 17 Eylül.
- 4 — Davis, B. D., and et al., 1973, Microbiology, 2nd Edition, Row Publishers Inc. p. 1368 - 1376.
- 5 — WHO., Laboratory Techniques in Rabies, 1973, Monograph Series No. 23
- 6 — Kuwert, E., Marcus, I., Höber, P. G., 1975, İnsan Diploid Hücrelerinde Üretilen Kuduz Aşısı ile Değişik Şemalarla Aşılamada Antikor Oluşumu. Avrupa Çocuk Felci ve Diğer Virus Hastalıkları ile Savaş Dernekleri XV. Bilimsel Toplantısı, 2 - 5 Eylül.
- 7 — WHO, Chronicle, 1974, 23, p. 16 - 24.
- 8 — Ibid., 1975, 29, p. 419 - 420.
- 9 — Arı, A., 1985, Türkiye'de Son Beş Yıllık (1980 - 1984) Semple Usulü Kuduz Aşısı Tatbikatı Neticeleri, Türk Hijyen ve Tecrübi Biyoloji Dergisi, XXV, p. 153 - 166.
- 10 — Arı, A., 1970, Kuduzda Yenilikler ve Türkiye'de Son Beş Yıllık (1965-1969). Semple Usulü Kuduz Aşısı Uygulama Sonuçları, Ibid, XXX, p. 209 - 229.
- 11 — Tunçman, Z., 1981, Rabies, 1, p. 20 - 27.
- 12 — S.S.Y.B. Semple Usulü Kuduz Aşısı Talimatı, 1971.

# BETA - PROPIYOLAKTON İLE İNAKTİVE EDİLEN SEMPLE USULÜ KUDUZ AŞILARI İLE YAPILAN POTENS VE SERUM NÖTRALİZASYON SAHA ÇALIŞMALARI

Doç. Dr. Erol AKAN

R. S. M. Hıfzısıhha Enst. Viroloji Şb.  
(Dergiye verildiği tarih : 5.4.1976)

## Ö Z E T

Beta - propiyolakton'la inaktive edilen Sample usulü ile hazırlanmış aşilarla, R. S. M. Hıfzısıhha Enstitüsü Aşı İstasyonu, Trabzon, Ordu,, Gaziantep, Yozgat, İzmir, Aydın ve Edirne'de aşılanan şahıslardan kan nümuneleri alınıp serumlarının 1/8 sulandırımında nötralizan antikorlar aranmış, bunların % 63,9 unda antikor saptanmış, % 16,8 inde bulunamamış, % 19,3 ünde ise = bulunmuştur. Bu aşılardan potensleri ise sırasıyla; log. 3,46, log. 3,77, log. 3,40, log. 3,15, log. 3,33, log. 3,29 ve log. 3,61 olarak bulunmuştur. Bu değerler D.S.Ö.'nün kabul ettiği değerlerdir.

Aşıya başlamadan evvel alınan 50 kan serumunda nötralizan antikor tesbit edilmemiştir.

Yapılan çalışma sonucu beta-propiyolakton'lu aşılardan, hem potens hem nötralizan antikor oluşturmaları yönünden üstün olduğu saptanmış, daha ekonomik olduğu da anlaşılmıştır.

## GİRİŞ :

Kuduz ısırıklının tedavisi ısırılmayı takiben aşı veya serum ile birlikte aşı tatbiki ile yapılmaktadır. Antibiyotiklerin, virüsün üremesi üzerine önleyici etkileri yoktur (6). Bu maksatla çeşitli tipte aşilar kullanılmaktadır (13).

Ülkemizde kuduz aşısı olarak Semple usulü ile hazırlanan ve fenol ile inaktive edilen aşilar kullanılmaktadır.



Bundan önceki çalışmamızda fenol ile inaktive edilen aşıların aşı istasyonlarındaki potensini ve bu aşı ile tedavi edilen ısıriklilardaki antikor durumunu araştırmıştık.

Bu çalışmamızda ise Semple usulü ile hazırlayıp, beta-propiyolaktin ile inaktive edilen aşıların aşı istasyonlarındaki potensini ve bu aşı ile tedavi edilen ısıriklilardaki antikor durumunu araştırdık.

#### MATERYEL VE METOD :

Beta-propiyolaktin ile inaktive edilen Semple usulü aşıları:

- 1 — Trabzon
- 2 — Ordu
- 3 — Yozgat
- 4 — Gaziantep
- 5 — Aydın
- 6 — İzmir
- 7 — Edirne'den alınmıştır.

Ayrıca bu aşılarla tedavileri tamamlanıp aradan 15 - 30 gün geçmiş kişilerden kan numüneleri alınmıştır.

Aşı ve kan numüneleri frigo içersinde ve optimal şartlarda Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü Viroloji ve Virus Aşıları Şubesi'ne getirilmiş, burada kanların serumları ayrılıp  $-20^{\circ}\text{C}$  ye, aşılar ise buzdolabına konulmuştur. Aşıların potensini Habel testi ile tayin edilmiş, serumlardaki antikor ise farelerde nötralizasyon testi ile tesbit edilmiştir.

Trabzon'dan 25, Gaziantep'den, 26, Yozgat'dan 10, Aydın'dan 24, İzmir'den 14, Edirne'den 20 serum alınmıştır.

Ayrıca, R.S.M.H. Enstitüsü Aşı istasyonundan bu aşı ile ve 14 günlük aşı şemasına göre günde 2 ml. olarak aşılanmış ve aradan 15 - 30 gün geçmiş 115 kişiden kan numuneleri alınmıştır.

#### BETA-PROPIOLAKTON İLE İNAKTİVE EDİLMİŞ AŞI HAZIRLANMASI :

Gerekli kimyasal madde ve eriyikler :

## 1 --- BETA-PRÖPIYOLAKTON ( $\beta$ ---Propiolactone)

Betarprone, BetaPropiolactone, Hydracrylic acid  $\beta$  ---Lactone  
 $C_4H_6O_3$  Molekül ağırlığı 72,06 dir. Renksiz, keskin, kokulu bir sıvıdır. Suda % 37 oranında çözünür. + 5°C de stabildir. Farelerde  $LD_{50}$  345 mg/kg. dir. Aşı ve plazmayı steril etmek için kullanılır. (Merck Index'den alınmıştır.)

Kullandığımız preparat :

Hydracrylic acid  $\beta$  --- lactonu      O - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - C = O  
(Matheson Coleman Bell.)      |\_\_\_\_\_|

## 2 --- FOSFAT TAMPONLU TUZLU SU (T.T.S.) :

Fenollü aşıda kullanılan tuzlu sudur.

## 3 --- 1/10 STOK MERT.OLAT ERİYİĞİ :

Mertiolat	100 gr.
Saf su	1000 ml.
100 ml. lik şişelere 55 er ml. olarak tevzi edilir.	
5 N NaOH ERİYİĞİ :	
NaOH	200 gr.
Saf su	1000 ml.
100 ml. lik şişelere 55 er ml. olarak dağıtılır.	

## AŞININ HAZIRLANMASI :

Fenollü aşı gibi hazırlanır. Steril şartlar altında çıkarılan beyinler evvelce ağırlıkları kaydedilmiş olan balonlara ikişer ikişer alınır. Balonlar tekrar tartularak ağırlıkları kaydedilir. Ezme makinalarında 2 - 4 dakika ezilir. Bu esnada beyinlerin üzerine tampionlu tuzlu su (TTS) ve 1/2000 oranında beta-propiyolakton ilâve edilir. Ezme bir daha tekrarlanır. % 10 luk beyin emülsiyonu oluncaya kadar TTS ilâvesine devam edilir. Sifonajla 5 litrelik şişelere alınan emülsiyon bir gece buz dolabında (+4°C de 18 saat) bekletilir. Şişeler zaman zaman çalkalanarak beta propiyolaktonlu ortamda virüsün inaktivasyonu sağlanır. Ertesi gün şişeler buz dolabından çıkarılır. Beyin emülsiyonu üzerine aynı miktar TTS ilâve edilerek emülsiyondaki beyin miktarı % 5'e, beta-propiyolakton miktarı da 1/4000 e düşürülür. Son dilüsyonda 1/10.000 mertiyolat bulunacak şekilde stok mertiyolat solüsyonundan ilâve edilir (1 ml./ 1 lt.). Ayrıca aşının pH sı 5 N NaOH ile 7.2 ye

ayarlanır. Sterilite kontrolleri için ekim yapıldıktan sonra şişeler tekrar buzluğa kaldırılır. Bir hafta sonra tevzii yapılır. Her ana şişeden tevziin başında ve sonunda aerob ve anaerob besi yerlerine sterilite kontrolü için ekim yapılır. İşlenen her aşıya bir seri numarası verilir. Zararsızlık, potens ve sterilite kontrolleri yapılır.

Aşı potensi Habel testi ile ölçülür. Serum antikor seviyesi farelerde yapılan nötralizasyon deneyleri ile saptanır (13).

### **BULGULARIMIZ :**

Beta-propiyolakton ile inaktive edilen aşıları hazırlamadan evvel beta-propiyolaktonun sabit virus üzerine olan öldürücü etkisi araştırıldı. Beta-propiyolaktonun 1/1000, 1/2000, 1/4000, 1/8000, 1/8000 lik dilüsyonları içerisinde sabit virusun 1/1000 dilüsyonu hazırlanarak 4 - 6 haftalık, aynı cins ve aynı ağırlıktaki farelere beyin içi olarak 0.03 ml. zerk edildi. Beta-propiyolaktonun 1/1000, 1/2000, 1/4000 ve 1/8000 sulandırımı zerkedilen bütün fareler deney sonunda canlı kaldılar. 1/8000 sulandırımı zerkedilen 10 fareden 2 si paralizi belirtileri göstererek öldü. Sonuçlar Tablo : 1 de gösterilmiştir.



1/4000 sulandırımında beta-propiyolakton kullanılarak hazırlanan aşılarda potens testi (Habel testi) i le birlikte sterilite ve zararsızlık kontrolleri de yapıldı. Zararsızlık kontrolünde 6 adet kobay kullanıldı. Bu kobaylara 5 er ml. aşı periton içi yolla verildi. Numaralı ve ağırlıkları saptanmış olan kobaylar 15 gün müddetle kontrol edildi. Bu müddet içerisinde hiçbir kolay ölmediği gibi bütün kobaylar 29 - 38 gr. arasında ağırlık kazandılar. Bu durum Tablo : 2 de görülmektedir.

**TABLO : 2**

**PH'sı 7.2 ye ayarlanmış Beta-propiyolaktonlu Semp le usulü kuduz aşısının zararsızlık kontrolü.**

Kobay No.	Başlangıç ağırlığı	Günlere göre kobay ağırlıkları							Ağırlıkta artma miktarı
		2	4	6	8	10	12	15	
1	342 gr.	338	343	348	354	360	364	371	29
2	335	330	334	340	347	351	359	368	33
3	320	318	321	330	334	341	347	352	32
4	360	352	359	366	347	381	388	396	36
5	354	356	361	369	374	381	385	392	38
6	348	349	356	368	371	371	375	380	32

Beta-propiyolakton'un parçalanması sonucu ortamın pH sı asit olmaktadır. Bu sebeple hem asit pH'lı aşının, hem de pH sı 7,2 ye ayarlanan (5N.-- NaOH i'le) aşılarda Habel testi sonuçları birçok kez tekrarlandı. Bu test sonuçlarından birisi Tablo : 3 de görülmektedir.

**TABLO : 3**

**Hazırlanan aşılarda Habel testi sonuçları (Deneme aşıları, enfekte tavşan beyinlerinden hazırlandı)**

Aşının cinsi	Aşının seri No.	Virusun % 50 Ö.D.	Aşılı farelerde % 50 Ö.D.	Aşının koruma değeri (log).
Fenollü aşı	1767	10 <sup>-6.3</sup>	10 <sup>-3.4</sup>	2.9
Beta - propiyolaktonlu aşı pH ayarlanmamış	Deneme aşı	10 <sup>-6.3</sup>	10 <sup>-3.3</sup>	3
Beta . propiyolaktonlu aşı pH 7,2	*	10 <sup>-6.3</sup>	10 <sup>-2.1</sup>	4.2

Enfekte tavşan beyinlerinden hazırlanan aşılarından yukarıdaki sonuçlar alınınca aşının koyun beyini ile hazırlanmasına karar verildi. Fenollü aşı hazırlanırken, enfekte koyun beyinlerinden iki adet alınıp, beta-propiyolakton ile inaktive edilerek pH sı 7,2 ye ayarlanıp, fenollü aşı ile aynı seri numarası verildi. Bu aşı şişelerine ayrıca «deneme aşısı» etiketleri yapıştırıldı. Bu aşılarından 8er adet ayrılıp bunlardan hemen, 2 ay ve 6 ay sonra Habel testleri yapıldı. Sonuçlar Tablo (4.5.6) da görülmektedir.

TABLO : 4

Aynı zamanda hazırlanmış fenollü ve beta propiyolaktonlu aşıların hemen yapılan Habel testi sonuçları

Aşının cinsi	Aşının seri No.	Aşılı farelerde		Aşının koruma indeksi
		Virusun % 50 Ö.D.	% 50 Ö.D.	
Fenollü aşı	1808	$10^{-6.1}$	2	4.1
Beta - propiyolaktonlu aşı pH 7.2	1808 Deneme aşısı	$10^{-6.1}$	2	4.1

TABLO : 5

Aynı aşıların iki ay sonra yapılan Habel testi sonuçları

Aşının cinsi	Aşının seri No.	Virusun % 50 Ö.D.	Aşılı farelerde	Aşının koruma indeksi
			% 50 Ö.D.	(log)
Fenollü aşı	1808	$10^{-8.23}$	$10^{-3}$	3.23
Beta - propiyolaktonlu aşı pH 7,2	1808 Deneme aşısı	$10^{-8.23}$	$10^{-2.4}$	3.83

TABLO : 6

Aynı aşılardan altı ay sonra yapılan Habel testi sonuçları.

Aşının cinsi	Aşının seri No.	Virusun % 50 Ö.D.	Aşılı farelerde % 50 Ö.D.	Aşının koruma indeksi (log)
Fenollü aşı	1808	$10^{-5.81}$	$10^{-3.4}$	2.21
Beta - propiyolaktonlu aşı pH 7,2	1808 Deneme aşısı	$10^{-5.81}$	$10^{-2}$	3.61

İlk denemede her iki aşının potansı de 4 log. nın üzerinde bulunmuştur. İki ay sonra yapılan testte fenollü aşının potansı 3.23 log. beta-propiyolakton'lu aşının 3.83 log., altı ay sonra yapılan testte fenollü aşının potansı 2.21 log. beta-propiyolakton'lu aşının potansı ise 3.61 log. olarak tesbit edilmiştir.

Aşılar numune almak için gittiğimiz illerden Trabzon'a 4, Ordu'ya 4, Yozgat'a 2, Gaziantep'e 4, Aydın'a 2, İzmir'e 2 ve Edirne'ye 3 günde gitmekte idi. Bu durum Tablo 7 de görülmektedir.

TABLO : 7

İllere gönderilen kuduz aşılarının kaç günde mahalline vardığı.

Bölgeler	Sevk tarihi	Aşının Alınış tarihi	Aşının kaç günde vardığı	
Karadeniz	Trabzon	12.12.1972	16.12.1972	4
	Ordu	1.11.1972	5.11.1972	4
Ege	İzmir	5.11.1972	7.11.1972	2
	Aydın	7.10.1972	9.10.1972	2
İç Anadolu	Yozgat	10. 1. 1972	12. 1. 1972	2
G. Doğu Anadolu	Gaziantep	6.10.1972	10.10.1972	4
Marmara	Edirne	12.12.1972	15.12.1972	3

Aşının hazırlanış tarihi ile Habel testinin yapılışı arasında geçen zaman ve Habel testinin sonuçları Tablo : 8 de görülmektedir :

TABLO : 8

Aşının hazırlanış ile Habel testinin yapıldığı tarih arasında geçen süre ve potens sonuçları.

Bölgeler	İller	Aşının hazırlanış tarihi	Habel testi tarihi	Aşının kaç ayda olduğu	Aşının koruma indeksi
Karadeniz	Trabzon	2.11.1972	Mart başı	4 ay	3,48
	Ordu	15.9.1972	Şubat başı	4,5 ay	3,77
Ege	İzmir	2.11.1972	Mart başı	4 ay	3,29
	Aydın	2.11.1972	Şubat başı	5 ay	3,33
İç Anadolu	Yozgat	2.11.1972	Şubat başı	3 ay	3,15
G. Doğu Anadolu	Gaziantep	15.9.1972	Ocak sonu	4 ay	3,40
Marmara	Edirne	2.11.1972	Şubat başı	3 ay	3,62

Aşılar sonbahar ve kış aylarında gönderilmişlerdir. Trabzon'dan getirilen aşının potesi 3,48 Ordu'dan getirilen aşının 3,77, İzmir'den getirilen aşının 3,29, Aydın'dan getirilen aşının 3,33, Yozgat'tan getirilen aşının 3,15, Gaziantep'den getirilen aşının 3,40, Edirne'den getirilen aşının ise 3,62 bulunmuştur. Görüldüğü gibi aşı potensi 3 log'un üzerindedir.

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü Aşı İstasyonu'nda propiyolakton'lu aşı ile 14 günlük şemaya göre fakat günde 2 ml. olarak aşılanan şahıslardan 50 kişiden aşıya başlanmadan önce kan numüneleri alınıp serumları ayrılmış ve nötralizan an-



tikör mevcudiyeti araştırılmıştır. Serumların hiçbirinde antikor varlığı saptanamamıştır. Bu durum Tablo : 9 da görülmektedir.

**TABLO : 9**

**Aşıya başlanmadan alınan kan serumu örneklerinde nötralizan antikor durumu**

Alınan serum sayısı	Antikor durumu		
	+	±	—
50	—	—	50
Yüzde oranı	% 0	% 0	% 100

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü Aşı İstasyonu'nda 14 günlük aşı şemasına göre günde 2 ml. olarak aşılanmış ve aşıları tamamlanmış, aradan 15 - 30 gün geçmiş olan şahıslardan alınan kan serumu numüneleri üzerinde yapılan serum nötralizasyonu deneylerinde 115 serumun 109 unda antikor teşekkül etmiş, 6 sında ise ± olarak bulunmuştur. Sonuçlar Tablo : 10 da görülmektedir.

**TABLO : 10**

**Aşıları tamamlanmış ve aradan 15 - 30 gün geçmiş şahısların serumlarındaki nötralizan antikor durumu.**

Alınan serum sayısı	Antikor durumu (1/8 sulandırımında)		
	+	±	—
115	109	6	—
Yüzde oranı	% 94,78	% 5,22	% 0

14 günlük kuduz aşısı şemasına göre günde 2 ml. olarak aşılanmış ve aradan 15 - 30 gün geçmiş şahıslardan alınarak getiri-

len kan serumu numünelerinde nötralizan antikorlar araştırılmıştır. 1/8 serum sulandırımındaki antikor mevcudiyeti durum Tablo : 11 de görülmektedir.

Tablo : 11

PH 7,2 beta-propiyolaktonlu aşı ile 14 günlük aşılama bitmiş ve aradan 15 - 30 gün geçmiş şahısların serumlarında nötralizan antikor durumu.

İller	Alınan serum sayısı	Antikor durumu		
		+	+	—
Trabzon	25	18	3	4
İzmir	14	8	2	4
Aydın	24	13	8	3
Yozgat	10	8	2	—
Gaziantep	26	15	6	5
Edirne	20	14	2	4
Genel toplam	119	76	23	20
Yüzde oranı	100	63,9	19,3	16,8

Trabzon'dan alınan 25 serumun 18 inde antikor teşekkül etmiş 4 ünde etmemiş, İzmir'den alınan 14 serumun 8 inde antikor teşekkül etmiş 4 ünde etmemiş, Aydın'dan alınan 24 serumun 13 ünde teşekkül etmiş, 3 ünde etmemiş, Yozgat'tan alınan 10 serumun 8 inde teşekkül etmiş, Gaziantep'ten alınan 26 serumun 15 inde teşekkül etmiş, 5 inde etmemiş, Edirne'den alınan 20 serumun 14 ünde teşekkül etmiş 4 ünde etmemiştir.

#### TARTIŞMA :

Memleketimizde tatbik edilen ve koyun beyninden hazırlanan Semple usulü fenollü aşı ile tavşan beyninden beta-propilolakton ile inaktive edilerek hazırlanan Semple usulü aşının potens karşılaştırmaları yapıldığında, fenollü aşı ile beta-propilolaktonlu aşının potens değerleri hemen hemen aynı bulunmuş-

tur (fenollü aşının potensiy log. 2,9, beta-propiyolaktonlu aşının log. 3 (Tablo : 3).

Beta-propiyolaktonlu aşının pH sı nötrale edildiğinde, aşı potensinde meydana gelecek değişmeyi incelemek amacı ile aşının pH sı 7,2 ye ayarlanarak deney yapıldığında aşı potensinde her iki aşıya nazaran 1,2 - 1,3 log. lık bir artma olduğu görülmüştür (Tablo : 3). Muhtelif zamanlarda hazırlanan aşılarla yapılan deneyler de aynı sonucu vermiştir. Bunun üzerine, beta-propiyolaktonlu aşılar koyun beyninden hazırlanarak pH sı nötrale edilmiş, aynı seri beyinlerle hazırlanmış fenollü aşılarla potens karşılaştırmaları yapılmıştır. Potens deneyleri, aşı hazırlanıldığından hemen, iki ay ve altı ay sonra yapılmış, hemen yapılan potens deneyinde fenollü ve beta-propiyolaktonlu aşının potens değerleri log. 4 ün üzerinde, iki ay sonra fenollü aşının log. 3,23, beta-propiyolaktonlu aşının log. 3,83, altı ay sonra fenollü aşının log. 2,21, beta-propiyolaktonlu aşının log. 3,61 olarak bulunmuştur (Tablo : 4, 5, 6).

Beta-propiyolakton ile hazırlanan inaktive aşılar ördek embriyonundan, süt emen bebe fare beyninden, tavşan beyninden veya kuzu beyninden hazırlanmaktadır. (4, 10, 12, 18). İran Pasteur Enstitüsü Kuduz Şubesinde kuduz aşıları ise, Semple usulü ile ve koyun beyninden hazırlanmakta, beta-propiyolakton ile inaktive edilmekte ve aşının pH sı nötrale edilmemektedir.

Dr. Arı. A., tarafından yapılan bir çalışmada sahaya gönderilen aşıların 2 ilâ 10 gün arasında mahalline vardığı saptanmıştır (3). Bu çalışmamızda aldığımız illere aşı en fazla 4 gün içerisinde varmaktadır (Tablo : 7).

Beta-propiyolaktonlu aşılar sahaya 2 ilâ 4 günde varmalarına rağmen potenslerinde fazla bir düşme tesbit edilmemiştir. Aşı potensleri Trabzon'dan getirilen aşıda log. 3,48, Ordu'dan getirilende 3,77, İzmir'den getirilende 3,29, Aydın'dan getirilende 3,33, Yozgat'dan getirilende 3,15, Gaziantep'den getirilende 3,40 ve Edirne'den getirilende log. 3,62 olarak bulunmuştur. Dünya Sağlık Teşkilâtı'nın (DST) kuduz aşıları için öngördüğü aşı potensiy log. 3 ve 3 ün üzeri olarak kabul edilmektedir. (13)). Bizim, sahadan getirdiğimiz aşıların potensleri log. 3 ün altına düşmemiştir ve D.S.T. nin öngördüğü aşı potensine uymaktadır (Tablo : 8),

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü Viroloji ve Virus Aşıları Şubesi buzluklarında saklanan fenollü ve beta-propiyolakton'lu aşıların potensleri altı ay sonra ölçüldüklerinde fenollü aşının potensinin log 2.21 olmasına karşılık beta-propiyolaktonlu aşının potensi log 3.61 olduğu görülmüştür. (Tablo : 6). Bu durum, fenollü aşıların potenslerinin çabuk azalması nedeniyle memleketimiz şartlarında uzun süre kullanılmasının sakıncalı olduğunu göstermektedir. D.S.T. yayınlarından olan *Laboratory Techniques in Rabies* adlı kitapta beta-propiyolakton'un antijeniteye olan olumsuz etkisinin fenole nazaran daha az olduğu bildirilmekte olup (13) bizim bulgularımız da bu hususu doğrulamaktadır.

Aşı potensine beta-propiyolakton'un etkisi, Wiktor T. J., ve arkadaşları tarafından incelenmiştir. Beta-propiyolakton ilave edilen aşıların potensi, iyonize edici ışınlarla inaktive edilen aşılar ve asetil etilen amin ile inaktive edilen aşılar ile karşılaştırılmıştır. Beta-propiyolaktonlu aşının potensi, iyonize edici ışınlarla inaktive edilmiş aşının potensine eşit veya biraz az bulunmuş fakat asetil etilen amin ile inaktive edilen aşının potensinden yüksek bulunmuştur (20).

Beta-Propiyolaktonlu aşı ile 14 gün günde 2 ml. olarak aşılanan ve son aşidan 15 ilâ 30 gün sonra kan alınan şahısların nötralizan antikor durumları incelendiğinde; Trabzon'dan getirilen 25 serumun 18 inde antikor bulunduğu 4 ünde bulunmadığı, İzmirden getirilen 14 serumun 8 inde bulunduğu 4 ünde bulunmadığı, Aydından getirilen 24 serumun 13 ünde bulunduğu 3 ünde bulunmadığı, Yozgat'dan getirilen 10 serumun 8 inde bulunduğu, Gaziantep'den getirilen 26 serumun 15 inde bulunup 5 inde bulunmadığı saptanmıştır. İncelenen toplam 119 serumun 76 sında antikor bulunmakta % 63,9, 23 ünde  $\mp$  olarak bulunmakta % 19,3, 20 sinde bulunmamaktadır % 16,8 (Tablo : 11).

Bundan önce fenollü aşı ile yaptığımız çalışmalarımızın sonuçlarına göre beta-propiyolaktonlu aşı gerek potens yönünden gerekse koruyucu antikor teşekkülü yönünden daha olumlu bulunmuştur. Fenollü aşı ile aşılananlarda antikor tesbit edilemeyenlerin oranı % 28,1 olmasına karşılık beta-propiyolaktonlu aşı ile aşılananlarda antikor yokluğu % 16,8 dir. Fenollü aşının günde 4 ml. olarak tatbik edilmesine karşın beta-propiyolakton-

lu aşının 2 ml. olarak tatbiki ile alınan sonuçlar, beta-propiyolaktonlu aşının antikor oluşturma kabiliyetinin daha iyi olduğunu göstermektedir.

Daha potent ve daha iyi immünojen kuduz aşısı hazırlama çalışmaları devam etmektedir. Bazı araştırmacılar ördek embriyosundan hazırlanan aşının antikor oluşumundaki olumlu etkisini göstermişlerdir (2, 7, 11, 12, 14). Hücre kültürlerinden hazırlanıp beta-propiyolakton ile inaktive edilen aşılardan da insan immünizasyonunda kullanılabileceği bazı araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (19). Donald J. ve Irez S., sinir dokusu ile yapılan aşılardan daha fazla koruma sağladığını bildirmektedirler (9). Yaşınlanmış araştırmalar arasında süt emen bebe fare beyni ile hazırlanan aşığı en iyi antikor oluşturan aşı olarak tanımlayanlar da vardır (5, 10).

Ülkemizde kuduz aşısı kullanımı her yıl artma göstermektedir. 1949 - 59 yılları arasında 161.645 şahıs, 1959 - 64 yılları arasında 121.814 şahıs, 1965 - 69 yılları arasında ise 163.267 şahıs aşıya alınmıştır. (Arı, A. 3). Yukarıdaki rakamları incelersek 1959 - 64 yılları arası yıllık ortalamasının 24.363 olmasına karşılık 1965 - 69 yılları arası yıllık ortalamasının 32.655 e yükseldiğini görürüz. 1972 istatistiğinde bu rakam 40.000 e yükselmiştir. Aşılanan fert sayısının her yıl artış göstermesi halkın kuduza karşı daha bilgili hale gelmesine ve nüfus artışına bağlıyabiliriz.

Lepine P., Atanasiu P. ve arkadaşları Fransada aşıya alınanların sayısının her yıl artmakta olduğunu ve 1967 yılından beri beta-propiyolakton'lu aşı uygulanmakta olduğunu bildirmektedirler (15).

## SONUÇ :

Yaptığımız çalışma sonuçlarına göre beta-propiyolaktonlu aşının :

- 1 — Potensi daha yüksek bulunmuştur.
- 2 — Potensi daha uzun süre devam etmektedir.
- 3 — Nötralizan antikor oluşturma kabiliyeti daha yüksektir.
- 4 — Fenol reaksiyonlarına sebep olmaz.

- 5 — Optimal dozu fenollü aşının yarısı kadar olduğu için :
- a — Şahıs daha az miktar aşı alır ve daha iyi tahammül eder.
  - b — Şahsın alacağı beyin maddesi yarıya düşeceğinden buna bağlı komplikasyonların azalması muhtemeldir.
  - c — Daha ekonomiktir. Çünkü: Fenollü aşı uygulanmakta iken yılda 1300 koyun aşı imali için kullanılmakta olup beta-propiyolaktonlu aşı uygulama sahasına girdiğinde bu sayının yarıya düşmesi yani 650 koyun kullanılarak yurt ihtiyacının karşılanması mümkündür. Ayrıca 100.000 şişe tasarrufu sağlanacaktır. Bugünkü fiatlara göre bir koyun 600 TL ve bir aşı şişesi 0,5 TL dir.  $650 \times 600 = 390.000$  TL ve  $100.000 \times 0,5 = 50.000$  TL olup toplamı 440.000 TL yapar ki buna sevk, etiketleme ve işgücü kayıplarını da eklersek yılda en az 500.000 TL tasarruf edilecektir.

Yukarıda sayılan özellik ve üstünlüklerinden dolayı fenollü kuduz aşısı yerine beta-propiyolaktonlu aşının uygulanmasına başlanması gerektiği kanısındayız.

#### POTENS STUDİES of SEMPLE RABİES VACCİNE, INACTIVATED BY BETA-PROPIOLACTON, İN THE FIELD SUMMARY

Sera diluted 1/8 from the individuals vaccinated with vaccines inactivated with beta-propiolactone were tested for the presence of neutralizing antibodies. Antibody was detected in 63,9 % of these, not found in 16,8 %, and in 19 % the results were  $\mp$ . The potency of these vaccines were as follows: log 3,48 Log. 3,77, log. 3,40 log. 3,15, log. 3,33, log. 3,29, and log. 3,61. These values are those accepted by WHO.

Neutralizing antibodies were not found in the sera taken from these individuals before vaccination.

This study indicated that vaccines inactivated with beta-propiolactone were superior both in potency and in the production of neutralizing antibodies as well as being more economic.

## K A Y N A K L A R

- 1 — Akan, E. Yerinde şahsi gözlem.
- 2 — Anderson, R. G., Schnurrenberger, P. R., Masterson, R. A., and Wentworth, F. H., Avlan Embryo Rabies Immunisation. I. Duck-embryo Vaccine Adminstrated Intradermally in Man. J. Hyg., 171, 158 - 167, 1960.
- 3 — Arı, A., Kuduzda yenilikler ve Türkiye'de son beş yıllık (1965 - 1969) Semple usulü kuduz uygulama sonuçları. Türk Hij. Tecr. biol. Der., XXX, 209 - 220, 1970.
- 4 — Atanasiu, P., Puenzelida, E., Sayfres, B. et Acha, P. Etude sur l'immunité antirabiq des bovins vaccinés. 1 - comparisan des niveaux d'anticorps antirabiques neutralisant obtenus sur les bovins d'aide de divers vaccins, au cours d'une année. Ann. Inst. Pasteur. 114, 339 - 348, 1968.
- 5 — Atanasiu, P., Stassinopulos, I., Gamet, A., et Favre, S., Production cumparée d'anticorps antirabiques neutralisants apres immunisation du cobaye par trois vaccines lyophilisent differants. Ann. Inst. Pasteur. 116, 827 - 832, 1969.
- 6 — Berke, Z., Aureomycin terramycin hydrochloride ve nitromin hydrochloride'in kuduz virusu soyları üzerine tasirleri. Türk Hij. Tecr. Biol. Der., 13,2 40 - 270, 1953.
- 7 — Dean, R. M. and Albrecht, R. M., Rabies. Medical clinics of North America. 43, 1481 - 1495, 1959.
- 8 — Deck, F. B., Powell, H. M. and Culbertson, C. G., Duck-embryo rabies vaccine. Study of fixed virus vaccine grown in embryonated duck eggs and killed with beta-propiolactone. JAMA, 162, 1373 - 1376, 1958
- 9 — Donald, J. and Inez, S., Potency of commercial rabies vaccine used in man. Pub. Hlth. Rep., 77, 705 - 710, 1962.
- 10 — Fransibonni, C. R., Types of anti-rabies vaccines. JAMA, 217, 1867, 1971.
- 11 — Garfield, H. I., Klmbrell, R. A., Kann, B., The problem of rabies prophylactic therapy : Case report and rewiev of literature. South Med. J., 64, 157 - 160, 1971.
- 12 — Greenberg, M., Childress, J., Vaccination against duck embryo and Semple vaccines. JAMA, 173, 333 - 337, 1960.
- 13 — Laboratory technlques in rabies. WHO monograph series No: 23. Second ed.
- 14 — Lavender, J. F., and Frank, M. V., Zonal-centrifuged purified duckembryo cell culture rabies vaccine for human vaccination. App. Microbiol., 22, 358 - 365, 1971.

- 15 — Lepine, P., Atanasiu, P., Gamet, A., Dodin, A., Tsiang, H., et Vialat, C. H., Les vaccination antirabiques en France en 1970, *Ann. Ins. Pasteur.*, 121, 251 - 265, 1971.
- 16 — Shaul, J. F., Jacobs, C. F., and Ball, F. M. Duck-embryo rabies vaccine. Anaphylactic reaction following initial injection. *J. S. C. Med. Assoc.*, 65, 359 - 361, 1969.
- 17 — Sikes, R. K., Cleary, W. F., Koprowski, H., Wictor, T. J., Effective protection of monkeys against death from street virus by post-exposure administration of tissue-culture rabies vaccine. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 45, 1 - 11, 1971.
- 18 — Tierkel, E. S., and Sikes, R. K., Pre-exposure prophylaxis against rabies. Comparison of regimens, *JAMA*, 201, 911 - 914, 1967.
- 19 — Wictor, T. J., Sokol, F., Kuwert, E., and Koprowski, H., Immunogenicity of concentrated and purified rabies vaccine of tissue culture origin., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 131, 799 - 805, 1969.
- 20 — Wictor, T. J., Aaslestad, H. G., and Kaplan M. M., Immunogenicity of rabies virus inactivated by beta-propiolactone, acetylethylenimine, and ionizing irradiation., *App. Microbiol.*, 23, 914 - 918, 1972.



## KALP GLIKOZİDLERİNİN DOKUDAKİ DAĞILIMINA İLİŞKİN ÇALIŞMALAR

Doç. Dr. Özenç TİMLİOĞLU (\*)

Ecz. Nida BESBELLİ (\*\*)

(Dergiye verildiği tarih : 15.9 1976)

### Ö Z E T

Kalp glikozidlerinin farmakolojik tesirleriyle vücuttaki doku dağılımı arasındaki ilişki gözönüne alınarak; digitoxine,  $\beta$ -methyl digoxine, penta-formyl - gitoxin'in özellikle karaciğer, kalp, böbrek ve beyindeki kümülyasyonları araştırıldı.

### GİRİŞ :

Yüksük otunun tıpta kullanılışı oldukça eski olmakla beraber, organizmadaki değişik etkilerinin tümü açıklığa kavuşmuş değildir. En belirgin ve tedavide kullanılışına neden olan kalpteki etkisi yanında bazı santral sinir sistemiyle ilgili etkileri de ötedenberi dikkati çekmektedir. Bulantı ve kusmanın medüller kemoreseptik bölgeye direkt etkisiyle olduğu (Koppanyi, 1930; Borison and Wang 1951) anlaşıldığından bu yana, santral sinir sistemiyle kalp glikozidlerinin ilgisi araştırmaları gelmiştir. Kardiyak glikozidlerin farmakolojik etkisi proteinlere bağlanması ve dokulardaki dağılımı yüzünden oldukça kompleks bir görünüm arzeder. Bilindiği gibi kümülyasyon özelliği olan bu maddelerin serum seviyeleri incelendiğinde aralarında farklılıklar olduğu görülür. Serum geçiş, yarı ömür ve ugradıkları biotransformasyon sonucu vücudu terketmeleri her biri için ayrı değerler gösterir. Serumdan organlara dağılımı ve onlar tarafından tutulma özelli-

(\*) Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü Farmakoloji Şubesi; Laboratuvar Şefi.

(\*\*) Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü Farmakoloji Şubesi

ğı de değişiktir. Serum ve organlardaki dijital miktarı en iyi şekilde radyoaktif olarak işaretlenmiş glikozidin verilmesi yoluyla ölçülür: Glikozid seviyesi çok kanlanan organlardan lipid muhtevası çok olan organlara doğru bir dağılım gösterir. (Kraupp D., Raberger G., Grossmann W.) Fazla kanlanan organlardan maksimal seviyeye daha süratli ulaşıldığı halde örneğin (5 dk) yağ dokusundan zengin organlarda ancak (örneğin 30 dk.) çok sonra en yüksek konsantrasyona ulaştığı görülmüştür. (Kraupp D., Raberger G., Grossmann W.)

Kardiak glikozidlerin dokulardaki dağılım ve farmakolojik etkileriyle dağılım arasındaki ilişkiler konusunda bir seri araştırmalar yapmış olan Schaumann W. ve Koch K. isimli araştırmacıların bazı bulguları oldukça ilginçtir. Örneğin  $\alpha$  ve  $\beta$ . methyl digoxin ve digitoxin'in dokularındaki dağılım koefisiyenti kedi için; böbrek > K. ciğer > kalp > diafram > eritrosit > perirenal yağ dokusu > beyin, şeklinde bulunmuştur. (Schaumann W. ve Koch K.) Karaciğer ve böbrekteki miktarların fazla oluşu glikozidlerin buralarda biotransformasyona uğrayıp atıldığı şeklinde izah edilebilir. Bunun dışında kalp kasına karşı da glikozidlerin özel bir afinitesi olduğu kabul edilir. (Buchtela K. et al) Beyindeki kümülasyonu üzerinde yapılan sayısız çalışmalar da ilginç sonuç vermiştir. Fare ve sıçanlarda yine radyoaktif H<sup>3</sup> işaretli glikozidlerle çalışmalar yapılmıştır. Doku dağılımı beyin ve plazma sıvısı arasındaki oran ve ekstrakardial tesirler eşit dozda glikozid verildikten sonra hesaplanmıştır. Dağılım koefisiyenti  $\beta$ -methyl digoxin için, digoxin ve digitoxinden düşük bulunmuştur. Fare ve sıçanlarda beyin ve plazma sıvısı arasındaki oran: digitoxin >  $\beta$ -methyl digoxin > digoxin şeklindedir. Bununla beraber hücre içi potasyum miktarını azaltan dozları; digitoxin > digoxin >  $\beta$ -methyl digoxin olarak bulunmuştur.  $\beta$ -methly digoxin, digoxinden daha lipofiliktir, fakat iskelet kasında az bulunur. Digitoxinle eş lipofiliteye sahiptir, fare ve sıçan beyninde ise ondan daha az bulunur. Bu sonuçlar hücre membranından nüfuz edebilmek için lipid solubilitenin yeterli olmadığını göstermektedir. (Roesch A., et al) Glikozidlerin hücre düzeyindeki etki şeklinin tartışmasına girmeden yine santral sinir sistemiyle ilişkili araştırmalara dönecek olursak, uzun zaman-danberi kardiak glikozidlerin toksik dozlarıyla laboratuvar hayvanlarında kardiyovasküler ve solunum merkezlerine, medulla

spinalis, otonomik gangliyon ve periferik sinirlere olan tesirleri bilinmektedir. En önemlisi de insanda ve lâboratuvar hayvanlarında konvulsiyon yapmalaridir. Bütün nöroeksitatör tesirlerin sinaptik mekanizması araştırılmış ve medulla spinalisteki sinaptik refleks kavisine etki ederek olduğu anlaşılmıştır. (Osterberg, Robert E. and Raines A.)

Konvulsiyon ve eksitasyonlara predispozisyon hazırladığı, Ouabainle yapılan çalışmalarda kardiak aritmi ve hipervantilyasyonda nöral aktivasyon meydana getirdiği görülür. Fakat laboratuvar hayvanlarında propranolol verilmesi veya spina seksiyonu ouabain'in kardioksisitesini geri çevirmiştir. (Gillis R.A., et al) Kedilerde akut ve kronik olarak ouabain verilmiş ve epileptojenik tesirleri incelenmiştir. Ouabain intraselüler ( $K^+$ ) azalmasına buna karşı serebrospinal sıvıda (CSF)  $K^+$  miktarının artmasına ve birlikte serebral hiperemiye daha sonra da hipokampusta epileptik duruma sebep olmuştur. (Baldy Moulinier M. et al) Farelerde intravenöz ve intraserebral olarak ouabain, digoxin ve digitoxin enjeksiyonu sonunda varılan neticelere göre; sistemik uygulamada önce kardiak toksisite ve ölüm, intraserebral uygulamada ise konvülsiyonlar, solunumda önce artma sonra depresyon ve EKG değişiklikleri ve sonunda solunum felciyle ölüm olmuştur. (Afifi A. M. and Ammer E. M.) Kardiak glikozidlerin, damarlara vazokonstriktör tesir ettiği bilinmektedir. Son yapılan çalışmalar bu tesirin adrenerjik lifler yoluyla meydana geldiğini göstermiştir. Yani santral sinir sisteminin vazokonstriktör tesirde önemli bir yeri olduğu anlaşılmıştır. Bir diğer ilginç deney kedilerde; spinal kord'un kesilerek ve kesilmeden ilaçlanması ve farklarının araştırılmasıdır. Deney sonunda spinal kordun kesilmesiyle kalpte toksik tesirleri meydana getirecek glikozid serum seviyesinin yükselmiş olduğu saptanmıştır. Bu sonuca göre kardioksisite için santral sinir sisteminin önemi anlaşılmıştır. (Garan H., Smith T. W. and Powell Wm. J. jr.)

Bütün bu incelemeler kardiak glikozidlerin beyindeki kümülasyonu üzerindeki araştırmaları daha ilgi çekici kılmaktadır. Laboratuvar şartlarımızın elverdiği oranda üç glikozidin doku dağılımını incelemeye çalıştık.

#### Materyal ve Metod

I — 280 - 300 gr. ağırlıklarında beyaz kobaylar kullanıldı. Biyolojik dozaj yaptığımız şekilde 35 mg/kg Sodium thiopental

anestezisi altında trakea hazırlanıp V. jugularisten girilerek, içinde 1 mg/15 ml konsantrasyonda digitoxin,  $\beta$ -methyl digoxin ve penta-formyl gitoxin bulunan infuzyon sıvısı 0,05 ml/dk. süratle verildi, kullanılan nümunelerde 1 D<sub>50</sub> digitoxin için 1,2 mg/kg,  $\beta$ -methyl digoxin için 1,18 mg/kg penta-formyl-gitoxin için 1,25 mg/kg kadardır. Her bir glikeozid için uygun sonuç alınan kobay sayısı 6 dır. Öldürücü dozu alan kobaylar ortalama 50-60 dk. sonunda ventrikül fibrilasyonu ile öldüler (Schaumann W. and Wegerle, Renate) Ölen deney hayvanlarının kalp, böbrek, karaciğer ve beyinleri çıkarılarak doku homogenatları hazırlandı.

II — Hazırlanan homogenatlar aşağıda bildirilen sistemlerde plaklara uygulanarak ince-tabaka (thin-layer) kromatografisi yoluyla incelendi.

Kullandığımız kromatografi metodu doku homogenatlarındaki çok ufak miktarları ölçmeye yeterli olmadığı için sonuçlar yalnız kalitatif nitelikte oldu. Plaklardan çizdiğimiz resimlerle miktarlar arasındaki oranı belirtmeye gayret ettik.

Sistem 1. (Nover et al) : Etil asetat : Piridin (9 : 1) %  
2,7 H<sub>2</sub>O

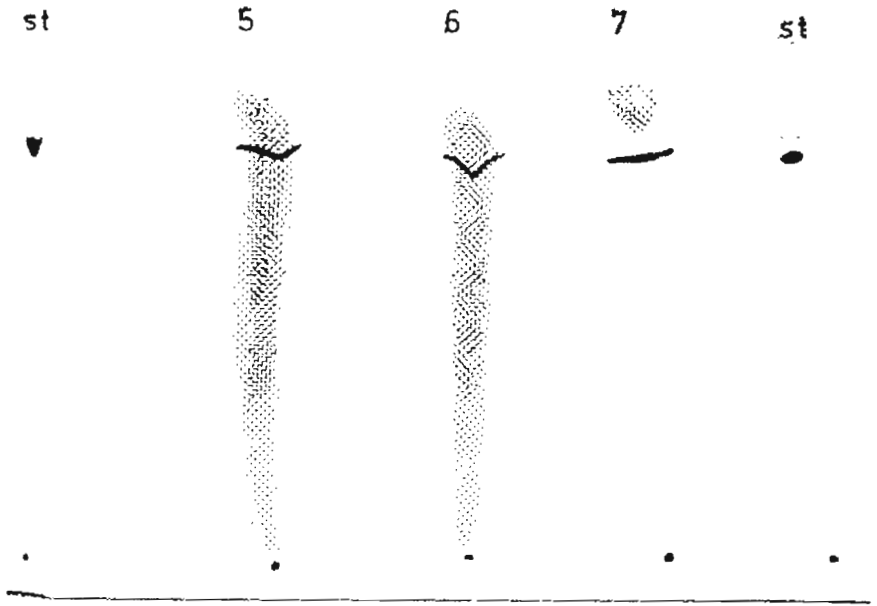
Deteksiyon (MacLennan) : Alkolik % 1'lik vanilin solüsyonu ile % 5 perklorik asidin (1 : 1) karışımı.

Spray sıkılmadan evvel plaklar, piridin kokusunu uçurmak ve renklerin daha iyi olması için 105°C etüvde 20 dk. tutuldu. Spray sıkıldıktan sonra renklerin meydana gelmesi için, tekrar 105°C etüvde 20 dakika daha bırakıldı.

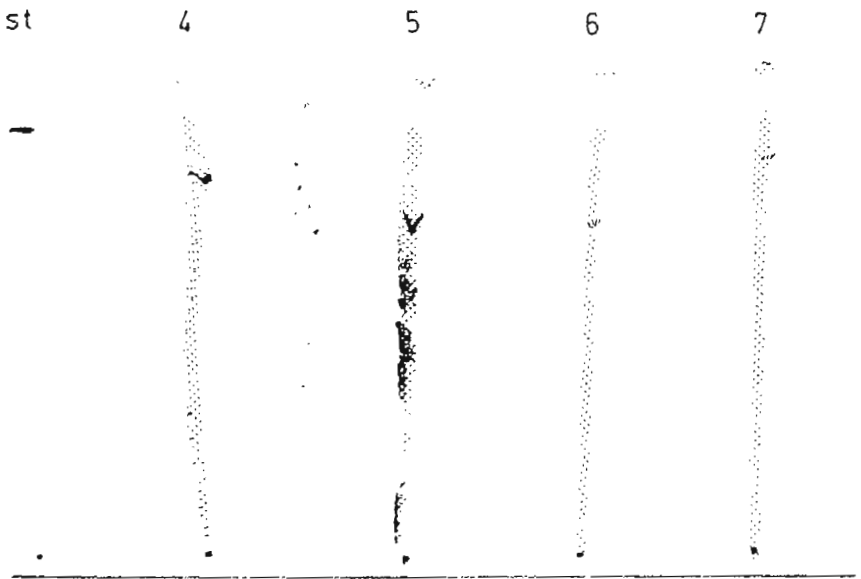
Sistem 2 (Johnston, E. J. and Jacobs, A) : Benzen: etanol (7:3)  
Deteksiyon : Perklorik asit

Spray sıkıldıktan sonra plaklar 110°C de 15 dakika tutuldu. (Yaptığımız çalışmalarda birinci sistemde olduğu gibi plâkların spray sıkılmadan etüvde 15 dakika tutulması ile daha iyi netice aldık).

Her iki sistemde de 0,3 mm kalınlığında Silica Gel G (Merck) adsorban kullanılmıştır. Bu sistemlerde standart digitoxin, penta-formyl-gitoxin ve  $\beta$ -methyl digoxin çözeltilerinin miktarları tespit edilebilmiştir.



Resim. 1 : Digitoxinlenmiş kobayların beyin kromatogramı (\*)



Resim. 2 : Digitoxinlenmiş kobayların karaciğer kromatogramı.

(\*) Glycosidlere ait bölge taramanın üstünde koyu renkle gösterilen kısımlerdir.

st

4

5

6

7

-

Resim. 3 : Digitoxinlenmiş kobayların kalp kromatogramı

st

1

2

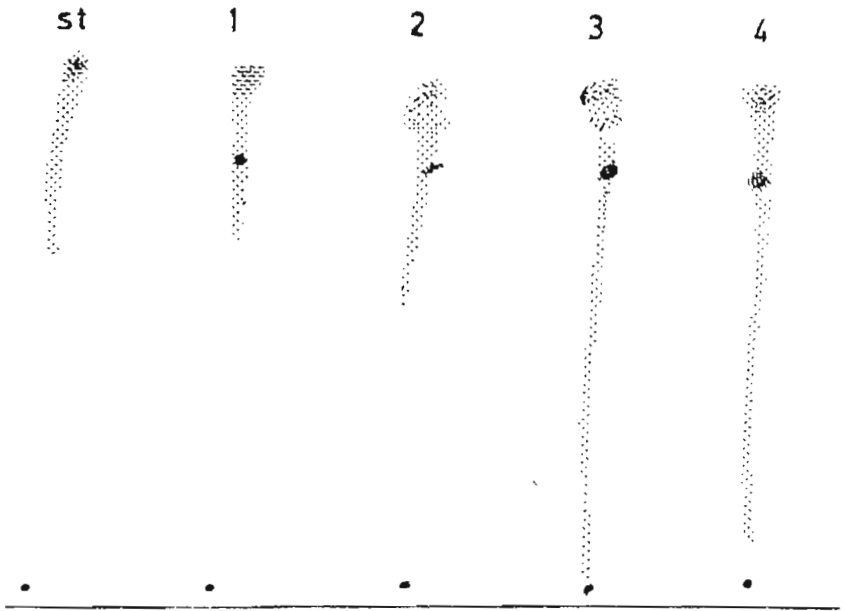
3

4

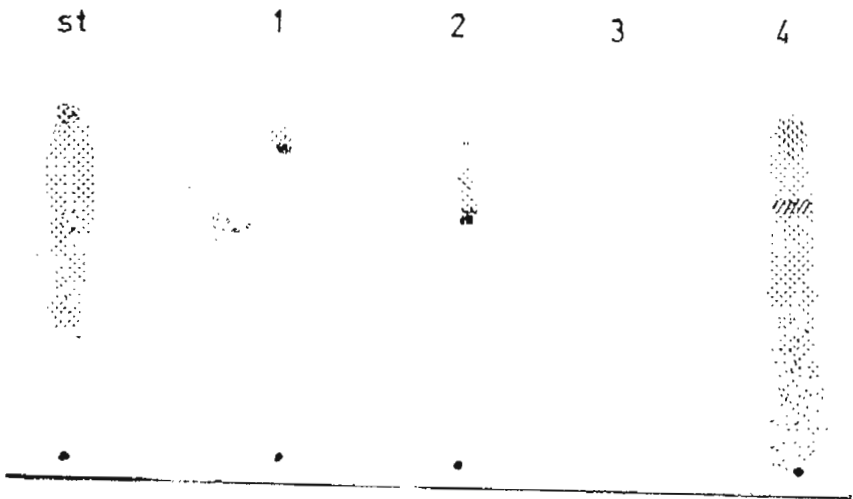


Resim. 4 :  $\beta$ -methyl digoxinlenmiş kobayların beyin kromatogramı (\*)

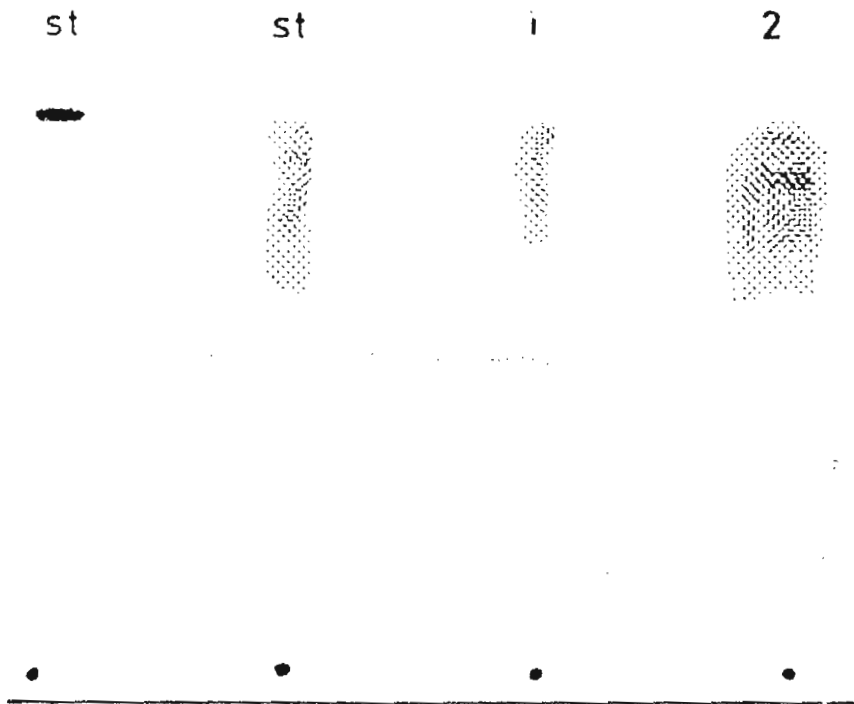
(\*)  $\beta$ -methyl digoxin kalpte de karaciğerdeki gibi leke verdi.



Resim. 5 :  $\beta$ -methyl digoxinlenmiş karaciğer kromatogramı.

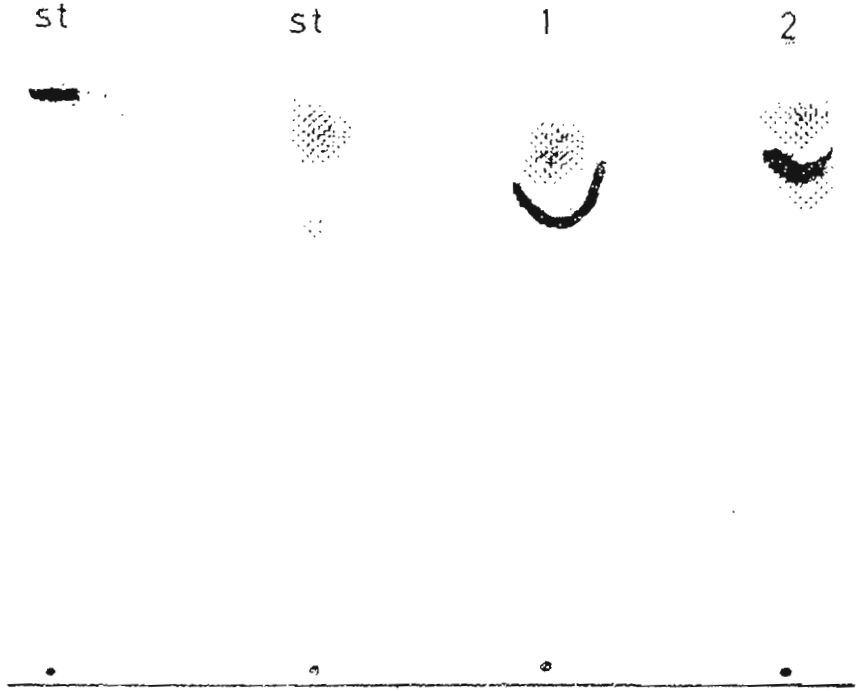


Resim. 6 :  $\beta$ -methyl digoxinlenmiş böbrek kromatogramı.

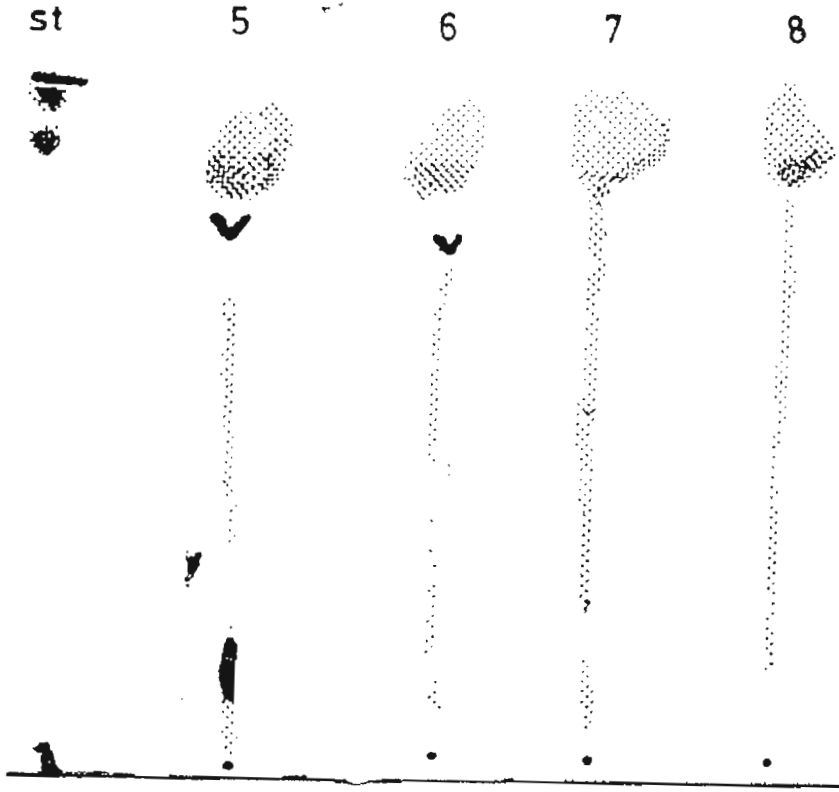


Resim. 7 ; Penta formyl-gitoxinlenmiş kobayların beyin kromatogramı





Resim. 8 : Penta formyl-giotoxinlenmiş karaciğer kroniatogramı



Resim. 9 : Penta formyl-gitoxinlenmiş kalp kromatogramı

## SONUÇ :

Kullanılan glikozidlerden ikisi şimdiye kadar doku kümülasyonu bakımından defalarca denenmiştir. Biz onlara göre yeni sayılan penta-formyl-gitoxin toksik doz verildiği zaman dokulardaki kümülasyon özelliğini mukayese etmek amacındaydık. Semisentetik bir glikozid olan penta-formyl-gitoxin, formyl gruplarına sahip olduğu için aktivite ve biyolojik yararlanma yönünden bazı özellikler arzeder. Kromatografik metotla aldığımız sonuçlara göre digitoxin ve  $\beta$ -methyl digoxin değişen oranlarda beyinde saptanabildiği halde, penta-formyl gitoxin alan kobayların beyin homogenatlarında glikozid saptanamamıştır. Fakat henüz pek az olan deney sayısı tekrarlanmayı ve eser miktarda bulunuyorsa daha değişik metotlar kullanmayı gerektirmektedir. Her üç glycoside akut toksik dozda karaciğerde ve kalpte kromatografik leke verdiği halde böbrekte yalnız  $\beta$ -methyl digoxin saptanabilmıştır.

## TARTIŞMA :

Alınan sonuçlara göre sentetik yolla elde edilen glikozidlerin biyolojik yararlanma yönünden özellikleri yanında, toksisite yönünden de bazı avantajlara sahip olabileceği düşünülebilir. Çalışmalar herhangi bir sonuca varmak olasılığını vermeye yetecek sayıda değildir. Deney hayvanlarındaki sonuçların ancak klinik olarak da uygunluk göstermesi halinde bir sonuca ulaşmak olasılığı vardır.

## SUMMARY

Cardiac glycosides are well known of their cumulative properties. Lately some relation has been found between cardiac and toxic effects of these glycosides and their effects on CNS. We decided to compare three different glycosides for their tissue distribution, especially in brain.

---

Laboratuvar çalışmalarında yardımcı olan laboratuvar teknisyeni Ergül Draman'a teşekkür ederiz.

## K A Y N A K L A R

- 1 -- Afifi A.M. and Amnia E.M. = Neurological respiratory and cardiac effects of cardiac glycosides administered intracerebrally to conscious mice. *Pharmacol. Res Commun* 6:3 (417-425) 1974.
- 2 -- Baldy Moulinier M., Arias L.P. and Passavant P. = Hippocampal epilepsy produced by anabain studies of cerebral circulation and ionic metabolism. *Europ. nevrolog* 9:6 (333 - 348), 1973.
- 3 -- Borison H.L., Wang S.C. = Laws of the central emetic action of cardiac glycosides. *Boc. Soc. Exp. Biol. Med.* 76: (335-338) 1951.
- 4 -- Buchtela K., Drexler K., Hackl H., Königstein Marianne und Schlager J. = Resorption, Abbau und Ausscheidung von Acetyldigoxin im Tierversuch. *Arznei f. d. Jahr 75*, No: 1 - 6 (295 - 303) 1968.
- 5 -- Garan H., Smith T.W. and Powell Wm. J. Jr. = The central nervous system as a site of action for the coronary vasoconstrictor effect of digoxin. *J. clin. invest.* 74:6 (1365 - 1372) 1974.
- 6 -- Georges A. = Chemical constitution, metabolism, biochemical activity and pharmacodynamics of digitalis glycosides. *PARMACO Ed. Sci.* 26:4 (323 - 350), 1973.
- 7 -- Gillis R.A., Farnes A., Sohn J.L. et al. = Non-excitatory effects of digitalis and their role in the development of cardiac arrhythmias. I. *Pharmacol. exp. ther.* 183:1 (154 - 168) 1972.
- 8 -- Johnston, E. J. and Jacobs, A. = In vitro Chemotaxonomy of cardiac glycosides. *J. of Pharmaceutical Science*, 55, (1357), 1968.
- 9 -- Kennedy T. = Studies on defecation reflex and its reference to medullary defecation center. I. *Lab Clin. Med.* 19 (225 - 229) 1930.
- 10 -- Kranpp D., Reibinger G., Grossmann W. etc. = Gewebsspiegel kurven so wie renale ausscheidung von Acetyldigoxin bei oral. Darreichung am Hund. *Naunyn-Schmied. Arch. Pharm. Exp. Path.* 266:4 (330 - 341), 1968.
- 11 -- Mac Lennan et al. = Detection and Identification of Deoxysugars on paper chromatograms. *Analytical Chemistry* 31, (2020) 1959.
- 12 -- Nover et al. = Cardiacglycosides and their Genins. *Pharmaceutical Applications of Thin - Layer Chromatography*, (349 - 362) 1972.
- 13 -- Osterberg Robert E. and Raines, Arthur = Changes in spinal end neural mechanisms associated with digitalis administration. *The J. Pharmacol. Exp. Ther* Vol. 187, No: 2 (246 - 259) 1973.
- 14 -- Roesch, A., Koch R. and Schaumann W. = Einfluss digoxin V. protein binding tissual distribution and extra cardiac effects in rats and mice

Naunyn-schmied Arch pharm 279:3 (211 - 227) 1973.

- 15 — Schaumann, W. and Wegerle, Renate =  $\beta$ -methyl digoxin I., Cardiotoxicity With enteral and parenteral administration *Arznei Forsch. (Drug Research)* 21, No: 2 (225 - 231), 1971.
- 16 — Schaumann, W. and Kock, K. =  $\beta$ -methyl digoxin VII tissue distribution, positive inotropic and central action in cats in comparison with other digitalis glycosides *Naunyn Schmied Arch. Pharm.* 286:2 (195-210), 1974.

# AMİNO ASİT PERFÜZYON ÇÖZELTİLERİNİN ANALİTİĞİ

Doç. Dr. Orhan N. YALÇINDAĞ  
Resik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü

İlaç Kontrol Şubesi  
(Dergiye verildiği tarih : 27.2.1976)

## Ö Z E T

Parenteral yolla gıdalandırmada kullanılan amino asit perfüzyon çözeltilerinin kromatografik yollarla ayrılma ve idantifikasyonları tarif edilmiştir.

## GİRİŞ :

Perfüzyon çözeltileri, son zamanların hayat kurtarmak için en çok başvurulan ilaç şekilleri olmuştur. Bunlar málüm olduğu üzere, çok sınıflara ayrılırlar. Bizim burada mevzumuz, parenteral yoldan gıda vermek için kullanılan amino asit perfüzyon çözeltilerinin analitiğidir. Bu çözeltiler medeni memleketlerde, daha ziyade hastahane eczanelerinde hazırlanırlar, böylece ekonomik yönden faydalanılır. Bu sebeple bunların, imal yerlerinde kontrolleri ehemmiyeti haizdir. Amino asit karışımlarının, ayrılma ve idantifikasyonları için bir çok analitik metodlar mevcuttur. Pratikte en iyi tatbik yeri bulan ince tabaka kromatografisidir. Sütun kromatografisi gibi gel elektroforezide kullanılmıştır. İnce tabaka kromatografisi nisbeten kısa zamanda, az masrafla, bir amino asit perfüzyon çözeltilisinin kalitatif terkibi hakkında bilgi verir.

## Metodlar :

Tesbit ettiğimize göre ilk olarak polson (1) E. Coli hücrelerinin ihtivâ ettiği amino asidi göstermek için kağıt kromatografisini kullanmıştır. Ancak burada fazla bilgi yoktur.

Gershenfeld ve ark (2) E. Coli kültüründe amino asidin bulunmasını ince tabaka kromatografisile yapmışlardır.

M. Butanol —Aset asidi— Su karışımı ve Fenol amonyak (225 ml. distile su + 500 gr. Fenol) ayırma hunisinde çalkanır, iki tabakaya ayrılır, alt tabaka alınır, hacmi ölçülür, 99 ml. ne 1 ml. % 28 amonyak konur) karışım mobil faz olarak kullanılır. Kromatografi iki dimansiyonlu tekniğe göre yapılmıştır.

Lekelerin meydana çıkarılması için n. Butanolda % 0,2 Ninhydrine çözeltisi kullanılmıştır.

Bu çalışmada, 19 amino asidin, hem Fenol amonyak, hemde n. Butonal Aset asidi - Su solventleriyle bulunan Rf değeri verilmiştir.

Bardet (3) Kaşelerde karışım halinde bulunan Glycocolle ve ac. Glutamique'in ayrılması için kâğıt kromatografisi kullanmıştır.

Mobil faz : n, Butanol : Metanol : asetasidi : su (125 - 50 - 50 - 100 v/v) dir. 15 saat kromatografiden sonra n. butanol da % 0,2 lik Ninhydrine çözeltisile lekeler meydana çıkarılmıştır.

Glycocolle Rf = 0,44

Acide Glutamique Rf = 0,48 bulunmuştur.

Mutschler ve ark (4) amino asitlerin iki buudlu ince tabaka kromatografisile ayrılmasını yapmıştır. Si O<sub>2</sub> ve fosfat tomponu kullanılmıştır. Çözücü olarak sulu etil alkol amonyaklı veya amonyaksız olarak kullanılmıştır. 13 amino asidin Rf değerleri verilmiştir.

Brenner (5) amino asitleri tamponsuz Si O<sub>2</sub> üzerinde, iki buudlu olarak, mobil faz olarak : n. butanol : aset asidi : su (10 - 20 - 20) v/v ve fenol : su (75 : 25) kullanarak ayırmıştır.

kromatogram 100°C. de 10 dakika kurutulur ve üzerine şu miyarlar püskürtülür.

1. çözelti : 50 ml. etanol absolüde % 0,2 Ninhydrine çöz.  
10 ml. aset asidi  
2 ml. 2, 4, 6 - Kollidin

2. çözelti : % 1lik Cu (NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> + 3 H<sub>2</sub>O absolü etanolda. 1,2 nin 50/3 hemen karıştırılmış karışımı kullanılır. Wollenleber (6) mobil faz olarak :

n. butanol : ac. formique : su (75/15/10) tabaka : selüloz tozu MN 300 kullanarak amino asitleri ince tabaka kromatografisi yardımı ile ayırmıştır.

Hörhammer ve ark (7) amino asit karışımlarının selüloz tabakaları üzerinde daha iyi kromatografiye edildiklerine işaret etmişlerdir. Bunlarda iki buudlu kromatografi kullanmışlardır.

1. buud için sürükleyici : n. butanol : aset asidi : su (4/1/5) v/v/.

2. buud için sürükleyici : pyridin : isoamyl alkol : Su (7/6/6) v/v.

Kullanılmıştır.

Lekeleri meydana çıkarmak için :

1. Ninhydrine miyarı : 0,2 gr. Ninhydrine + 95 gr. butanol + 5 gr. 2 n. aset asidi. püskürtmeden önce plak  $105^{\circ}$  - 10 dakika kurutulur.

2. Folin miyarı kullanılmıştır.

Mottier (8) 1958 yılında gösterdiği, amino asit karışımları ince  $Al_2O_3$  tabakaları üzerinde de ayrılabilirler. Mutad veçhile sütun kromatografisinde kullanılan Brockmann  $Al_2O_3$  ünü cam tabakları üzerine gevşekce döşedi. Bu teknikle bir buudlu olarak çayılabılır. Miyarların püskürtülmesi ve dokümantasyon hususunda müşkilat arz eder, bundan başka ayırma zamanı 6 - 8 saatir.

1959 yılında Nürnberg (9) 21 amino asidin Kieselgel G sürülmüş Cam plaka üzerinde ayrılmasını yapmıştır.

Farmasötik preparatlarda Jelatin veya karaciğer ekstrelerinin isbatı için, protein hidrolizinden sonra sür'atli metoddur. İki buudlu olarak çalışılır.

1. buudda n. Propanol : su (1 : 1)

2. buudda Fenol : su (10 : 4) solvent olarak kullanılır. her ikisi 6 saatte biter. Lekeleri meydana çıkarmak için Ninhydrine çözeltisi kullanılmıştır.

0, 2 - 0, 3 gr. Ninhydrine  
95 ml. metanol



isopropanol veya su ile doyurulmuş n. butanol da  
çözülür.

5 ml. Kollidin katılır.

püskürttükten sonra 1/2 - 1 saat 80 kurutulur.

Brenner, Niederwieser (10) 26 amino asidin 6 çözücü sistemi deneyerek kağıt ve ince tabaka kromatografileri ile ayırma imkânlarını araştırmışlardır. İnce tabaka kromatografisile isbat hassasiyetinin çok yükseldiği, ehemmiyetli derecede zaman tasarrufu sağladığı görülmüştür. 2-buudlu amino asit kromatogramlarında çalışma zamanı 2 - 3 günden, 4 - 5 saate inmiştir.

Kieselgel G ve Whtmann Nr. 1 kağıdı kullanılmış, en iyi mobil fazların n. butanol-aset asidi - su (60 : 20 : 20) ve fonel - su (75 - 25) olduğu görülmüştür, lekeleri meydana çıkarmak için :

Çözelti 1. 50 ml. % 0,2 absölu alkolde Nnhydriine

10 ml. aset asidi

2 ml. 2, 4, 6 kollidin

Çözelti 2. absölu etanolda % 1 Cu (NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> + 3 H<sub>2</sub>O

kullanılacağı zaman 1 + 2 (50 : 3) nibeinde karıştırılır.

Köchel ve Frank (11), 11 amino asidi, ayırmak için sabit faz olarak, selüloz kullanmışlardır. Ayırma işlemi, çeşitli sıvılarla, iki buudlu metoda göre yapılmıştır. Bunlar amino asit perfüzyon çözeltilerinde, amino asitleri teşhis için çalışmışlardır.

6 adet 20 X 20 mm. cam plak için 15 gr. Selüloz MN 300 tozu, 90 ml su ile karıştırma cihazında homojenize edilir, plaklar üzerine 250 mikron kalınlıkta sürülür, önce havada sonra 8 dakika 105°C. kurutma dolabında aktive ediiirler. Bir mikropipet yardımıle 1, 5 - 2 mikrolitre amino asit çözeıtisi hareket noktasına damlatılır.

Bu nokta plağın alt kenarından 1,5 cm. mesafededir. Bundan sonra, propanol (I)/su/aset asidi % 96 (70 : 29 : 1) karışımıle 1. ci yönde, pyridin - fermantasyon amil alkolü - su (7 : 6 : 6) v/v/v karışımıle 2. yönde kromatografiye edilir. Lelekeleri meydana çıkarmak için aşağıdaki miyarlardan biri kullanılır.

### I. Ninhydrin miyarı :

0,20 gr. Ninhydrin + 95 ml. metanol + 5 ml. Collidin. Miyar püskürtüldükten sonra 30' - 80'c. 10' - 110'c. kurutma dolabında ısıtılır.

### II. Folin miyarı :

0,20 gr. 1, 2 - Naphthochinon - 4 - Sulfonate de soude 100 ml. % 5 lik sodyum karbonat çözeltisinde halledilir. Miyar taze hazırlanmalıdır. Çözelti hazırlandıktan takriben 10 - 15 dakika sonra püskürtülür. Başka bir muameleye lüzum yoktur.

### III. İsatın - Cadmium miyarı :

0,20 gr. İsatın, 0,08 gr. Cadmium klorür 98 ml. suda çözülür. 4 ml. aset asid ilâve edilir.

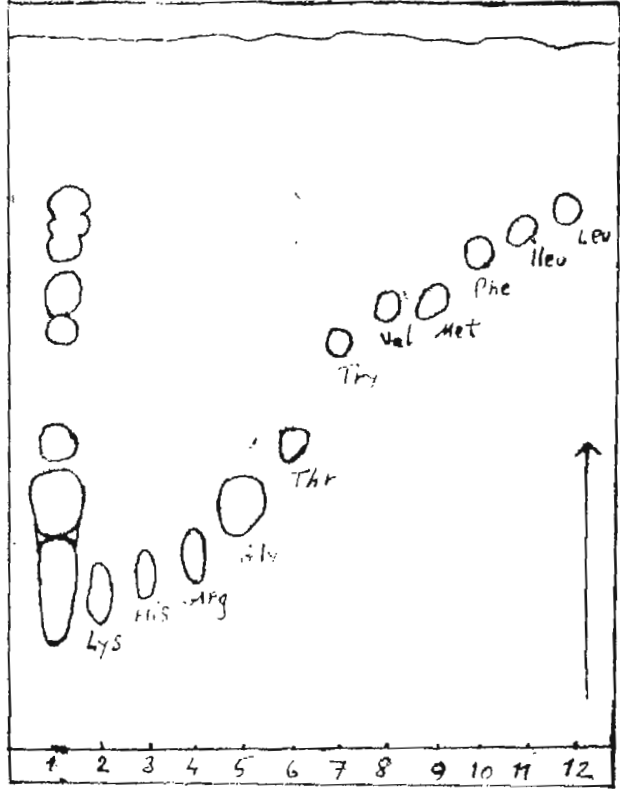
püskürtüldükten sonra muamele : 10' - 90'c. lik kurutma dolabında ısıtılır.

### IV. Ninhydrin - Cadmium miyarı :

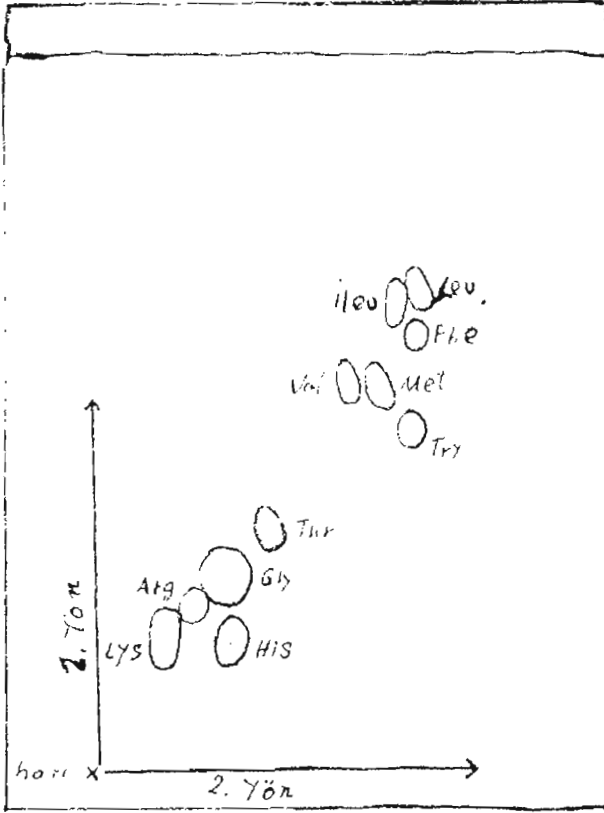
0,10 gr. cadmium asetat  
10,00 ml. su  
5,00 ml. glasiyal aset asidi  
100,00 ml. aseton  
1,00 gr. Ninhydrin

verilen sıraya göre çözülür. miyar buz dolabında saklanabilir, dayanıklıdır.

Püskürtüldükten sonra muamele : bu miyar püskürtülmüş kromatogramlar yaklaşık olarak 1/2 saat sonra renk meydana çıkması için kapalı bir kaba alınırlar. Bu kabın dibine, derişik sülfat asidi ihtiva eden bir kapsül konmuştur. Burada amonyaksız bir atmosfer hasil oluyor, kromatogramın zemini tamamen beyaz kalıyor. İnce tabaka kromatografisi metodile ve selüloz kaplı plakalar yardımile 11 amino asit ihtiva eden çözeltideki amino asitler teşhis edilmiştir.



Şekil : 1 Selüloz üzerinde kromatogram. 1 = karışım 2 - 12 = test madde



Şekil :2 Amino asit karışımlarında amino asitlerin selüloz üzerinde iki yönlü ayrılması

amino asit	kısaltılmış isim	Rf
L — Lysine HCl	LYS	0,22
L — Histidin HCl	HIS	0,26
L — Arginin HCl	ARG	0,29
Glycin (Glycocol)	GLY	0,34
DL — Threonin	THR	0,43
DL — Tryptophan	TRY	0,60
DL — Valin	VAL	0,63
DL — Methionin	MET	0,64
DL — Phenylalanin	PHE	0,71
DL — İsoleucin	İLEU	0,73
L — Leucin	LEU	0,75

I. no lu sıvı ile selüloz üzerinde amino asitlerin Rf değerleri

	I	II	III	IV
LYS kırmızımtrak leylaki	gri mavi		karmen leylak	şarap kırmızı
HIS menekşe gri	esmer menekşe	menekşe		açık kırmızı
Arg kırmızımtrak leylaki	sarımtrak gri	kırmızımtrak pembe		koyu şarap kırmızısı
GLY menekşe gri	mavi gri	pembe		şarı kırmızı
THR menekşe gri	gri yeşil	pembe kırmızı		şarap kırmızısı
TYR menekşe gri	esmerimtrak	gri esmer		pembe kırmızı
VAL kırmızımtrak leylaki	gri esmer	pembe		koyu şarap kırmızısı
Met kırmızımtrak leylakı	gri yeşil	açık menekşe		şarap kırmızısı
Phe mavi gri	gri esmer	gri mavi		pembe kırmızı
İLEU kırmızımtrak leylakı	sarı gri	pembe leylak		şarap kırmızısı
LEU kırmızımtrak leylakı	gri mavi	karmen		şarap kırmızısı

amino asitlerin çeşitli miyarlar'a verdikleri leke renkleri (Püskürtme miyarları yukarda verilmiştir. buna göre I, II, III, IV. No. lu miyarlarla elde edilen renkler yazılmıştır.)

Walker ve ark. (12) İdrar ve plazma amino asitlerinin 1. dimansiyon olarak ince tabaka elektroforezi, 2. dimansiyon olarak kromatografik yolla ayrılmasını yapmışlardır. Bunlardan kendilerinden evvel yapılan ince tabakada önce elektroforez, sonra kromatografi ile amin ve amino asitleri ayıran C. G. Honegger - Helv. Chim. Acta 34, 2031, 1961 in çalışmasını idrar ve plazma amino asitlerinin muayenesine tatbik etmişlerdir. Bunu burada bildirmemizin gayesi, böyle bir yolun şayet faide sağlarsa, amino asit ihtiva eden perfüzyon sıvılarının muayenesine de uygulanacak hale getirilmesine çalışılmasıdır.

Clark (13) İnce tabaka kromatografisi yardımı ile Amino asitlerin kompleks karışımlarının miktar tayinleri için basit ve sür'atli bir metod tarif etmiştir.

20 X 20 cm. MN - Polygram Cell 300 (MN - 300) selüloz tozunu inert, Polyethylene Terephthalate tabakları üzerine döşenmesinden hasil olan tabaklara nümune damlatılır.

Solvent I : 'sopropanol : form asidi : su (40 : 2 : 10) 3 1/2 saat çıkar. Sonra sıcak hava cereyanında en az 5 dakika kurutulur. Solventin çıktığı seviyeye bir çizgi çekilir. sonra :

Solvent II : t. butyl alkol : etil metil keton : amontak : su (25 : 15:5:5) ile 3 1/2 saat sürüklenir. Kromatogram solventden çıkarılır, 20 dakika soğuk hava cereyanında kurutulur, temiz kâğıt tabakaları arasında saklanır. Kromatogramın Ninhydrine çözeltisiyle muamelesinden evvel bir kerre daha, saklama sırasında atmosferdeki amonyanın absorpsiyonu ihtimali düşünülerek, 20 dakika müddetle soğuk hava cereyanında tutulması tavsiye edilmiştir. Bundan sonra Kromatogram üzerine 7 - 8 ml. taze hazırlanmış absölu etanolde % 2 Ninhydrine çözeltisi püskürtülür. Etanol soğuk hava cereyanında uçurulduktan sonra, kromatogram karanlık bir dolaba nakledilir. Burada hararet ve rütubet sabit tutulur. Bu husus renk teşekkülü için çok mühimdir. Hararet 23.3 - 26,1°C., rütubet 60 - 64° çalışılmıştır. Kromatogramlar 24 - 30 saat burada bekletilmiş, bu şekilde kâğıt üzerinde âzami reaksiyon elde edilmiştir. Bundan sonra lekelerin etrafı kurşun kalemle ince çizilir, ince bir makasla kesilir. Her leke 1,2 X 10 cm. lik tecrübe tüplerine konur. Şayet lekeler büyükse, yarıya kesilir. Her tübe distile suda % 50 propil alkol karışımından 2,00 ml. konur. Ekstraksiyon 20 dakikada biter, bundan sonra her tüp iyice çalkanır,

selüloz partiküllerinin çökmesi için 20 dakika bekletilir, bundan sonra münasip bir spektrofotometrede 570 nm. usulüne göre ölçülür.

Daha yakınlarda yapılan bir çalışmada (14) yukarıda anlatığımız çalışmada kullanılan amino asit çözeltisinden farklı olarak başka bazı amino asitler ihtiva eden bir karışımla çalışılmıştır.

Burada (DC —Cellulose— Fertigplatten 20 X 20 cm. Merck) kullanılmıştır.

### **Çözeltiler :**

a) Mobil faz :

Kloroform metodu

1. yön chloroform : methanol : amonyak % 25 (20 : 20 : 3 v/v)
2. yön : methanol : su : piridin (20 : 5 : 1 v/v)

Butanol metodu

1. yön : n. butanol aset asidi su (4 : 1 : 5 v/v)
2. yön : chloroform : methanol : amonyak % 25 (20 : 5 : 1 v/v)

lekeleri meydana çıkarmak için : kullanmağa hazır Ninhydrin püskürtme miyarı % 0,01

### **Metod :**

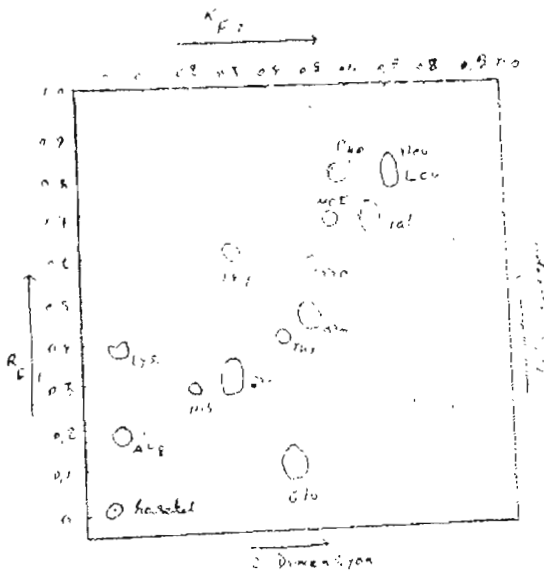
Amino asitlerin ayrılması için, % 0,9 - 1,3 arasında çeşitli amino asitler ihtiva eden perfüzyon çözeltisinden, plağın alt ve sol kenarından 1,5 cm. mesafedeki hareket noktasına 0,75 veya 2 mikrolitre tatbik edilir. Birinci dimansiyonda kromatografiye edildikten sonra (butanol metodunda 2 defa yapılır) ara kurutması soğuk hava üflemeyle yapılır. Böylece stasyoner fazda hiç bir değişiklik olmaz. Nihayet 2. dimansiyonda kromatografiye edilir. Çıkış mesafesi 150 mm. dir. Ninhidrin miyarı püskürtüldükten sonra 80°C. lik kurutma dolabında 10 - 20 dakika kurutulur. Bu vaziyette amino asitler, karakterstik mavi lekeler halinde gözükürler. Kromatogramların resimlerinin çekilmesi ve-

ya saklanmaları (dokümantasyon) için, üzerlerine özel bir plastik dispersiyonu püskürtülür. (Neatan). Kuru ince tabaka kromatogramı üzerine bir defada 5 - 10 ml. Neatan püskürtülür. Havada kurduktan sonra, ince, renksiz bir yapıştırıcı safiha Neatan filmi üzerine yapıştırılır, plakalar kısa bir süre suya daldırılır ve sonra tabaka dikkatle çekilir, ışıktan korunan bir şekilde saklanırsa, Neatan ince tabaka filimlerinde leke renkleri uzun zaman kalırlar.

### Neticeler ve münakaşa :

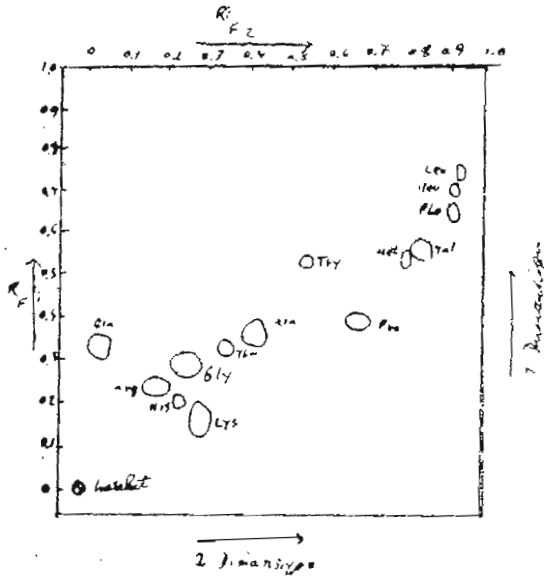
Amino asitlerin ayrılması için Perfüzyon çözeltileri 1/4 oranında dilüe edilmelidir. Aksi halde yüksek konsantrasyonda amino asitler kuyruk teşkil ederler. Tatbik edilecek miktar 0,75 - 2 mikrolitre dir.

Kloroform metoduna göre çalışılırsa 1. buutta, chloroform/methanol/amonyak % 25 ile, ara kurutmadan sonra 2. buutta methanol/su/pyridin karışimile yürütülür.



Şekil : 3 Amino asit perfüzyon çözeltisinin Chloroform metoduna göre ince tabaka kromatografisi ile amino asitlere ayrılışı





Şekil : 4 Amino asit perfüzyon çözeltisinin Butanol metoduna göre ince tabaka kromatografisile amino asitlere ayrılışı

3 no. lu şekil amino asit karışımının ayrılmış şeklini gösteriyor. Bazık amino asitler, Arginin, Lysine, Histidin'in iyi ayrıldıklarını görüyoruz. Asit, amino asit, glutamik asit de iyi ayrılmıştır. Polar amino asitler, threonin, Teryptophan ve methionin'in ayrılması da çok iyidir. Mobil faz sisteminin apolar amino asitleri ayırma kabiliyeti tamamen memnuniyet verici değildir. Phenylalanin, valin prolin ve alanin gene de iyi ayrılmışlarsa da leucine ve isoleucin'in tefriki mümkün değildir. Aynı amino asitlerin Rf değerleri absis ve ordinat mihverlerine yazılı taksimatdan direkt olarak şekilden okunabilir. Aynı mobil faz sistemi ile aşağıda yazılı amino asitlerde ayrılabilir. Bunların Rf değerleri 1. ve 2. buutlar için kerre içine yazılmıştır.

asparagin asidi (0,08/0,32)

Serin (0,32/0,35)

ornitin Asparac (0,32/0,02)  
tyrosin (0,41/0,41)

Kloroform metodunun oldukça avantajlı tarafı, kromatogramın kısa zamanda hazır olmasıdır. Çözücünün 150 mm. lik mesafeyi çıkması için 1. ve 2. dimansiyonlarda 75 - 100 dakika lazımdır.

Halbuki bu zamana kadar amino asit perfüzyon çözeltilerinin kalite kontrolü için 3 1/2 saat lâzımdı. Kloroform mobil faz sisteminin mahzulu tarafı leucin ve isoleucin'i ayıramamasıdır. threonine ve tyrosine için de böyledir.

Leucine, isoleucine, keza diğer amino asitleri ayırmağı mümkün kılan bir mobil faz sistemi butanol metodunda mevcuttur.

Bu metotta 1. dimansiyonda butanol -aset asidi— su karışımıyle iki defa develope edilir. İkinci dimansiyonda kloroform—metanol— amonyak kullanılır. Bu metotta da plakaya damlatılan nümune miktarları gene 1/4 seyreltmeden sonra 0,75 - 2.0 mikrolitredir.

Şekil : 4 amino asit perfüzyon çözeltilisinin butanol metoduna göre amino asitlere ayrılışını gösteriyor. Burada görüldüğü gibi leucin ve isoleucin birbirlerinden kesin şekilde ayrılmaktadır. Diğer amino asitlerin ayrılmaları kloroform metodu ile mukayese edilebilir. Burada da methionin/valin biraz kötü ayrılmaktadır.

Şayet plakaya damlatılan nümune konsantrasyonu fazla olursa, Glycin threonin, alanin nin ayrılmasında bozucu tesiri görülür. butanol metodunun büyük mahzuru fazla zaman almasıdır. 1. ci dimansiyonda iki defa developman 9 saatde olur. 2. dimansiyon da 1 saat alır. Öyle ise bu iş 10 saatden fazla zaman da olmaktadır.

Ne bir farmasötik preparatda, nede perfüzyon çözeltilisinde olmamakla beraber, amino asitlerin kontrolüne ait olduğu için, son bir çalışmadan bahsetmek istiyoruz.

Boré ve Arnaud (15), İyon değiştirici reçine üzerinde Sıvı/sıvı kromatografi tekniği kullanılarak bütün proteik maddelerin veya amino asit karışımlarının analizini hasas bir şekilde yapmağa muvaffak olmuşlardır. Müellifler bu metodu, kozmetik formül-

lerdeki Protein hidrolizatları ve amino asitlerin kontrolü için kullanılmışlardır. (Şampuan, Losyon, Krem...)

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

- 1 — Polšan A. - Quant. Part. chrom. and the compos. of E. Coli. *Clochem. et Biophys. Acta*, 2, 575, 1948
- 2 — Gørschenfeld L. et al. - Detec. of a free amino acid in filtrate of E. Coli culture med. by paper chrom. *Amer. J. Pharm.* 237, 123, 1951
- 3 — Bardet J. Sép. qual. du glyco-colle et de l'ac. Glut. par chrom. sur papier - *Bull. soc. pharm. Bordx.* 97, 49, 1958
- 4 — Mutschler E. et al. - *Arch. Pharm.* 292, 449, 1959 Über die trennung von aminosäuren mit hilfe der DC.
- 5 — Brenner M. - DC von aminosäuren, *Experientia* 16, 378, 1960
- 6 — Wollenleber P. - Dc trennung von aminosäuren an cellulose schichten. *J. Chrom.* 9, 369, 1962.
- 7 — Hörhammer L. et al. DC von -aminosäuren auf Celluloseplatten. *Der Deutsche apotheker* 15, heft 4, 1963
- 8 — Mottier M. - *Mitt. lebensmittelunters. und Hygiene (Bern)* 40, 454, 1958 (Stahl E. - Neue anwend. gebiete der DC - *Angew. Chem.* 73, 646, 1961 den alınmıştır.)
- 9 — Nürnberg E. - DC unters. einiger Pharm. verw. org. stickstf. verbindg. *Arch. Pharm.* 292/84, 610, 1959
- 10 -- Brenner M., Niederwieser A - DC von aminosäuren, *Experientia* 16, 378 1960
- 11 — Köchel F., Frank P. - Entwicklung und prüfung einer bilanzierten Aminosäure - Infusionslösung. *Die Krankenhaus-Apotheke* 15, 17, 1965
- 12 — Walker, W. H. C., Bark M. - *Clin. Chim. Acta* 13, 241, 1966 Separation of Urinary and plasma amino acids by Two dimensional Thin layer Electrophoresis and Chromatography
- 13 — Clark M. E., Simple, rapid Quantitative determination of Aminoacids by Thin layer Chromatography - *Analyst* 93, 810, 1968
- 14 — Scherbel B. Beitrag zur analytik der Aminosäure infusionslösungen. *Krankenhaus Apotheke* 3, 24, 1974
- 15 — Boré M. et al. Contrôle des hydrolysats de protéines et des acides aminés dans les préparations cosmétiques. *Lalo-Pharma Prob. et Techn.* No. 240, 172, 1976

# RIFAMYCİN SV Na ve RIFAMPİCİN'İN KAPILLAR DİNAMOLİZ METODİLE AYIRICI TEŞHİSLERİ

Doç. Dr. Orhan N. Yalçındağ

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü

(Dergiye verildiği tarih : 28.8.1978)

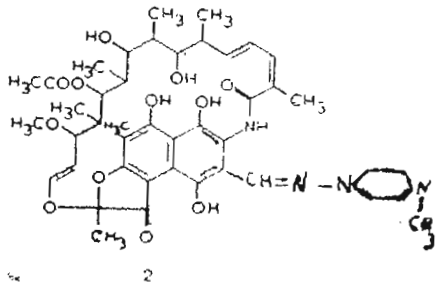
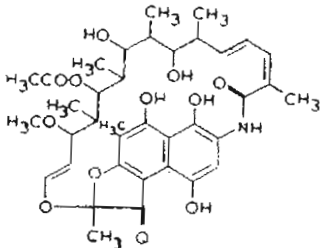
## Ö Z E T

Rifamycin SV Na ve bir türevi olan Rifampicin'in ayırıcı teşhisleri, kapillar dinamoliz metodu kullanılarak yapılmıştır. Bu şekilde her iki maddenin ayrılmaları, kısa zamanda yapılabilmektedir.

Bundan evvelki çalışmalarımızda (1, 2, 3, 4.) kapillar dinamoliz metodu kullanarak, Tetrasiklin grubu bazı Antibiyotiklerin ayırıcı teşhislerini yapmıştık.

Bu çalışmada, Kompleks bünye'i bir Antibiyotik olan Rifamycin SV Na ve ondan türeyen Semisentetik bir antibiyotik Rifampicin'in ayırıcı teşhislerini yaptık. Çalışma kolaylığı, sür'ati ve çok az miktar maddeye ihtiyaç göstermesi bakımından diğer metodlara üstünlük göstermektedir.

Rifamycin Sv' ve Rifampicin'in bünye formüllerini aşağıda görüyoruz. Rifampicin = 3 - (4 - Methyl - 1 Piperazinyl - imino methyl) Rifamycin SV dir.



## Mayeryel ve metod

Üzerinde çalışılan maddeler :

Rifamycin SV Na Lepetit S. p. A. - Milano

Rifampicin Lepetit S. p. A. - Milano

Kullanılan miyyarlar ve malzeme :

Whatman Filter Paper Nr. 1

Ag NO<sub>3</sub>, Fe Cl<sub>3</sub> + 6 H<sub>2</sub>O H<sub>2</sub>Pt Cl<sub>6</sub>, H Au Cl<sub>4</sub> E. Merck A. G. Darmstadt

Pro analysi kalitesinde olan bu maddelerin distile sudaki % 1 çözeltileri miyar olarak kullanılmıştır. Antibiyotik ve türevinin distile sudaki % 0,1 çözeltileri ile çalışıldı. 3 No. lu literatürde verilen metod kullanılarak elde edilen şekillerin gün ışığında ve 366 m $\mu$  luk UV ışınları altındaki görüntüleri verilmiştir.

#### Rifamycin SV Na

Rifamycin SV Na aşağıdaki miyarlarla şekillerde görülen kapillarogramları vermiştir.

- % 1 Ag NO<sub>3</sub> ile Şekil : 1
- % Fe Cl<sub>3</sub> ile Şekil : 2
- % 1 H Au Cl<sub>4</sub> ile Şekil : 3
- % 1 H<sub>2</sub> Pt Cl<sub>6</sub> ile Şekil : 4

Bu kapillarogramlar, 366 m $\mu$  UV ışığı altında tetkik edilince, aşağıdaki görüntüleri vermişlerdir :

- Şekil : 1 366 m $\mu$  UV altında Şekil : 5
- Şekil : 2 366 m $\mu$  UV altında Şekil : 6
- Şekil : 3 366 m $\mu$  UV altında Şekil : 7
- Şekil : 4 366 m $\mu$  UV altında Şekil : 8

#### Rifampicin

Rifampicin, aşağıdaki miyarlarla, şekillerde gösterilen kapillarogramları vermektedir :

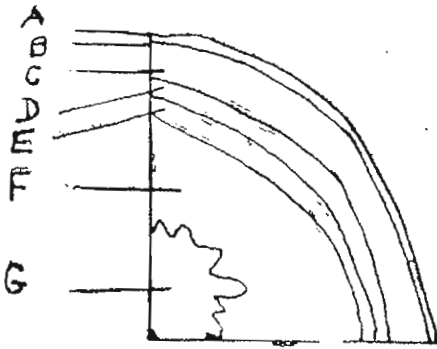
- % 1 Ag NO<sub>3</sub> ile Şekil : 9
- % 1 Fe Cl<sub>3</sub> ile Şekil : 10
- % 1 H Au Cl<sub>4</sub> ile Şekil : 11
- % 1 H<sub>2</sub> Pt Cl<sub>6</sub> ile Şekil : 12

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

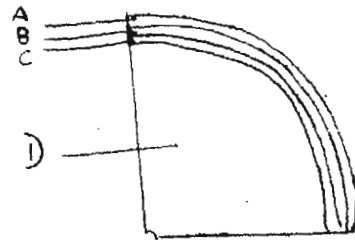
- Şekil : 9 366 m $\mu$  UV altında Şekil : 13
- Şekil : 10 366 m $\mu$  UV altında Şekil : 14
- Şekil : 11 366 m $\mu$  UV altında Şekil : 15
- Şekil : 12 366 m $\mu$  UV altında Şekil : 16

#### Necite

Rifamycin SV Na ve Rifamycin SV nin bir türevi olan Rifampicin'in Kapillar dinamoliz metodile ayırıcı teşhisleri yapılmıştır.



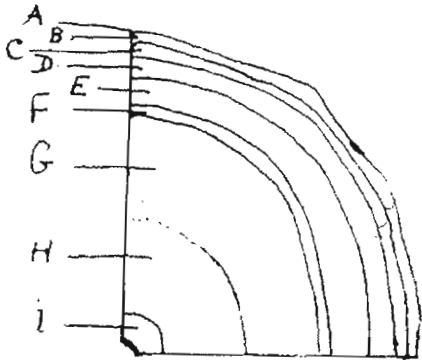
Şekil : 1  
Fig. 1



Şekil , 2  
Fig. 2

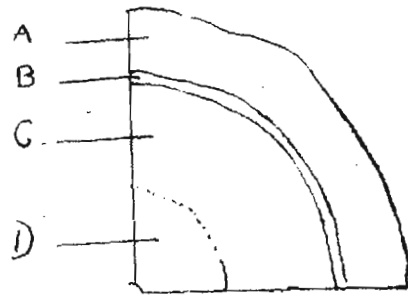
- A) Light Brown ring
- B) Grey
- C) Brown
- D) Flesh colour
- E) Brown green
- F) Light Brown grey
- G) Light purple

- A) Orange
- B) Dark Yellow geen
- C) Yellow green
- D) Yellow



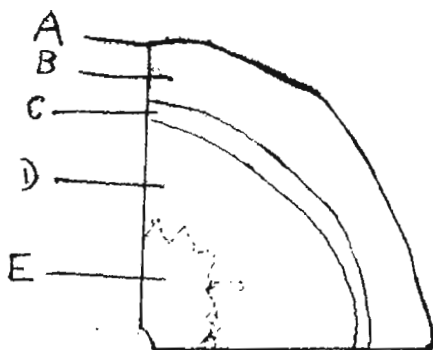
Şekil : 3  
Fig. 3

- A) Light Brown ring
- B) Colourless
- C) Light blue
- D) Dark green
- E) Brown red
- F) Brown green
- G) Light green yellow
- H) Purple
- I) Light yellow green



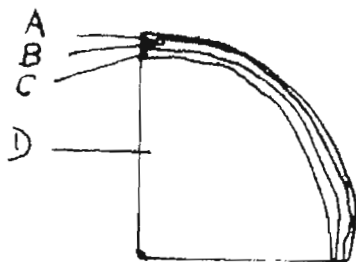
Şekil : 4  
Fig. 4

- A) Light Brown ring
- B) Flesh Colour
- C) Dirty yellow ring
- D) Dirty Light yellow
- E) Flesh Colour



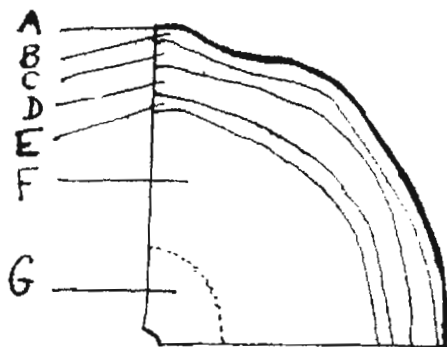
Şekil : 5  
Fig. 5

- A) Blue
- B) Purple
- C) Brown
- D) Light brown
- E) Purple



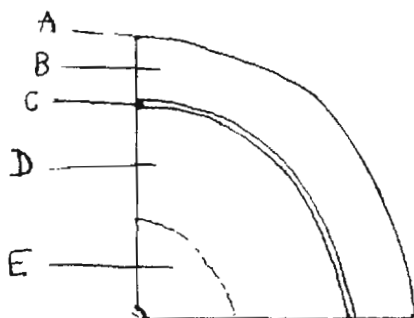
Şekil : 6  
Fig. 6

- A) Blue
- B) Light Brown
- C) Dark Brown
- D) Dirty Orange



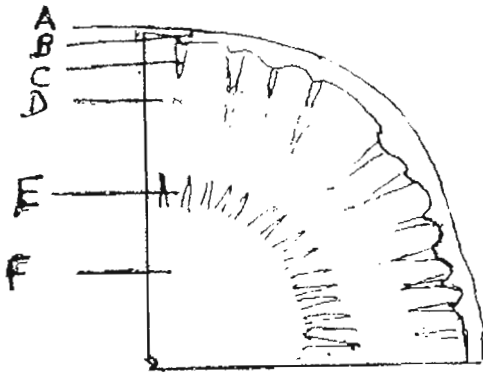
Şekil : 7  
Fig. 7

- A) Blue ring
- B) Purple
- C) Brown
- D) Light Brown
- E) Brown
- F) Light brown
- G) very light Brown



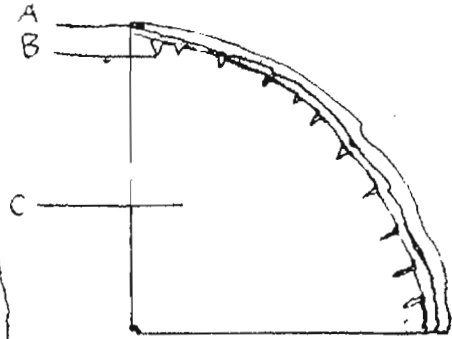
Şekil : 8  
Fig. 8

- A) Brown
- B) Flesh colour
- C) Brown
- D) Light purple



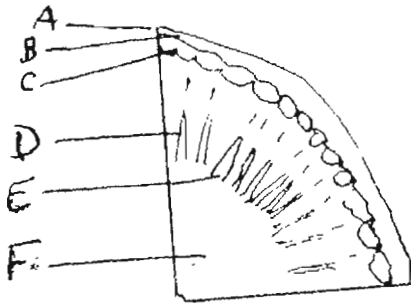
Şekil : 9  
Fig. 9

- A) Very light brown ring
- B) White ring
- C) Red Brown
- D) grey
- E) light red brown
- F) Very light brown



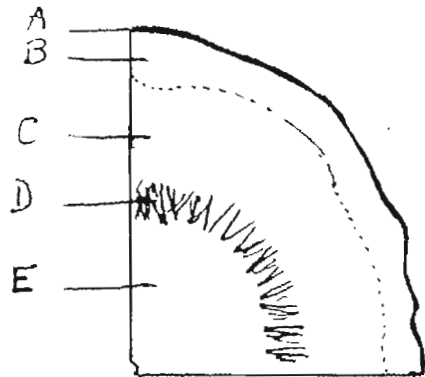
Şekil : 10  
Fig. 10

- A) Brown yellow ring
- B) dark brown
- C) very light brown yellow



Şekil : 11  
Fig. 11

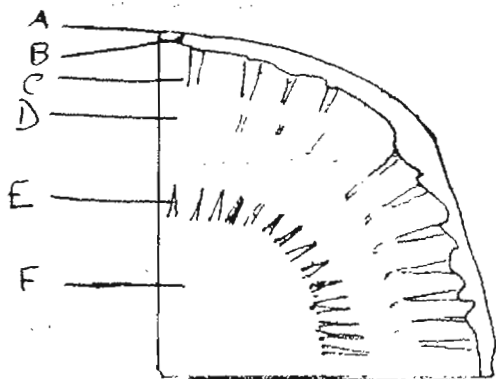
- A) light brown ring
- B) White
- C) light dirty green
- D) grey
- E) Brown
- F) grey



Şekil : 12  
Fig. 12

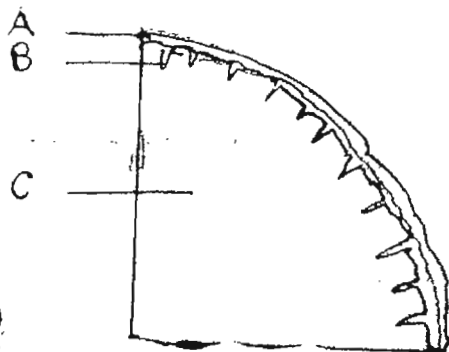
- A) Brown yellow ring
- B) light brown yellow
- C) light red brown
- D) light coffee
- E) Flash colour





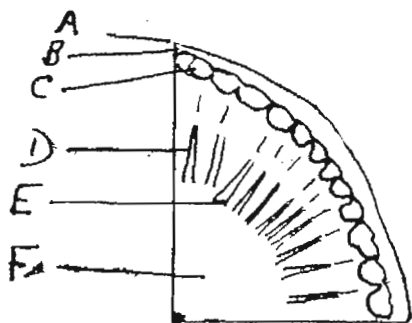
Şekil : 13  
Fig. 13

- A) Blue
- B) light brown
- C) Coffee
- D) Dark grey
- E) light brown
- F) Brown



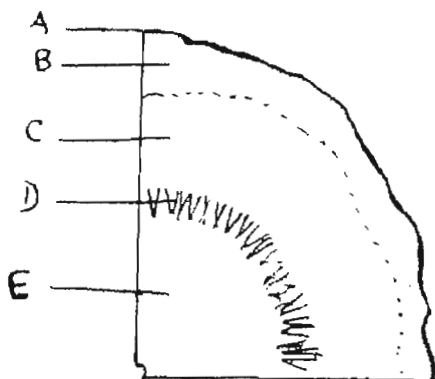
Şekli : 14  
Fig. 14

- A) Dark brown
- B) coffee
- C) brown



Şekil : 15  
Fig. 15

- A) Blue
- B) Light brown
- C) Brown
- D) Dark Brown
- E) Brown
- F) Dark Brown



Şekil : 16  
Fig. 16

- A) Brown
- B) Light brown
- C) Grey brown
- D) Brown
- E) Light brown

# DIFFERENTIATION OF RIFAMYCIN SV Na AND RIFAMPICIN

Orhan N. YALÇINDAĞ

Assist. Prof. Dr.

**Drug Control section of the Refik Saydam  
Central Inst. of Hygiene - ANKARA/TURKEY**

In the previous articles of us (1, 2, 3, 4) differentiation of Tetracycline group of Antibiotics, by the Capillary dynamolysis method has been reported. In this paper, the differentiation, with the same method, of Rifamycin SV Na and Rifampicin is reported.

## EXPERIMENTAL

The Capillary dynamolysis method was applied to Rifamycin SV Na and Rifampicin, under the same conditions used before for many Tetracycline derivatives, using 0,1 % aqueous solns.

In these experiments, Capillarograms of the Antibiotics are examined at day light and under UV light of 366 m $\mu$ . For experiments, Whatman Nr. 1 paper is used.

Reagents were prepared from Reagent grade substances.

## RIFAMYCIN SV Na

Rifamycin SV Na gave with following reagents following Capillarograms :

- |  |        |
|--|--------|
| 1 % Ag Nos soln.                           | Fig. 1 |
| 1 % Fe Cl <sub>3</sub> soln.               | Fig. 2 |
| 1 % H Au Cl <sub>4</sub> soln.             | Fig. 3 |
| 1 % H <sub>2</sub> Pt Cl <sub>6</sub> soln | Fig. 4 |

The examination of these Capillarograms under UV light at 366 m $\mu$  gave the following figures :

- |                                      |        |
|--------------------------------------|--------|
| Fig. 1 under UV light at 366 m $\mu$ | Fig. 5 |
| Fig. 2 under UV light at 366 m $\mu$ | Fig. 6 |
| Fig. 3 under UV light at 366 m $\mu$ | Fig. 7 |
| Fig. 4 under UV light at 366 m $\mu$ | Fig. 8 |

## RIFAMPICIN

Rifampicin gave with following reagents following Capillarograms :

1 % Ag NO <sub>3</sub> soln.	Fig. 9
1 % Fe Cl <sub>3</sub> soln.	Fig. 10
1 % HAuCl <sub>4</sub> soln.	Fig. 11
1 % H <sub>2</sub> Pt Cl <sub>6</sub> soln.	Fig. 12

The examination of the same capillarograms under UV light at 366 m $\mu$  gave the following figures :

Fig. 9 under UV light at 366 m $\mu$	gave Fig. 13
Fig. 10 under UV light at 366 m $\mu$	gave Fig. 14
Fig. 11 under UV light at 366 m $\mu$	gave Fig. 15
Fig. 12 under UV light at 366 m $\mu$	gave Fig. 16

## SUMMARY

Capillarograms of Rifamycin SV Na and Rifampicin are made with AgNO<sub>3</sub>, Fe Cl<sub>3</sub>, H Au Cl<sub>4</sub> and H<sub>2</sub>Pt Cl<sub>6</sub> reagents.

The are very different one from another.

Thus one can diferentiate these two substances with a simple way by this method.

## L I T E R A T Ü R

- 1 — Yalçındağ O.N., 1953, Differenzierung von Aureomycine und Terramycine durch Kapillar Dynamolyse. Dtsch. Apo. Ztg. 93, 678.
- 2 — Yalçındağ O.N., 1955, Differentiation of Tetracycline, Oxytetracycline and Chlortetracycline Amer. J. Pharm. 127, 362.
- 3 — Yalçındağ O.N., Onur, Erten 1972, Tetrasiklin gurubu Antibiyotiklerin ayırıcı teşhisleri III.  
Türk. Hij. Tec. Biyol. Derg. XXXII, 74.
- 4 — Yalçındağ O.N., Onur Erten 1973, Tetrasiklin gurubu Antibiyotiklerin ayırıcı teşhisleri IV.  
Türk. Hij. Tec. Biyol. Derg. XXXIII, 163.

# ASKARIYAZIN VE ENTEROBİYAZIN İYİLETİMİNDE THIABENDAZOLE İLE MEBENDAZOLE'ÜN KARŞILAŞTIRILMASI.

Prof. Dr. Ahmet Merdivenci, Asist. Muallâ Şengül ve  
Asist. Muzaffer BAYDEMİR

İst. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji, Tropikal  
Hastalıklar ve Parazitoloji Kürsüsü

(Dergiye verildiği tarih : 30.6.1976)

## Ö Z E T

Askariyazın ve enterobiyazın iyiletiliminde Thiabendazole (Mintezol) ile Mebendazole (Vermox) un askarisid ve enterobisid etkileri karşılaştırılmalı olarak araştırıldı.

İlaçlar prospektüslerinde önerilen dozlarda uygulandı.

1) Askariyazın iyiletiliminde Thiabendazole (Mintezol) % 78.6, Mebendazole (Vermox) % 88.0 etkili oldukları saptandı (Çizelge 1).

2) Enterobiyazın iyiletiliminde Thiabendazole (Mintezol) % 84.2, Mebendazole (Vermox) % 92.5 etkili oldukları saptandı (Çizelge 2).

Bu sonuçlara göre her iki ilaç *Ascaris lumbricoides* ve *Enterobius vermicularis* bulaşımının iyiletiliminde başarı ile kullanılabilir niteliktedir.

## GİRİŞ :

Türkiye'nin her iklim bölgesinde son 20 yıl içinde yapılan parazitolojik dışkı araştırmalarına göre kırsal-köy ve kentsel alanlarda *Ascaris lumbricoides* bulaşımını her mevsim dalgalanmalar göstererek geniş bir yayılış ile yüksek bir bulaşım sıklığı gösterdiği yansınamaz bir gerçektir (Bkz: «Türkiye Parazitleri ve Parazitolojik yayınları (A. Merdivenci, 1971).

Son beş yıl içinde ise İstanbul'un gecekondular yerleşim bölgelerinde selofanlı-cam yöntemiyle yaptığımız araştırmalarımıza göre ilkökul çocuklarında *Enterobius vermicularis* de çok geniş bir yayılış ile yüksek bir bulaşım sıklığı gösterdiği kesinlikle saptanmıştır.

Ulusumuzun insan gizilimi (potansiyeli) olan ve toplam nüfusumuzun yaklaşık olarak üçte birini oluşturan ilkokul çağındaki çocuklarımızda her ikisinden veya hiç olmazsa üçünden birinde en az bir barsak asalağı (paraziti) bulaşımı vardır.

Bu gerçekler yurudumuzda parazitlerin ve parazitozların üzerinde yeterince bilgili sağlık öğeleri yetiştirilmesinde Tıp Fakültelerimizde Tıpsal Parazitoloji'nin ayrı ve bağımsız bir öğretim ders birimi olarak okutulması gereğini zorunlu kılmaktadır.

Bu görevi yerine getirme bilinci ile askariyazın ve enterobiyazın iyiletiliminde son yıllarda uygulama alanında yer almış bulunan Thiabendazole ile Mebendazole bileşimlerinin askarisid ve enterobisid etkileri karşılaştırmalı olarak araştırıldı.

Son onbeş yıl içinde askariyazın, enterobiyazın ve öteki barsak ipisi solucan bulaşımının iyiletiliminde Thiabendazole (Mintezol) geniş uygulamada önemli bir yer almıştır.

Son birkaç yıl içinde yine aynı amaçla kullanılan ve bu bileşime kimyasal yakınlığı bulunan Mebendazole (Vermox) uygulama alanına girmiştir.

Kimyasal yakınlıkları nedeniyle Thiabendazole ile Mebendazole bileşimlerinin askarisid ve enterobisid etkileri karşılaştırmalı olarak araştırıldı.

#### GEREÇ VE YÖNTEM :

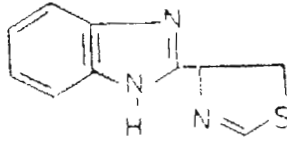
İstanbul'un gecekondu bölgelerini oluşturan Küçükköy, Gaziosmanpaşa, Eyüp, Ramî, Bayrampaşa... ilkokullarında dışkı incelemeleriyle *Ascaris lumbricoides*, selofanlı-cam yöntemiyle *Enterobius vermicularis* bulaşımı çocuklar saptandı.

Dışkı araştırması yapılan toplam 745 ilkokul öğrencisinden 122'sinde (% 16.4) *Ascaris lumbricoides* selofanlı-cam yöntemiyle araştırılan 723 ilkokul öğrencisinden 295'inde (% 40,8) *Enterobius vermicularis* bulaşimleri bulundu (Çizelge 1, 2).

Bu çalışmada askariyazda ve enterobiyazda Thiabendazole ile Mebendazole bileşimlerinin helmintisid etkileri ayrı ayrı araştırıldı ve değerlendirildi (Çizelge 1, 2).

İlaçların bazı kimyasal ve farmakolojik özellikleri :

1) Thiabendazole (Mintezol) : Bir sentetik bileşimdir. Kimyasal yapısı (2 - 4 - thiazoly) benzimidazol'dir. Toplam formülü  $C_{10}H_7N_2S$ . Molekül ağırlığı: 201.3. Yapısal (Struktur) formülü:



Thiabendazole (Mintezol) un farmakolojik özellikleri : İnce kristalli beyaz bir tozdur. Suda çok az erimektedir. Kokusu ve tadı yoktur. Mide-barsak çeperinden emilir ve 3 saat sonra kanda en yüksek düzeye ulaşır, 7 saat içinde idrarla atılır. Yan etkileri öteki antihelmintiklerde olduğu gibi arasıra bulantı, kusma, iştahsızlık, baş dönmesi; seyrek olarak sürgün, baş ağrısı, uyuklama, kaşıntı gibi belirtilerdir.

Barsakta parazitlenen nematod türlerinin erişkin, larva ve yumurtalarına etki göstermesi en önemli üstünlüklerindedir. Bu parazitlerde ATP sentezini bozduğu sanılmaktadır.

—Thiabendazole tablet, toz veya sübye (süspansiyon) biçimlerinde uygu'anır. Ağızdan alınır. 1 kgr/50 mgr (10 kgr için 1 tablet) olarak verilir. İyiletime akşam başlanır. Önce akşam sonra sabah yemekten sonra erişkinlerde 500 mgr'lık 3'er çiğneme tableti bol su ile çiğnenerek alınır. Günlük doz 6 tablet'tir.

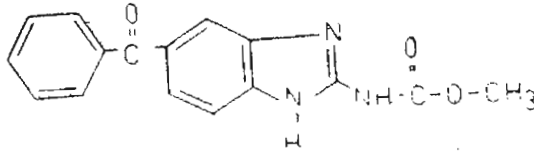
#### Vücut ağırlığına göre ilâcın verilışı :

Vücut ağırlığı (kgr)	Verilecek tablet sayısı		Toplam doz
	Akşam	Sabah	
10	0.5 tbl	0.5 tbl	0.5 gram
20	1.0 "	1.0 "	1.0 "
30	1.5 "	1.5 "	1.5 "
40	2.0 "	2.0 "	2.0 "
50	2.5 "	2.5 "	2.5 "
60	3.0 "	3.0 "	3.0 "

Bu iki dozlu iyiletim 1,2 veya 3 gün arka arkaya uygulanır. Perhiz (diet) ve sürgüt (purgatif) gerektirmez.

Gebelere, emzirenlere ve araba sürücülerine verilmez.

2) **Mebendazole (Vermox)** : Bir sentetik bileşimdir. Kimyasal yapısı Benzoyl - 5 - benzimidazole - 2 - carbamate'ın methyle türevidir. Toplam formülü  $C_{15}H_{13}N_3O_3$ ; molekül ağırlığı 295,29; kod sayısı R 17635'tir. Yapısal (Struktur) formülü.



Mebendazole (Vermox)'un farmakolojik özellikleri : İnce kristalli açık sarı bir tozdur. Suda hemen hemen erimemektedir. Kokusu ve tadı yoktur. Barsak çeperinden emilimi çok azdır. Bu nedenle yalnız barsak boşluğunda yerleşme gösteren parazit helmintlere etkili olabilmektedir. Özellikle ipisoluca (nematod) lar üzerine helmintisid etkilidir. Sinir-kas iletimini bozarak öldürmektedir. Bundan dolayı iyiletimde çok sayıda olan askaridler yumak oluşturarak barsak tıkanmaları gibi ağır komplikasyonlar yapmaları ortadan kalkmış olur.

— Yassıl solucanlardan yalnız Taenia'lara etkili olduğu bildirilmektedir.

Nematodların yumurta ve larvalarında da yıkıcı etki gösterdiği saptanmıştır.

Uygulama dozlarında her hangi bir yan etkisi olmadığı görülmüştür. Yalnız gebeliğin ilk üç ayında kullanılmaması önerilmektedir.

Erişkinlerde ve çocuklarda 100 mgr. hık uygulama dozlarında barsağın boşluğunda parazitlenen ipsi solucanlara ve büyük şerit solucanlara etkili olduğu saptanmıştır.

Çocuklarda ve erişkinlerde aynı dozlarda verilir. Tabletler yemekler arasında biraz su ile bütün olarak veya çiğnenerek alınır.

Uygulanışında, alındıktan önce veya sonra perhiz (diet) yapılmasını ve sürgüt (purgatif) verilmesini gerektirmez.

**Önemli not** : Askariyazlı ve enterobiyazlı çocuklarda iyileştirici dozun artırılması hiç bir kuşku yaratmamalıdır. Çünkü öte-

ki birkaç barsak helminti (ipsisolucan ve şerit) bulaşımında üçüncü uygulama biçiminde olduğu gibi kullanılmaktadır.

Araştırmalarımızda Mebendazole'un verilisinden sonra 8'inci ve 15'inci günlerde askariyazda dışkı örnekleri, enterobiyazda selofanlıcamla makât kazıntısı örnekleri alınarak ilâcın etkisini saptamak için iki kez kontrol incelemesi yapıldı.

Askariyazı iyiletim araştırmalarında dışkıda yumurta sayma yöntemleri uygulanmadı. Çünkü araştırmalarımız bileşimin parazitin üzerine yıkıcı etkisi açısından değil, temelde bu ipsisolucanla bulaşımli olan kişiyi arındırma kuralı üzerinde geliştirildi. Bileşim bu açıdan denenmiş ve belirli helmintlere karşı iyileştirici niteliği saptanmış bir müstahzar olarak satışı çıkarılmıştır. Bundan dolayı bu ilâçla barsak helmintiyazlı kişide ilâç alındıktan sonra parazitten arınmış veya arınmamış olan durumudur.

## SONUÇLAR :

Her iki parazitozda her iki ilâç gösterilen doz verilerine göre uygulandı. Çocukların hiç birinde bulantı, kusma, karın ağrısı, sürgün ya da peklik gibi belirtiler veren yan etki ilâçların verilisinde ya da sonradan görülmedi.

İlâçların verilisinden sonra birinci ve ikinci haftalarda olmak üzere iki kez askariyaz için dışkı, enterobiyaz için perianal kazıntı alınarak kontrol incelemeleri yapıldı.

Bu araştırmalarımız dört kümede gerçekleştirildi :

1) Dış incelemeleriyle araştırılan 189 ilkokul öğrencisinden 31'inde (% 16,4) *Ascaris lumbricoides* bulaşımı saptandı. Bu çocuklara Thiabendazole (Mintezol) çiğneme tabletlerinden önce akşamdan, sonra sabah birer tane verildi. Kontrol için yapılan dışkı incelemelerinde 23 çocukta parazitin yumurtaları görülmedi, 7'sinde ise yumurta bulundu. İlâcın iyileticisi etkisi % 76,6 olarak saptandı (Çizelge 1 de sıra 1).

2) Dışkı incelemeleriyle araştırılan 556 ilkokul öğrencisinden 91'inde (% 16,3) askariyaz saptandı. Bunlardan 83 çocuğa Mebendazole (Vermox) yalnız bir kez bir tablet verildi. Kontrol için dışkı alındığı günlerde havaların kötü olması nedeniyle oku-



la gelmemiş olan 17 çocuktan kontrol dışkısı alınamamıştır. Geriye kalan 68 çocuktan 59'unda askarid yumurtaları görülmedi, 7'sinde ise yumurta bulundu. İlaçın iyiletilici etkisi % 88.0 olarak saptandı (Çizelge 1'de sıra 2).

3) Selofanlı-cam inceleme yöntemiyle araştırılan, 191 ilkokul öğrencisinden 81'inde (% 42,4) *Enterobius vermicularis* bulaşımı saptandı. Bunlardan 79 çocuğa Thiabendazole (Mintezol) çiğneme tabletlerinden önce akşamdan, sonra sabah birer tane verildi. Kontrol için selofanlı-cam ile yapılan perianal incelemelerde 64 çocukta parazit'in yumurtaları görülmedi, 12'sinde ise yumurta bulundu; 3'ü kontrol için verilen selofanlı-camları getirmemiştir. İlaçın iyiletilici etkisi % 84,2 olarak saptandı (Çizelge 2'de sıra 1).

4) Selofanlı-cam inceleme yöntemiyle araştırılan 532 ilkokul öğrencisinden 214'ünde (% 40,2) enterobiyaz bulaşımı saptandı. Bunlardan 121 çocuğa Mebendazole (Vermox) yalnız bir kez bir tablet verildi. Kontrol için verilen selofanlı-camları 14 çocuk getirmede ya da o sırada okula gelmedi. Geri kalan 107 çocuktan 99'unda kontrol incelemelerinde parazit'in yumurtaları görülmedi, 8'inde ise yumurta bulundu. İlaçın iyiletilici etkisi % 92,5 olarak saptandı (Çizelge 2'de sıra 2).

Yapılan bu araştırmalarımızda her dört kümedeki sonuçlardan da anlaşıldığı gibi Thiabendazole (Mintezol) ve Mebendazole (Vermox) ilaçlarının *Ascaris lumbricoides* ve *Enterobius vermicularis* bulaşımının iyileştirilmesinde oldukça yüksek askarid ve enterobisid etkileri olduğu ortaya çıkmaktadır.

## İRDELEME :

1949 yılında Fayard Piperazin'in sitrat, adipat bileşimlerinin barsakta parazitlenen, ipisolucanlara (nematodlara) etkili olduğunu saptadı.

Yaşadığımız yirminci yüzyılın ikinci yarısının ilk on yılında *Ascaris lumbricoides* ve *Enterobius vermicularis* bulaşım (infeksiyon)'larının iyiletiliminde en etkili ilaç olarak Piperazin (Antipar, Pipezol, Pipar, Fortipar) kullanıldı. Son 25 yıl içinde geniş bir uygulama alanı bulmuş ve bu gün de başarı ile kullanılmaktadır. (8, 12, 18).

1960 - 1962 yıllarında barsak nematodiyazlarının iyileştirilmesinde Thiabendazole (Mintezol) uygulama alanına girdi. Bu güne değin başarıyla kullanıldı ve kullanılmaktadır (3, 5, 7, 18).

Son yıllarda Pyrvinium pamoate (Primon, Pirok, Vermipan...) (yalnız enterobiyaz iyiletiminde), Pyrantel pamoate (Combant-rin), Levamisol L-Tetramisol) (Ketrax, Sitrax) barsak nematodiyazlarının iyileştirilmesinde çok önemli bir yeri vardır. Başarıyla kullanılmaktadırlar (8, 11, 15, 16, 17, 18).

1972 yılından bu yana ise yine barsak nematodiyazlarının iyileştirilmesinde Mebendazole (Vermox) uygulama alanına girmiş bulunmaktadır. Son beş yıl içinde bu güne değin insanın barsak nematodiyazlarının Mebendazole (Vermox) ile iyileştirilmesi üzerine oldukça önemli yayınlar yapılmıştır (1, 2, 4, 6, 9, 10, 22).

Biz de Ekim 1975 ile Nisan 1976 günleri içinde yürüttüğümüz araştırmalarımızın koşutunda Thiabendazole (Mintezol!) ile Mebendazole (Vermox) bileşimlerinin *Ascaris lumbricoides* ve *Enterobius vermicularis* bulaşmalarının iyileştirilmesinde askari ve enterobisid etkilerini de karşılaştırmalı olarak araştırdık (Çizelge 1 ve 2).

Mebendazole (Vermox) bileşiminin üreticisi olan kurumca farmakolojisi ve farmakodinamisi üzerine yapılmış olan deneylerin sonuçları 1972 yılında yayınlanmıştır (1, 2).

1971 yılında 1278 enterobiyazlı hastada Mebendazole'in enterobisid etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada ilâcın bir kez bir tablet uygulamasında çocuklarda ve erişkinlerde % 75 - % 97 (ortalama % 88 - 90) iyiletilici sonuç alındığı bildirilmiştir (4).

Bir başka araştırmada Mebendazole günde 2 tablet (sabah ve akşam birer tablet) olmak üzere 4 gün süreyle toplam 602 askariyazlı ve enterobiyazlı ilkokul öğrencisine verilmiş *Ascaris lumbricoides*'e ve *Enterobius vermicularis*'e % 100 etkili olduğu saptanmıştır. (16).

1971 ve 1972 yıllarında Zaire'de barsak nematodları bulaşımı 479 ilkokul öğrencisinde Mebendazole ile yapılmış olan bir iyiletilim araştırmasında 100 mgr'lık tabletlerden günde 2 kez 3 gün süreyle verildiğinde *Ascaris lumbricoides*'e % 100 etkili olduğu görülmüştür (9).

1971 yılında Hindistan'da barsak nematodiyazlı ilkokul öğrencilerine Mebendazole'un 100 mgr. lık tabletlerinden günde 2 kez 4 gün süreyle verilmiştir. İlacın *Ascaris lumbricoides*'e etkili olduğu bulunmuştur (54, 55).

Biz de 1975 - 1976 kış aylarında yaptığımız araştırmalarda Mebendazole (Vermox) un *Ascaris lumbricoides*'e % 88.8 - % 100, *Enterobius vermicularis*'e % 87.5 - % 100 etkili olduğu saptanmıştır (21).

Her iki ipsoşolucan bulaşımının adı geçen her iki ilâçla iyileşimleri ayrı kümelerde yapıldı. Çünkü *Ascaris lumbricoides* bulaşımınının saptanması dışkı incelemesi yöntemleriyle yapılmaktadır. *Enterobius vermicularis* bulaşımınının saptanması ise çocuk sabah dışkılamaya çıkmadan önce makat (perianal) bölgesinden selofanlı-lâm yöntemiyle sürme ile alınan özdekle yapılmaktadır. Bu nedenle her iki helmintiyazın iyileşim araştırmaları iki ayrı kümede sürdürüldü.

1) Askariyaz bakımından toplam 745 ilkokul öğrencisinin dışkısı fizyolojik tuzlu su ile sade yöntemle araştırıldı. Bunlarda orta'ama % 16.35 *Ascaris lumbricoides* bulaşımı saptandı.

Çalışmamızda bulaşımli kişinin ilacı aldıktan sonra parazitlen arınmış ya da arınmamış olan durumu araştırıldı. Bunun için *Ascaris lumbricoides*'in çok sayıda (24 saatte 200.000 kadar) yumurta çıkarması nedeniyle araştırmamızda yüzdürmeyle ya da çöktürmeyle yapılan yumurta toplama yöntemlerini uygulamaya gerekseme görülmüdi. Çünkü gereç camı üzerinde fizyolojik tuzlu su ile yapılan dışkı inceleme yöntemiyle bulaşımı kolayca ortaya çıkarılmaktadır. Bizim için önemli olan bulaşımli kişinin parazitlen tümüyle arınma durumunu saptamaktadır.

2) Enterobiyaz bakımından toplam 723 ilkokul öğrencisinin perianal bölgesi selofanlı-cam yöntemiyle araştırıldı. Bunlarda ortalama % 41.3 *Enterobius vermicularis* bulaşımı bulundu.

Önemli açıklama : *Enterobius vermicularis*'in bulaşıcı kurtçuklu (embriyonlu) yumurta çıkardığından çocukların kıçından (makatından, peri-anal yerinden) selofanlı-cam ile inceleme özdeği alındıktan sonra selofanlı-camlar ayrı ayrı kâğıda sarılırlar. Bu uygulamayı yapan kişilerde oluşabilecek bulaşımı önlemek için ilgililere gerekli sağlık koruma bilgisi verildi. En önemli koruyucu önlem uygulama yapıldıktan ve selofanlı-camlar kâğıda sarıldıktan sonra ellerin sabunla ya da deterjanla iyice ve bol suyla yıkanmasıdır.

Her iki helmintiyazda da her iki ilaç yukarıda bildirilen dozlarda uygulandı.

Bulaşım İnfeksiyon	Araştırılan çocuk sayısı	Bulaşumlu çocuk		Verilen ilaç	İlaç verilen çocuk sayısı	Kontrolü gelmeyen sayı	Kontrol incelemesi		İlaçın iyilettiği etkisi (%)
		Sayı	%				olumlu	olumsuz	
Askariyaz	189	31	16.4	Thiabendazol (Mintezol)	31	1	7	23	78.6
Askariyaz	556	81	16.3	Mebendazol (Vermox)	83	17	7	59	88.0

Çizelge 1. Askariyazın Thiabendazole (Mintezol) ve Mebendazole (Vermox) ile iyiletim araştırmalarının karşılaştırılması.

Bulaşım İnfeksiyon	Araştırı- lan çocuk sayısı	Bulaşım çocuk		Verilen ilâç	İlaç verilen çocuk sayısı	Kontrolü gelmeyen sayı	Kontrol incelemesi		İlacın iyiletilici etikisi (%)
		Sayı	%				olumlu	olumsuz	
Entero- biyaz	191	81	42.4	Thiabendazol (Mintezol)	79	3	12	64	84.2
Entero- biyaz	532	214	40.2	Mebendazol (Vermox)	121	14	8	99	92.5

Çizelge 2. Enterobiyazın Thiabendazole ve Mebendazole ile iyiletilim araştırmalarının karşılaştırılması.

## S U M M A R Y

### Comparison of Thiabendazole and Mebendazole in the treatments of ascariasis and enterobiasis.

The ascaricid and enterobiotic effects of Thiabendazole (Mintezol) and Mebendazole (Vermox) have been investigated comparatively.

The drugs have been applied as told in the instructions of the medicaments.

1) In the treatment of ascariasis the effect of Thiabendazole (Mintezol) was % 76.6, the effects of Mebendazole (Vermox) was % 88.0 (Table 1).

2) In the treatment of enterobiasis the effect of Thiabendazole (Mintezol) was 84.2, the effect of Mebendazole (Vermox) was % 92.5 (Table 2).

We conclude from these results that both drugs can be successfully used in the treatment of *Ascaris lumbricoides* and *Enterobius vermicularis* infections.

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

- 1 — Anonymous : Basic Medical Information - Mebendazole (R 17635) Janssen Pharmaceutica, 39 pp. 1972.
- 2 — Anonymous : Vermox-anthelmintique polyvalent. Janssen Pharmaceutica, 15 pp. 1973.
- 3 — Ayulo - Robles, V.M. : Accion terapeutica del Thiabendazole en la trichinellosis. Pro. First Internat. Congr. Parasitol., II, S. 691 - 692. (1968).
- 4 — Brugmans, J.P., Thienpont, D.C., van Wijngaarden, J., Vanparijs, O.G., Schuermans, V. ve Lauwers, H.L. : Mebendazole in enterobiasis. Radiochemical and pilot clinical study in 1278 subjects. J. Amer. Med. Ass., 217 : 313 1971.
- 5 — Botero, D.R. : Treatment of human intestinal helminthiasis with Thiabendazole. Amer. J. Trop. Med. Hyg., 14:618 - 621. 1965.
- 6 — Chaia, G., Metene, F., Chiari, L., Aranjó, S.M. ve Abreu, J.B. : Mebendazolêum novo anti-helmintico de açao terapeutica polivalente. Folha Medica 64:140 1972.

- 7 — Davis, J.H. Thiabendazole in pinworm infestations. Amer. J. Dis. Child., 109 : 567 - 570, 1965.
- 8 — Fierlafijn, E. L'oxyurose : traitement ancien et actuel. Bruxelles Méd Pratique, 51: 605 - 608, 1971.
- 9 — Gatti, F., Thienpont, D. ve Brugmans, J. : Specific and broad spectrum anthelmintic activity of Mebendazole in man. Third. Internat. Congr. Parasitol (München, 25 - 31 Ağustos 1974) Proc. Vol. 3, 1965, 1974.
- 10 — Loria Cortes, R., Lizano, C. ve Pena Chavarria, A. : Experience with Mebendazole in children with multiple intestinal helminthiasis. Third. Internat. Congr. Parasitol. (München 25 - 31 August 1974). Proc. vol. 3, 1364 - 1365 1974.
- 11 — Merdivenci, A. : Türkiye Parazitleri ve Parazitolojik yayınları (324 sayfa). Cerrahpaşa Tıp Fak. Yayını No. 1610/10; Kutulmuş Matb. İstanbul (1970).
- 12 — Merdivenci, A. ve İçli, N. : Türkiye'de parazitli apandisit olguları üzerine. İst. Ü. Tıp Fak. Mec., 34: 766 - 1971.
- 13 — Merdivenci, A., Mutlu, H. ve Arif, S. : İlkokul çocuklarında selofanlı-lâm metodu ile Enterobius vermicularis enfeksiyonu araştırmaları. Türk Mikrobiyol. Cem. Derg., 1: 228, 1971.
- 14 — Merdivenci, A. ve Mutlu, H. : Çocuklarda selofanlı-lâm metodu ile Enterobius vermicularis enfeksiyonu araştırmaları. Cerrahpaşa Tıp Bült., 5: 125, 1972.
- 15 — Merdivenci, A., Mutlu, H. ve Arif, S. : Enterobiasis'in Pyrantel pamoate ile tedavisi üzerine araştırmalar. Türk Mikrobiyol. Cem. Derg., 1 (3): 241, 1972.
- 16 — Merdivenci, A., Mutlu, H., Arif, S. ve Süleyman, H. : Enterobiasis'in Pirvinium pamoate ile tedavisi üzerine araştırmalar. Türk Mikrobiyol. Cem. Derg., 2:61, 1972.
- 17 — Merdivenci, A., Mutlu, H., Arif, S. ve Süleyman, H. : Enterobiasis'in Levamisol ile tedavisi üzerine araştırmalar. Türk Mikrobiyol. Cem. Derg., 2:47, 1972.
- 18 — Merdivenci, A. : Medikal Helmintoloji, Ders kitabı. Cerrahpaşa Tıp Fak. Yayınları No. 1901/23; Hilâl Matb. Koll. Şti., İstanbul, 1973.
- 19 — Merdivenci, A., Altaş, K. ve Athoğlu, E. , İstanbul'un bazı geçeköndü bölgelerinde ilkökul öğrencilerinde Enterobius vermicularis enfeksiyonu araştırmaları. Cerr. Tıp Fak. Derg. 6:255, 1975.
- 20 — Merdivenci, A., Altaş, K. ve Athoğlu, E. : Çocuklarda enterobiyazın değişik antihelmintiklerle tedavisi üzerine araştırmalar. Cerr. Tıp Fak. Derg. 6: 164 - 175, 1975.



- 21 -- Vakil, B. J. ve Datal N. J. : Comparative efficacy of newer anthelmintics  
Third Internat. Congr. Parasitol. (München, 25 - 31 August 1974). Proc.  
vol. : 1378; 1974.
- 22 -- Wagner, E.D. ve Chavarria, A.P. : The in vivo effects of a new anthelmin-  
tic, Mebendazole (R 17635) on the eggs of *Trichuris trichiura* and  
hookworms: Amer. J. Trop. Med. Hyg., 23: 151 - 153 1974.

# GIARDİYAZIN İYİLETİMİNDE TINIDAZOLE İLE NİTRİMİDAZİN'İN KARŞILAŞTIRILMASI

Prof. Dr. Ahmet MERDİVENÇİ, Asist. Muzaffer BAYDEMİR  
ve Asist. Muallâ ŞENGÜL

**İst. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji, Parazitoloji ve  
Tropikal Hastalıklar Kürsüsü, İstanbul**

(Dergiye verildiği tarih : 30.8.1978)

## Ö Z E T

Giardiyazın iyiletiliminde Tinidazole (Fasigyn) ile Nitrimidazine (Naxogin) in giardisid etkileri karşılaştırılmalı olarak araştırıldı.

İlaçlar prospektüslerinde önerilen dozlarda uygulandı.  
Giardiyazın iyiletiliminde Tinidazole (Fasigyn) : 88.5,  
Nitrimidazine (Naxogin) % 85.89 etkili oldukları saptandı  
(Çizelge 1).

Bu sonuçlara göre her iki ilaç *Giardia intestinalis* bulaşımının (infeksiyonun) iyiletiliminde başarı ile kullanılabilir niteliktedir.

## GİRİŞ :

Türkiye'nin her yanında halkımızın içinde bulunduğu sağlık ve sosyal yaşam düzeyi, kırsal ve köysel alanların iklim ve tarımsal koşulları ile geçim olanaklarının sürekli etkisiyle çok geniş bir yayılış ve yüksek bir bulaşım sıklığı gösteren barsak parazitozları, üzerinde durulması gerekli olan çok önemli sağlık sorunlarımız arasında yer alır.

Tüm bu gerçeklerin içinden büyük kentlerimizin sanayileşme odakları çevrelerinde irili ufaklı ve sürekli genişleme ve sıklaşma eğilimi gösteren yerleşme alanları olan «gecekondu» bölgeleri çıkmıştır. Verilen bilgilere göre, bu bölgelerdeki gecekondu-  
da oturanların % 85'i Anadolu'muzun köysel yerlerinden gelmiş oldukları anlaşılmaktadır.

Son 25 yıl içinde yapılmış olan kopro-parazitolojik araştırmalar ve bunları yansıtan yayınlar bunu doğrulamaktadır. (Bkz. :

•Türkiye Parazitleri ve Parazitolojik Yayınları• - 1970, Ahmet Merdivenci).

Yurdumuzda yerleşim yerlerinde insan ve konut sıklığı ile sağlıklı yaşam koşullarının yetersizliği çözüm bekleyen başlıbaşına birer toplumsal - sağlık sorunudur.

Bu yerlerde taze dışkının çevreye yayılması ve temizlik suyunun yetersizliği ya da yokluğu sonucu ana okulu ve ilkokul çocuklarımızda *Giardia intestinalis* oldukça geniş bir yayılış ile yüksek bulaşma oranı göstermektedir. Buralarda yaptığımız parazitolojik araştırmalarımıza göre yurdumuzun insan gizilimi olan çocuklarımızdan 4 - 12 yaşları arasında bulunan anaokulu ve ilkokul çağındaki çocuklarımızdan ortalama her on çocuktan en az birinde giardiyaz görülmektedir. Bu gerçekler bize Türkiye'nin bu günkü yaşam koşulları içinde çocuklarda öteki barsak parazitleriyle birlikte bir giardiyaz sorunu (problemi) de bulunduğunu kanıtlamaktadır.

Bilinmektedir ki daha büyük çocuklarda ve yaşlılarda yaşın ilerlemesiyle *Giardia intestinalis*'e karşı direnç oluşmaktadır.

Bu nedenle bunlarda bulaşım oranı kendiliğinden düşüş göstererek azalmakta ve son bulmaktadır. Bu biyolojik gerçek içinde bulaşımın olan kişilerden bir kısmı uzun süre ya da sürekli ve gizli birer taşıyıcı olarak kalarak giardiyazı taşır, yayar ve bulaştırırlar.

Giardiyaz çocuklar için önemli bir parazitozdu. *Giardia intestinalis*'in patogenezi üzerine son yıllarda yapılan araştırmalar bunu doğrulamaktadır. Bu nedenle birkaç yıldanberi giardiyazın değişik kimyasal bileşimlerle iyiletimi üzerinde önemle durulmakta ve araştırmalar yapılmaktadır.

Giardiyazı iyiletim araştırmaları koşutunda bundan önce iki araştırma yazarlardan biri (A. Merdivenci) çalışma arkadaşlarıyla birlikte yapmış ve yayınlamıştı (10, 11).

Bu araştırmamızda Tinidazole (Fasigyn) ile Nitrimidazin (Naksojin)'in giardiyazın iyiletiminde karşılaştırmalı olarak giardisiid etkileri araştırıldı.



daha uzun bir süre en düşük (minimum) önleyici (inhibe edici) yoğunluktan daha yüksek düzeylerde kanda uzun süre kalır (3).

Nimurazol alındığında akyuvarlar, alyuvarlar, hemoglobin, glisemi, azotemi, transaminazlar (S.G.O.T./S.G.P.T.) bilirubinemi, kolesterolemi, alkalen fosfatazlar iyiletim sonunda önemli değişimler göstermedikleri bildirilmiştir. Yalnız arasıra belli belirsiz ve geçici ateş yükselmesi yada bulantı duyusu belirebileceği bildirilmiştir (10).

## GEREÇ VE YÖNTEM :

Son 1 - 2 yıl içinde *Giardia intestinalis* bulaşımının iyiletiminde Tinidazole ile Nitrimidazin de uygulama alanına girmişlerdir (10, 11).

Her iki ilacın dozları kurumlarca sunulan uygulama çizelgelerine göre ayarlanmış ve giardiyazlılara ağızdan verilmiştir. Bunlardan :

1) **Tinidazole (Fasigyn)** : 150 mgr'lık tabletlerden bir şişede 14 tablet bulunmaktadır. İlaç 8 - 14 yaşlarındaki giardiyazlı çocuklara günde 2 kez (sabah ve akşam yemekten sonra) 7 gün süreyle verildi.

2) **Nitrimidazin (Naksojin)**: 250 mgr'lık tabletlerden bir şişede 12 tablet bulunmaktadır. Yine 8 - 14 yaşlarındaki giardiyazlı çocuklara günde 2 kez (sabah ve akşam yemekten sonra) 6 gün süreyle verildi.

Bu iyiletim araştırmalarımız İstanbul'un en önemli «gecekondu» bölgeleri olan Gaziosmanpaşa, Eyüp, Küçükköy, Bayrampaşa, Bağcılar, Osmaniye ve Zeytinburnu yerleşim yerlerindeki ilkokullarda öğrenim gören 8 - 14 yaşlarındaki öğrencilerde dışkıının parazitolojik incelemeleriyle saptanan *Giardia intestinalis* bulaşımı öğrencilerde sürdürüldü (32, 33, 34 ve Çizelge 1).

En son araştırmalarımız 1975 - 1976 öğretim yılının Ekim-Nisan aylarında yapıldı. Bu çalışmada toplam 1311 ilkokul öğrencisinin dışkısı parazitolojik yönden araştırıldı. Giardiyaz bakımından dışkıyı Logal eriyiği ile boyama yöntemi kullanıldı. Her çocuğun dışkısından gereç camı üzerinde ikişer preparat hazırlandı ve örtme camı ile kapatıldı. Bu çocuklardan 192'sinde (orta-

lama % 14.60) *Giardia intestinalis* bulaşımı saptandı (Çizelge 1).

Bu giardiyazlı çocuklardan toplam 160'ına ilâçlardan yukarıda bildirilen dozlarda iki ayrı kümede verildi (Çizelge 1).

## SONUÇLAR :

Yukarıda adı geçen gecekondü bölgelerinin ilkokullarında saptanan giardiyazlı çocuklara ilâçlar kurumlarca gösterilen doz çizelgesine göre uygulandı.

İlâçların verilışinden sonra çocukların hiç birinde karın ağrıları, geğirme, bulantı, kusma ya da sürgün gibi genel belirti veren yan etki görülmedi.

1) Giardiyazlı 72 çocuğa Tinidazole (Fasiqyn) verildi. Bunlardan 11'i çeşitli nedenlerle kontrol için dışkı örneği getirmedi. Geri kalan 61 çocuktan alınan dışkının kontrol incelemelerinde 7'sinde parazitin kistleri görüldü, 54'ünün dışkı örneklerinde kist bulunamadı. İlacın etkisi % 88.50 olarak saptandı (Çizelge 1, 2).

2) Giardiyazlı 88 çocuğa Nitrimidazin (Naksojin) verildi. Bu çocuklardan 10'u değişik nedenlerle her iki kontrol incelemesinde dışkı örneği getirmedi. Öteki 78 çocuktan kontrol için alınan dışkı örneklerinin incelenmesinde 11'inde parazitin kistleri bulundu, 67'sinde kist görülemedi, İlacın etkisi % 85.89 olarak saptandı (Çizelge 1).

Yapılan bu deneylerde alınan sonuçlara göre her iki ilâcın da *Giardia intestinalis* bulaşımının iyiletiliminde ve kontrol altına alınabilmesinde başarı ile kullanılabilirler degerde olduklarının açık delilidir.

## İRDELEME :

Eskiden *Giardia intestinalis*'in patojen olmadığı sanılıyordu. Daha sonraları parazitin yerleşme yeri olan duodenumda yerel olarak dokulara yaptığı patojen etkisi ile besin metabolizmasını bozması sonucu oluşan patolojik bozuklukların son yirmibeş yıl içinde saptanmasından sonra patojenliği kesinlikle anlaşılmıştır. Özellikle son yıllarda *Giardia intestinalis*'in patogenezi üzerine çok önemli araştırmalar klinik parazitoloji yazınında yer almıştır (1, 9).

Türkiye'de anaokulu ve ilkokul çocuklarımızın sağlığı bakımından giardiyaz önemli bir sağlık sorunudur (9, 10, 11).

Yukarıda özetlenen nedenlerle giardiyaz saptanan ana okulu ve ilkokul çocuklarında yada daha büyüklerde *Giardia intestinalis* bulaşımının iyileştirilmesi ve sağlık koruyucu önlemlerin alınması gerekmektedir. Bu gerçeklerin ışığı altında epidemiyolojik araştırmalarımıza koşut olarak giardiyazın iyiletimi üzerine de araştırmalar yapmaktayız (10, 11).

Bundan onbeş yıl öncesine değin giardiyazın iyiletiminde yalnız Atebrin ve Acranil kullanılıyordu (2, 9).

Daha 1925 yılından sonra bu ilâçlardan Atebrin sıtmanın iyileştirilmesinde yılarca geniş uygulama alanı bulmuştu. Bu akridin bileşiminin plazmodiyumların gametositlerine etkili olmadığından sıtmanın gizli bulaşım kaynaklarına neden olduğu saptandı. Bunun üzerine sıtma iyiletimi için kullanılmasını önlemek amacıyla üretimi durduruldu. Aşağı yukarı ikinci dünya savaşından sonra bulunamaz olmuştur.

Adları geçen bu iki akridin türevinin ayrıca balantidiazın ve şeritsel solucan bulaşımının iyiletiminde de kullanılan parazitisid ilâçlardır.

1960 yıllarından bu yana giardiyazın iyiletiminde Metronidazole (Flagyl, Metrajil...) başarıyla uygulanmaktadır (5).

Son birkaç yıl içinde Tinidazole (Fasigyn) ile trihomonyaz, amibiyyaz ve giardiyazın iyiletimi üzerine yapılan araştırmalarda başarılı sonuçlar alınmıştır (11).

Yine son birkaç yıl içinde Nitrimidazine (Naksojin) ile trihomonyaz ve giardiyazın iyiletimine ilişkin yapılan araştırmalarda yine başarı sağlanmıştır (10).

Son bir iki yıl içinde *Giardia intestinalis* bulaşımının iyiletimi üzerine Tinidazole (Fasigyn) ve Nitrimidazin (Naksojin) ile biz de araştırmalar yaptık ve başarılı sonuçlar aldık (10, 11).

Bu çalışmamızda Ekim 1975 - Nisan 1976 günlerinde İstanbul'un yukarıda adı geçen gecekondü bölgelerinin ilkökul çocuklarında parazitolojik dışkı incelemeleriyle (*Giardia intestinalis*'le bulaşmış olan çocuklar saptandı, Sonra iki kümeye ayrılarak birinde Tinidazole (Fasigyn)'in, ötekinde Nitrimidazin (Naksojin) in *Giardisid* etkisi araştırıldı. Sonuçlar karşılaştırıldı. Tinidazole'un % 88.5, Nitrimidazin'in % 85.89 *Giardisid* etkisi olduğu saptandı. Alınan bu sonuçlara göre her iki ilaç *Giardia intestinalis* bulaşımında başarıyla kullanılacak niteliklerde oldukları düşüncesindeyiz.



Bulaşım (İnfeksiyon)	Araştırılan çocuk sayısı	Bulaşımın çocuk		İlaç	İlaçlanan çocuk		Kontrol rolü gelmeyen sayı	1. Kontrol		2. Kontrol		İlaçın etkisi (%)
		Sayı	%		Gün	Sayı		Olumlu	Olumsuz	Olumlu	Olumsuz	
Girdi-yaz.	500	72	14.4	Tinidazole (Fasilyn)	—	72	11	7	54	7	54	88.5
Girdi-yaz.	811	120	14.79	Nitrimida-zine (Naksojin)	—	88	10	11	67	11	67	85.89

Çizelge 1. Giardiyazın Tinidazole ve Nitrimidazine ile iyiletim araştırmalarının karşılaştırılması.

## S U M M A R Y

### Comparison of Tinidazole and Nitrimidazine in the treatment of giardiasis

The giardicid effects of Tinidazole (Fasigyn) and Nitrimidazine (Naxogin) have been investigated comparatively.

The drugs have been applicated as told in the instructions of the medicaments.

The treating effects of Tinidazole (Fasigyn) was 88.5, and the effect of Nitrimidazine (Naxogin) was % 85 89 (Table 1).

We conclude form these results that both drugs can be successfully used in the treatment of infections of *Giardia intestinalis*.

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

- 1 — Alp, M.H. ve Nislop, J.G. : The effect of *Giardia lamblia* infection of the gastrointestinal tract. *Austr. Ann. Med.*, 10:232, 1968.
- 2 — Bassiley, S., Farid, Z., Mikhail, J.N. : The treatment of *Giardia lamblia* infection with Mepacrine, Metronidazole and Furazolidone. *J. Trop. Med. Hyg.*, 73:15, 1970.
- 3 — Carneri, J. : Antiprotozoan activity of nitroimidazoles. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)*, 19: 382, 1959.
- 4 — Darbon, A., Portal, A., Girier, D., Pantin, J. ve Leclaire, C. : Traitement de la giardiose (lambliose) par la Métronidazole. A propos de cent observations. *Presse Médicale*, 70: 15, 1962
- 5 — Felix, H. ve Ouryoux, C. : Note thérapeutique traitement de la lambliaose par le Métronidazole (Flagyl). *Lyon Méd.*, 123: 161, 1962.
- 6 — Frenard, L. M. : Comparative study of Chloroquine and Amodiaquine in the treatment of Giardiasis. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 3:709, 1954.
- 7 — Howes, H.H., Lynch, J. E. ve Kivlin, J. L. : Tinidazole, a new Antiprotozoal agent: Effect on *Trichomonas* and other Protozoa. *Antimicrobial agents and Chemoth.*, 261, 1969.
- 8 — Merdivenci, A. : Türkiye Parazitleri ve Parazitolojik Yayınları, 324 sayfa Cerrahpaşa Tıp Fak. Yayınları No. 1010/19. Kutumuş Matbaası, İstanbul, 1970.

- 9 — Merdivenci, A. : Medical Protozoloji, Ders Kitabı İst. Ü. Cerr. Tıp Fak. Yayınları No. 1974/27: Hilâl Matb. Koll. Şti, İstanbul, 1974.
- 10 -- Merdivenci,, A., Altaş, K. ve Atlıoğlu, E. : Giardiyazın Nitrimidazin (Naksojin) ile tedavisi üzerine araştırmalar. Mikrobiyol. Cem. Derg. 4:85 - 93, 1974.
- 11 — Merdivenci, A., Altaş, K. ve Atlıoğlu, E. : Giardiyazın Tinidazole (Fasigyn) ile tedavisi üzerine araştırmalar. Cerr. Tıp Fak. Derg. 6:52 - 57 1975.
- 12 — Morno, A.M. : Blood levels of chemotherapeutic drugs and the pharmacokinetics of Tinidazole and Metronidazole. Med. Res. and Opinion, 2:5, 1974.
- 13 — Powlowski, Z. ve Kociecka, N. : Nifuratel in giardiasis. XI. Meeting of Polish Parasitol. Soc., Poznan (rapor) (fotokopi), 1973.
- 14 — Pfizer : FASIGYN (500 mgr oral tablets). description. 5 sayfa, 1973.
- 15 — Sabra, A. : Nifuratel no tratamento da giardiase. Rev. Bras. Clin. Terap. (fotokopi), 2:85, 1973.
- 16 — Schneider, J. : Traitement de la giardiase (lambliaose) par le Métronidazole. Bull. Soc. Path. Exot., 54: 84, 1961.
- 17 -- Taylor, J.A., Migliari, J.R. ve Wittenau, S. : Tinidazole and Metronidazole Pharmacokinetics in Man and Mouse. Antimicrobial Agents and Chemoth., Amer. Soc. Microbiol. (Fotokopi), 267, 1969.
- 18 — Vural, S. ve Üstündağ, N. : Metronidazole ile giardiaz tedavisi hakkında (iki safra yolu giardiaz vakası münasebetiyle.) Türk Tıp Cem. Mec., 32: 482, 1966.
- 19 -- Welling, P. G. ve Monro, A. M. : The Pharmacokinetics of Metronidazole and Tinidazole in Man. Arzneimittel-Forschung. (Drug Res.), (fotokopi) 22: 2128, 1972.
- 20 -- Yalçınkaya, F. : Türkiye'de giardiase problemi ve Metronidazole ile tedavi deneyleri. Ank. Ü. Tıp Fak. Mec., 19: 19, 1966.
- 21 — Zingono, A.G., Froes, O.M. ve Lima, D.F. : La Nitrimidazina nel trattamento della giardiasis. Giorn. Mal. Infet. Paras., 23: 803,1971.

# İDRAR YOLLARI E. COLİ ENFEKSİYONLARININ SEROLOJİK TETKİKİ

Doç. Dr. Erol AKAN

Uz. Bio. Pauline AKSUNGUR

Doç. Dr. Cemil KOBAL

Bio. Mehmet ZEYBEKOĞLU

(Dergiye verildiği tarih : 31.5.1978)

**Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi**

Ö Z E T

İdrar yolu E. coli enfeksiyonlarında İHA testi ile 138 serumda antikor seviyesi araştırılmış; 33 sistit vak'asının 26'sında, 24 böbrek taşı vak'asının 14'ünde, 23 prostat hipertrofi vak'asının 14'ünde düşük antikor seviyesi tesbit edilmiştir. 1 pyelonefrit vak'asında antikor seviyesi düşük bulunmuştur. Üriner enfeksiyon teşhisi ile gelen 30 hastanın serumunun tetkikinde 28'inin antikor seviyesi yüksek bulunmuştur.

Normal şahıslardan alınan serumlarda homolog E. coli suşuna karşı ya hiç antikor bulunamamış veya düşük seviyede antikor tesbit edilmiş ve sonuçlar tartışılmıştır.

## GİRİŞ :

Escherichia coli insan kalın barsaklarında daimi olarak bulunan bir bakteridir.

Kalın barsaklarda bulunduğu organizmaya bazı faydalar sağlayan bu bakteri, barsak dışında bulunduğu tam bir patojen etki gösterir. Bu arada idrar yolu enfeksiyonları dahil birçok enfeksiyonları meydana getirir.

İdrar yolları enfeksiyonlarında en fazla izole edilen bakterilerin başında E. coli gelmektedir.

Çeşitli idrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen E. coli'lerin bu şahıslarda antikor yapımına sebep olduğunu araştırmak için bu çalışmayı yapmış bulunuyoruz.

## MATERYEL VE METOD :

Bu çalışmada idrarlar Adana Nümune Hastanesi Dahiliye ve Üroloji Kliniklerinden alınmış ve E. coli izole edilen 138 şahıstan kan alınarak serumları ayrılıp  $-20^{\circ}\text{C}$  de, bakteriler ise yumuşak

dik jeloza pasaj yapıp +4°C de saklanmıştır. Kontrol grubu olarak Nümune Hastanesi personelinden 20 kişiden, dışkı nümunesi alınmış, bunlardan izole edilen E. coli'ler yumuşak dik jeloza pasaj yapıp +4°C de, alınan kanların ayrılan serumları test yapılınca kadar —20°C de muhafaza edilmiştir.

#### Kullanılan besiyerleri :

- E.M.B. agar
- S.S. agar
- Kanlı agar
- Saboraud besiyeri
- Braun A ve B besiyerleri
- Clark - Lubs besiyeri
- Yumuşak dik jeloz
- Yatık jeloz

İdrarlar koloni sayımı yöntemi ile tetkik edilmiş olup 100.000 /ml. ve daha fazla üreme görülenlerde üreyen E. coli alınıp Clark-Lubs besiyerine pasaj yapıp İMVIC testine tabi tutulmuş ve sonuç doğrulandıktan sonra bu bakteriler yumuşak dik jeloza pasaj yapıp saklanmıştır.

Kontrol grubun dışkı nümunelerinde de aynı yöntem uygulanmıştır.

Serolojik yöntem olarak indirekt hemagglütinasyon testi (iHA) kullanılmıştır. Bu test agglütinasyon testine nazaran daha hassas olup genellikle E. coli enfeksiyonlarında bu test kullanılmaktadır (1, 2, 8).

#### Testin yapılışı :

- 1 — Yumuşak dik jelozda saklanmış olan her E. coli üçer adet yatık jeloza pasaj yapılarak üretilir.
- 2 — Ertesi gün, bu yatık jelozlara steril izotonik tuzlu su konarak bakteri süspansiyon haline getirilir ve uygun büyüklükte bir tüp içinde toplanır.
- 3 — Bakteri süspansiyonu tüpleri 2 saat 100°C de tutulur,
- 4 — Sonra 15 dakika 3000 devirde santrifüj edilir.

- 5 — Üstte kalan berrak sıvıdan 9,5 ml. ayrılıp başka bir tüpe konur.
- 6 — Yukarıdaki işlemler yapılırken taze koyun eritrositleri üç defa izotonik tuzlu su ile yıkanır.
- 7 — 0,5 ml. koyun eritrositi 9,5 ml. bakteri süzüntüsü üzerine ilâve edilip karıştırılarak 37°C ye ayarlanmış benmari içinde bir saat bekletilir. Böylece eritrositler antijenle hassaslaştırılmış olurlar.
- 8 — Antijen-eritrosit karışımı üç defa tuzlu su ile yıkanır. Son yıkamada çöken eritrositten 0.1 ml. alınıp 9.9 ml. tuzlu su içinde 1/100 lük süspansiyonu yapılır.
- 9 — Serum 56°C de yarım saat bekletilerek inaktive edildikten sonra 1/5, 1/10, 1/20, 1/40, ....., 1/320 tarzında sulandırılır.
- 10 — Bu serum sulandırımı üzerine 0,5'er ml. hassaslaştırılmış eritrosit süspansiyonundan ilave edilir. Karıştırılır.
- 11 — Tüpler 37°C ye ayarlanmış bir benmaride 1 saat tutulduktan sonra bir gece oda derecesinde bekletilir ve sonuçlar okunur.

Pozitif sonuçlar tübün dibinde dantela gibi düzensiz bir çökelti halinde gözleendiği halde negatif sonuçlarda düzgün, yuvarlak, düğme gibi çöküntü görülür. (8, 9).

### BULGULAR :

Kontrol grubu olarak aldığımız 20 kişiden yaptığımız İHA testi sonuçları Tablo-I de görülmektedir.

**T a b l o - I**

**Kontrol grupta elde ettiğimiz İHA sonuçları.**

—	Antikor titresi		
	1/10	1/20	1/40
5	8	7	—

Tabloda görüldüğü gibi kontrol grupta antikor titresi 1/20 veya altında bulunmuştur.

Üriner yol enfeksiyonu olan ve E. coli tesbit edilen hastalarda yaptığımız İHA sonuçları Tablo - II de görülmektedir.

**T a b l o - II**

**Üriner yol enfeksiyonlu şahıslarda İHA sonuçları**

Antikor titreleri									
Üriner enfeksiyonlar	0	1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	Toplam
Mesane rüptürü			1						1
Mesane kanseri	1	1	1	1	1				5
Mesane taşı		1	1		1	1	1		5
Sistit	7	4	6	9	2	3	1	1	33
Prostat hipertrofisi	5	1	3	5	4	2	1	2	23
Üreter taşı	1		1		?	1		1	6
Böbrek taşı	5	5	2	2	3	5	2		24
Pelvis taşı		3		1					4
Böbrek enfeksiyonu	1				1				2
Akut tübüler nekroz						1			1
Kronik böb. yetmezliği				1		1			2
Pyelonefrit				1					1
İlaç intoksikasyonu				1					1
Üriner enfeksiyon				2	11	4	9	4	30
Toplam	20	15	15	23	25	18	14	8	138

En fazla sistit (33 vak'a), daha sonra üriner enfeksiyon teşhisi ile gelenlerde (30 vak'a) E. coli izole edilmiş, bunu böbrek taşı (24 vak'a) ve prostat hipertrofisi teşhisi 23 vak'a ile gelenler izlemiştir.

**TARTIŞMA :**

Normal şahıslardan izole edilen E. coli suşları ile yapılan İHA testi sonuçlarına göre bu şahıslarda ya hiç antikor tesbit edile-

memiş veya 1/10 - 1/20 serum sulandırımı gibi çok düşük titrelerde antikor saptanmıştır (Tablo - 1.

Barbuti, S. ve Legrande, G. (5) yaptıkları bir çalışmada yeni doğanlarda E. coli'ye karşı antikor mevcut olmadığını, ilk üç ayda % 76'ya çıktığını ve ikinci yaşta % 96 sında dışkularından izole edilen E. coli'ye karşı İHA testi ile gösterilebilen antikorlar bulunduğunu saptamışlardır. Bu sebeple E. coli'nin sebep olduğu üriner sistem enfeksiyonlarında bulduğumuz 1/20 hatta 1/40 ve daha aşağı değerleri negatif kabul ettik.

Yapılan çalışmada 33 sistit vak'asında E. coli enfeksiyon sebebi olarak bulunmuş ve yapılan İHA deneyinde 28 serum 1/40 ve daha aşağı titrelerde pozitif sonuç vermiş ancak 2 serumda 1/80, 3 serumda 1/160, 2 serumda 1/320 ve 1/640 sulandırımında pozitif sonuç elde edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda E. coli kökenli sistitlilerin serumlarında antikor titresi normal sınırlar içerisinde bulunmuştur. Vosti, K.L. ve arkadaşları (6), Anderson, H.J. ve arkadaşları (4), Degré, M. (3) E. coli kökenli 33 sistitli serumunun yalnız ikisinde homolog suşa karşı hemagglütininde bir yükselme meydana geldiğini bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise bu sayı biraz daha yüksek bulunmuştur.

Böbrek taşı ve prostat hipertrofisi gibi primer değil de sekonder bakteri enfeksiyonlarına sebep olan durumlarda antikor cevabı değişik bulunmuştur. 24 böbrek taşı vak'asının 14 ünde 1/40 ve aşağı serum titreleri elde edildiği halde 10 vak'ada 1/80 - 1/320 titrelerde antikor tesbit edilmiştir.

Prostat hipertrofisi bulunan 23 hastanın serumu tetkik edildiğinde bunların 14 ünde 1/40 ve daha düşük serum titreleri elde edildiği halde 10 vak'ada 1/80 - 1/640 titrelerde antikor tesbit edilmiştir.

5 Mesane kanseri vak'asının 4'ünde serum titreleri 1/40 ve daha aşağı, 1'inde ise 1/80 olarak bulunmuştur.

5 mesane taşı vak'asının 2'sinde 1/20 ve aşağı serum titreleri elde edildiği halde 3 vak'ada 1/80 - 1/320 arasındaki titrelerde antikor tesbit edilmiştir.



4 pelvis taşı vak'asının hepsinde 1/40 ve aşağı titrelerde antikor tesbit edilmiştir.

Üreter taşı vak'alarında durum daha farklıdır. 6 vak'ının 2'sinde 1/20 ve aşağı titrelerde antikor tesbit edildiği halde 4 vak'ada 1/80 - 1/640 serum titrelerinde antikor tesbit edilmiştir.

1 akut tübüler nekrozda serum titresi 1/160 olarak tesbit edilmiş, 2 kronik böbrek yetmezliği vak'asının 1'inde 1/40, diğerinde 1/160 olarak bulunmuştur.

1 pyelonefrit vak'amızda 1/40 serum dilusyonunda antikor tesbit ettik.

Degré, M. (3), Anderson, H.J. ve arkadaşları (4), Vosti, K.L. ve arkadaşları (6) ve Sobotka, P.M. (7) yaptıkları çalışmalarda pyelonefrit vak'alarında diğer üriner hastalıklardakinden daha yüksek antikor titresinin bulunduğunu bildirmektedirler. Biz bir vak'ada 1/40 bulduk, ancak bu sayı çok az olduğundan bu bir vak'a ile bir sonuca varmak mümkün değildir. Fazla sayıda vak'amız olsa idi biz de böyle bir sonuca varabilirdik.

Üriner enfeksiyon teşhisi ile laboratuvarımıza gelen ve E. coli üreyen 30 vak'anın 2'sinde 1/40 serum sulandırımında, 28 vak'ada ise 1/80 - 1/640 arasında titrelerde antikor tesbit edilmiştir. Kliniklerde üriner enfeksiyon diye adlandırılıp tedavi edilen bu vak'alardaki yüksek antikor seviyesini bir sonuca bağlayamadık. Belki de bu vak'lardan bazıları pyelonefrit veya kronik böbrek yetmezliği idi. Ancak böyle olduğunda bulunan değerler bir kıymet ifade eder.

## SONUÇ :

E. coli normal barsak florasında bulunduğu zaman ya hiç antikor teşekkül etmemekte veya düşük titrede antikor teşekkül etmektedir. İdrar yolu enfeksiyonlarında ise bakterinin yayılışı ve derin dokulara nüfuzuna göre antikor teşekkül etmektedir. Bilhassa kronik böbrek yetmezliği ve pyelonefrit gibi enfeksiyonlarda serum antikor seviyesi yükselmektedir. Her ne kadar biz 1 pyelonefritlide E. coli izole edip serum antikor seviyesini 1/40 olarak bulduysak da daha fazla vak'amız olsa idi, yüksek antikor seviyeleri elde edebilirdik.

Bu durumda özellikle E. coli ile olan derin doku enfeksiyonlarında bu testin yapılmasının faydalı olabileceği kanısındayız.

### SUMMARY :

The antibody level of 138 sera from patients with urinary tract infections caused by E. coli was determined by means of the IHA test.

A low antibody level was found in 26 of 33 cystitis cases, in 14 of 24 patients with kidney stones and in 14 of 24 cases of prostate hypertrophy. A low antibody level was found in one case of pyelonephritis. Out of 30 patients with a diagnosis of nonspecific urinary infection, 28 were found to have a high antibody level.

The sera from normal persons were found to have either no antibody against E. coli or a very low antibody level.

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

- 1 -- Anderson, H.J., Studies of urinary tract infections in infancy and childhood. IX. Determination of E. coli antibodies by a polyvalent antigen. Acta Paediat. Scand., 56/6, 637 - 650, 1967.
- 2 -- Anderson, H.J., Hanson, L.A., Lincoln, K., Winberg, J., -Studies of urinary tract infections in infancy and childhood. IV. Relation of the coli antibody titre to clinical picture and to serological type of the infecting Escherichia coli in acute, uncomplicated urinary tract infections., Acta Paediat. Scand., 54/3, 247 - 259, 1965.
- 3 -- Barbuti, S. and Legrande G., - Appearance and significance of somatic anti - C. coli agglutinins in the blood serum of babies., Rev. Ital. Igiene, 24/5 - 6, 471 - 482, 1964. (Exerpta Medica'dan).
- 4 -- Degré, M., - Immunologic responses in urinary tract infections. T. Hørske Laegeforen, 87/7, 606 - 608, 1967. (Exerpta Medica'dan).
- 5 -- Mochmann H., Ochlita, H.W., Schmidt, E.F. at all., - Laboratory investigations on the possibility of oral immunisation with a sodium desoxycholate extract of dyspepsy coli strains - Serum antibodies in the haemagglutination test in immunized mice given infections of bacteria., 2 BL. Bakt. I. Abt. Orig., 208/162, 58 - 59, 1967.
- 6 -- Neter, E., Bacterial haemagglutination tests, Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis., 7th Ed., Vol. 2, Ch. 78, 1554 - 58, 1970.

- 7 — Serter, F., Bilgehan, H., Koli Enfeksiyonlarının Laboratuvar Teşhisi, Klinik Mikrobiyoloji, 2. baskı, 14 - 15, 1972.
- 8 -- Sobotka P.M., - Antibodies to E. coli in children with urinary tract infection., Maandschr Kindergen EESIL, 40/7, 218 - 226, 1972. (Exerpta Medica'dan).
- 9 -- Vosti, K.L., Monto, A.S. and Rantz, L.A., - Host-parasite interaction in patients with infections due to Escherichia coli. II. Serologic response of the host., J. Lab. Clin Med., 66/4, 613 - 626, 1965.

**YUGOSLAV BİLİM VE SANAT AKADEMİSİNİN, KIZAMIK,  
POLIYO VE BOĞMACA AŞILARININ DAYANIKLILIK VE  
ETKİNLİĞİ İLE İLGİLİ 10'cu ULUSLARARASI  
IMMUNOLOJİ SİMPOZYUM İZLENİMLERİ.**

28 - 29 Ekim 1978

**ZABREB - YUGOSLAVIA**

**Doç. Dr. Azmi ARI (\*)**

(Dergiye verildiği tarih : 5.10.1978)

Toplantıya Zagreb İmmunoloji Enstitüsü Müdürü Sayın Prof. D. İkicin daveti ve Bakanlığın onayı üzerine katıldım. Prof. İkicin toplantıyı açış konuşmasından, bu simposiumun Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 3-21 Mayıs 1978 tarihlerinde Cenevre'de yapılan 29'cu toplantısında alınan bir ön karara dayandığını öğreniyoruz. DSÖ, Milli Sağlık örgütlerinin aşılama programlarına yardımcı olma amacı çerçevesi içinde önerilen çalışmalar arasında, bulaşıcı hastalıkların aşılarla önlenmesinin en ucuz ve başarılı yol olduğu belirtildikten sonra, bazı hastalıklarda bunun tek ve en etkili yol olduğu üzerinde durulmuştur. Nitekim DSÖ, Boğmaca, Difteri, Tetanoz, Pliyomiyelit, Kızamık ve Çocuk Tüberkülozunda, başarılı aşılama programlarıyla bu önemli hastalıkların kontrol altına alınabileceği ve daha ileri giderek kökünden kazanılacağı görüşündedir. Nitekim Orta ve kuzey mutedil iklimli ve gelişmiş Avrupa ülkelerinde bu amaca büyük olasılıkla erişildiği açıklanmıştır. Sıcak iklimli, çevre koşulları yetersiz ve gelişmekte olan ülkelerde, benzer sonuçların alınması kolay olmayacaktır. Bu ülkelerin karşılaştıkları zorluklar arasında doğal nedenlerde, geniş ölçüde yer almaktadır.

Toplantıya Avrupada biyolojik madde üreten başlıca İngiliz, Hollanda, Belçika, Fransa, Rusya, Polonya, Macaristan ve Romanya Enstitü temsilcileri ile DSÖ temsilcileri ve diğer davetliler katıldılar, Toplantının isminden anlaşılacağı gibi konular üç başlık altında ele alındı ve incelendi.

Bunlardan Polio ve Kızamık aşıları ile ilgili birinci ve ikincisi DSÖ Biyolojik Maddeler Bölümü Şefi F.T. Perkinsin Başkanlığın-

---

(\*) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Toplum Sağlığı Öğretim Üyesi ve RESAMENS Enstitü Müdürü

da sürdürüldü. Perkins «Gelişmekte olan Ülkelerde dayanıklı aşı-  
lara duyulan gereksinme» adlı konuşmasında şöyle söze başladı :  
Başarılı bir bağışıklık sağlamak üzere düzenlenecek bir kampan-  
yada en önemli sorun, bütün çocuklara etkin (potent) aşılarda ve-  
rilmeli ve arkasından söz konusu çocuklarda, aşılarla karşı antikor  
oluşumunun istenen ve beklenen düzeyde geliştiğinin kontrolü  
yapılmalıdır.

Böyle bir sonucu sağlamada gelişmekte olan ülkelerin ortaa-  
mını düşünürsek, buralarda aşıların merkezde ve bölgelerde so-  
ğukta saklandığı ve gönderilebildiğini söyleyebiliriz. Ancak daha  
sonra, bu zincirde kopuklukların olduğu bir gerçektir. Ortaya çı-  
kan sorun, aşıların optimal koşullarda dayanıklılıklarıyla ilgili  
bilgilerin sınırlı oluşu yanında yeterli olmayışı söylenebilir. Bu ne-  
denle aşı ve serumların, normal buz dolabında, soğuk ve karan-  
lıkta saklanmalarında dayanıklılıklarıyla ilgili bilgilerin çoğalma-  
sı sağlanırken, öbür yandan, özellikle sıcak ülkelerde (30 - 40) °C  
ısıda gönderme ve saklanmalarda neler oluyor konularının işlen-  
mesi, bilgilerin çoğalması gerekiyor. Böylece, yeterli bilgilerin el-  
de edilmesi ile yeni çarelerin aranıp bulunması gerekecektir.

Poliyo, Kızamık ve Kızamıkçık gibi canlı attenüe virus aşıla-  
rının geliştirilmesinden sonra, bunlardaki canlı mikro-organiz-  
mayı dayanıklı tutabilmek sorunu ortaya çıkmış ve bu amaçla  
aşılara konacak koruyucu maddelerin aranması, bulunması ve  
eklenmesi önemli sorun olmuştur. Bu aşılardaki canlı mikro-  
organizma sayısının ölçülmesi başarıyla geliştirilmiştir.

Bunun sonucu olarak, aşının etkinliğini çeşitli saklama ve  
gönderme dönemlerinde kontrol etmek olağan duruma gelmiştir.  
Öte yandan Boğmaca, Tifo v.b. aşılarında, elimizde aşının potensini  
bu ölçüde deneyecek olanaklar yoktur. Aşı ve Serum üretimi ge-  
nellikle gelişmiş ülkelerde yapılmakta ve bunların aşırı sıcakta  
ne ölçüde bozulmalara uğrayacağı sorununa yakın zamana ka-  
dar eğilinmemiştir.

Bu simpozyuma getirilen çalışmaların, aşağıdaki sorunları  
bir ölçüde açıklığa kavuşturacağı ve yeni çalışmalarını uyaracağı  
ümit edilmektedir.

1 — 37°C bir sıcaklıkta BDT, Kolera ve Tifo aşılarından her  
birinin dayanıklılığı ne durumdadır?

- 2 — Bu aşılara eklenen ve eklenecek koruyucu maddeler ne sonuçlar sağlamıştır ya da sağlayacaktır? ,  
Son olarak,
- 3 — Aşı ve serumların dayanıklılıklarını bu yoldan sağlamıyorsak, soğuk ve karanlıkta saklama ve göndermelerde neler önerilebilir ve yapılabilir?

Burada önemli sorun, soğukta gönderme ve saklamada genel elektrik enerjisinden ayrı, yeni ve bağımsız bir enerji kaynağının bulunması gereksinimidir. Gazla işleyen soğutucular bugüne kadar yeterli ve güvenilir bir kaynak olamamıştır. Oto bataryalarının soğutucu kaynak olması ölçülüdür ve süresizdir. Belki, ısının (sıcaklığın) enerji kaynağı olarak geliştirilmesi, soruna çözüm getirebilir.

Burada üzerinde durulacak diğer bir sorun, aşı etkinliğinin sürekli bir biçimde kontrolü olacaktır; Aşı kullanma süresinin dolması, soğutucunun zaman zaman arızalanması, nakil sırasında gümrüklerde aşırı dış koşullarda kalması gibi hallerin, aşının etkinliğini büyük ölçüde etkilediği bir gerçektir.

Aşı ve Serum üretiminde Kalite Kontrolü, önemli bir sorun ve pahalı bir işlemdir. Bu ve ilerdeki çalışmalar yukarıda sayılan hallerin aşı potensine olumsuz etkilerini açıklığa kavuşturacak ve uygulamada geçerli öneriler getirecektir; sonuç olarak, biz önümüzdeki 10 yıl içerisinde çocuklarımıza güvenilir ve potent bir aşı vermenin koşullarını sağlayabiliriz görüşü toplantıda ağırlık kazanmıştır.

Toplantıda Poliyo aşılarıyla ilgili 4, Kızamıkla ilgili 10 ve Boğmaca ile ilgili 9 çalışma sunuldu, ayrıca aşı üretiminde kullanılan hücre soylarının özelliği ile New Jersey-Domuz Gribi Virüsü hakkında, ele alınmış çalışmalarla ilgili tebliğler görüşüldü.

İngiltere'den D.I. Magrath «Ağızdan verilen Poliyo aşısının saklama süresini etkileyen etkenler» isimli tebliğinde :

- 1 — % 35 süzkroz ve molar  $MgCl_2$ 'nin aşının saklama süresini soğukta ve oda ısısında, hemen aynı nitelikte olmak üzere ve olumlu yönde etkilediğini,
- 2 — Aşı şişesinin tam doldurulmuş olması ve  $CO_2$  kaybı olmayacak biçimde kapatılması ile  $NaHCO_3$  miktarının az düzeyde olması gerektiğini,

- 3 — Aşı kabının virusu tutmaması ve kaliteli cam kapların daha iyi sonuç verdiğini,
- 4 — Her üç tip Poliyo aşı virusunun yukardaki koşullarda benzer süre dayanıklılık gösterdiklerine işaret etmiştir.

Macaristan'dan I. Dömök ve Arkadaşları «Sıcak ülkelerde canlı Poliyo Aşılarının etkenliğinde sorumlu problemler» başlıklı çalışmasında aşağıdaki konulara değindi. Aslında sıcak ülkelerde poliyo aşılmasından iyi sonuçlar alınabilmektedir. Ancak, uygulamaların çoğunda alınan sonuçlar yeterince başarılı olmamıştır. DSÖ'nün Uganda'da sürdürdüğü çalışmalar başarının düşüklüğünü etkileyen nedenleri inceleme olanağı yaratmıştır.

- 1 — Sıcak ülke çocuklarının sindirim yollarında, virusun bağışıklık vermesini ters yönde etkileyen inhibitörler olduğunu,
- 2 — Enteroviruslar arasındaki enterferans olayının sanıldığı kadar olmamakla beraber aşının bağışıklama potensini etkilemekte olduğunu,
- 3 — Anne sütüyle beslenmenin bağışıklamaya etkisi olmadığını,
- 4 — Beslenme bozuklukları, bağışıklık oluşumuna etkili olmamakla beraber, sindirim yollarında, özellikle salyada gözlenen inhibitörleri çoğaltarak ters yönde, aşı etkinliğini azalttığını belirtmiştir.

Belçika'dan J. Peetermans ve arkadaşlarının «Attenüe Poliyo ve Kızamık aşılarının değişik ısı koşullarında etkinlikleri» başlıklı tebliğinde :

- 1 — Moler  $MgCl_2$ 'le hazırlanmış Poliyo aşısının (RİT) normal buz dolabı soğukluğunda en az bir yıl süreyle potensini koruduğunu; buna karşılık  $(20 - 25)^{\circ}C$  oda ısısında, 1-2 hafta dayandığını ve kısa süre daha yüksek ısıya uğradığında bozulmıyacağını,
- 2 — Canlı lyofilize kızamık aşısının  $41^{\circ}C$  ısıda bozulmadığına dikkati çekti ve canlı virus sayısı  $10^3$  un üzerinde olması halinde bir haftaya kadar dış olumsuz koşullarda aşının etkinliğini koruduğuna değindi.

Kızamık aşısı ile ilgili açıklamalarda ve çalışmalarda, Kızamık aşısının dayanıklılığını artıracak faktörler üzerinde duruldu. Bunlar arasında, stabiliteyi artıracak faktörler, bunların lyofilizasyondan önce yada sonra uygulanması, lyofilizasyonun balkta yapılması ve sevki, ile yeni ve daha etkin antijenik yapılı suşların araştırılması gibi konularda incelemeler ve tartışmalar yapıldı.

Son olarak, bebeklik ve oyun çağı çocukların önemli bir hastalığı olan Boğmacada aşının durumu çeşitli yönleriyle çalışmalar halinde sunuldu ve üzerinde tartışıldı. Bilindiği gibi Boğmaca aşısında antijenik etkisi yüksek, buna karşılık toksik yönü zayıf ideal bir aşı suşu henüz bulunamadığı gibi, bakterinin antijenik komponentleri tam anlamıyla açıklığa kavuşmamıştır. Buna ek olarak BDT üçlü aşısı içerisinde Boğmaca antijeni, her yönden zayıf kalmaktadır. Çalışmalar ve tartışmalar bu sorunlara yönelik bir biçimde ele alınmıştır. Elde edilen bilgiler, soruna çözüm getirecek nitelikte olamamıştır. Ancak önerilen yeni çalışmalar ileride yararlı olabilecek gibi görünmektedir.

Toplantının 2 ci günü öğleden sonra, gelişen fikirler bir eksper grup tarafından derlenmeye çalışılmıştır. Bu görüşleri ayrıntılarıyla okurlara yansıtmada yarar görüyorum.

Oral Poliyo aşısıyla ilgili açıklama ve öneriler :

- 1 — Her üç tip Poliyo aşısında ve ikili üçlü karışımlarda yeterli canlı poliyo virus yoğunluğunun saptanmasında yeni çalışmalara gereksinme duyulmuştur.
- 2 — Elde edilecek bilgilerin ışığı altında ve belirlenecek kötü çevre koşullarında, canlı virus sayısında gözlenecek azalmalarla ilgili açıklamalar DSÖ Biyolojik Komite raporlarında yer almalıdır.
- 3 — Dönmok tarafından açıklanan ve önemle üzerinde durulan ve sıcak ülkelerde aşının etkinliğini azaltan, salyada ve sindirim yollarındaki inhibitörlerin nicelik ve niteliklerinin saptanması amacıyla yeni araştırmalar yapılmalıdır.
- 4 — Aşının stabilitesi (dayanıklılığı) nı çoğaltmak amacıyla kullanılan molar  $MgCl_2$  ve % 35 - 53 sükrözün etkinlikleri hakkında birbirine ters düşen görüşler bildirilmiş ve tartışılmıştır.



Sükroz bazı araştırmacılara göre poliyo aşısının değişik ısı koşullarında dayanıklılığını molar  $MgCl_2$  kadar sağladıktan başka aşının çocuk tarafından kolay alınmasını sağladığı belirtilmiştir.

- 5 — Poliyo aşıları nötral sahada ve pH'nın aside yaklaşık olduğu arada daha dayanıklıdır. Bunu sağlamak üzere aşı şişesi üst boşluğunun az olacak biçimde doldurulması ve kapağın sıkı kapanması gerekli görölmüştür. Ayrıca kaliteli cam şişeler aşı kabı olarak önerilmiştir. Plastik kablarn hangi koşullarda yeterince zararsız olduklarının açıklığa kavuşması yönünden bu konuda yeni çalışmaların yapılması yararlı görölmüştür.

#### Kızamık Aşısı ile ilgili açıklama ve öneriler :

- 1 — Kızamık aşı virus üretiminde kullanılan etüv ısısı göz önünde tutularak canlı virus sayısını etkileyen zamanın, yüksek sayıda canlı virus elde etme anının yeniden saptanması gereği açıklanmıştır.
- 2 — Aşı kurutulmasının proçes süresinde ve bundan önce ve sonraki (before-during-after) üç dönemde ısı ve ışınlarla bağlı inaktivasyonu azaltacak sebepler açıklığa kavuşturulmalıdır.
- 3 — Aşının, yüksek dış ısı koşullarında (yani sıcakta) sulandırılması süresinde kötü etkenlerin saptanması yönünde çalışmaların sürdürölmesi, bu arada aşı sulandırma sıvısına antijenik olmayan proteinlerin, şekerlerin ve belki bazı amino-asid ve polipeptidlerin konması, stabilite yönünden yararlı olacağı önerilen bu maddelerle ilgili yeni çalışmaların sürdürölmesi önerilmiştir.
- 4 — Bir doz kızamık aşısı içerisinde 1000 DKİD konması ile ilgili bilgiler yan etkileri yüksek ve GG le birlikte uygulanan aşılar için önerilmiştir. Bu gün kullanılan daha *attenué* suşlarla değişik koşullarda ve ölkelerde ne kadar canlı virus verilmelidir sorunu en kısa zamanda ele alınmalı ve çözülmelidir.
- 5 — Çeşitli stabilizatörlerin, değişik aşılarda etkilerinin saptanması yönünden, karşılıklı iş ve güç birliği içinde çar-

lışmalarla benzer, eşdeğer ve geçerli ve karşılaştırılabilen sonuçların alınmasına yönelik çalışmalar yapılmalı ve DSÖ'ce desteklenmeli ve koordine edilmelidir.

- 6 — İzlendiği gibi balk halinde lyofilize edilen ve bu durumda sevk edilebilen Kızamık aşısının sonra sulandırılıp küçük şişelere dağıtılarak yeniden lyofilize edilmesi, sandığından az oranda canlı virus sayısını etkilemiştir. Bu durum gelişmekte olan ülkelerin balk alıp, kendi olanakları ile dağıtım ve lyofilizasyon yapmalarına imkan verecektir. Bu nedenle üzerinde çalışılması yararlı görülmüş ve önerilmiştir.

### **Boğmaca Aşısı ile ilgili açıklama ve öneriler :**

- 1 — Boğmaca komponenti BDT aşısının koruyucu uygulamasında en zayıf noktayı oluşturur. Aşı dış koşullarda bu komponentin etkisini kaybetmesiyle değerden düşer. Bazı ülkelerde bu aşının özellikle Boğmaca komponentinin çocuklarda ileri derecede yan etkiler yapması sonucu aşılacak çocuk sayısının azalmasına yol açmaktadır. Bu faktörlerin ışığı altında aşı üzerindeki çalışmaların sürdürülmesiyle yan etkileri azaltılmış dayanıklı ve etkin bir yeni aşının oluşturulması gereği ortaya çıkmıştır.

Gerçekten sıvı Boğmaca aşısı, saklama ısı koşullarında Difteri ve Tetanoz komponentlerine göre kısa zamanda etkinliğini yitirir. Hatta 4°C buz dolaplarında saklama sırasında bile bu özellik dikkati çeker. Böylece tropik ülkelerde BDT aşısı kullanılması Boğmaca komponenti yönünden başarısız kalır.

- 2 — Lyofilize edilmiş karışımlar, yüksek çevre ısısında çok daha dayanıklı bulunmuşlardır. Bu tip aşılar ampul ve şişelerde kalan nem miktarının iyi ayarlanması gerekmektedir. Boğmaca aşısı potensini etkileyen kimyasal oluşum ve gelişimlerin öğrenilmesi, problemi çözmede önemli faktör olacaktır.
- 3 — Lyofilizasyonun aşısı birim fiyatını yükselteceği bir gerçektir. Bir başka olasılık sağlanamaması halinde, lyofilize aşısı hazırlamak yolunun denenmesi zorunlu'luğu vardır.

- 4 — Diğer bir sorun aşı tohum suşu ile ilgilidir. Burada, yüksek koruyucu nitelikte antijenli suşların yada komponentlerinin aranıp bulunması gerekmektedir. Bu yönde yapılmakta olan çalışmaların sürdürülmesi önerilmiştir. Nitekim mikroorganizmin yeni antijen fraksiyonları ayrılmış olup bunlardan herbirinin potens, dayanıklılık ve yan tepki özellikleri üzerinde çalışılmaktadır.

Önceden değinildiği gibi bir aşının başarıyla etkisini sürdürmesinde sırayla etkin olması, bütün duyarlı yaş gruplarını kapsayacak biçimde uygulanması yanında en uygun zamanda tekrarlanması önemi unutulmamalıdır.

## HABER - OLAYLAR

### HEPATİT SİMPOZYUMU

Türkiye Çocuk Felci ve Diğer Virus Hastalıkları Savaş Derneği tarafından 1977 Mayıs ayında, Bursa'da Bursa Üniversitesi rektörlüğünün katkısıyla bir "Hepatit Simpozyumu" düzenlenecektir. Ayrıca tüm virus konularında serbest bildiriler sunulacaktır. Katılmak isteyenlerin Genel Sekreterliğe başvurmaları gerekmektedir.

**Adres :** Prof. Dr. Melahat OKUYAN

Hacettepe Üniversitesi Mikrobiyoloji Bilim dalı - ANKARA

**Ön Program :** Bursa, 11 - 13 Mayıs 1977

- 1) Viral Hepatitlerin Epidemiyolojisi,  
(Türkiye'de, Avrupa'da, Dünyada)
- 2) Viral Hepatitler Laboratuvar Tanısı,
- 3) Viral Hepatitlerde Klinik Teşhis ve Prognoz,
- 4) Viral Hepatitler Konusunda son Aşamalar,
- 5) Viral Hepatitlerin Önlenmesi ve Kontrolü,
- 6) Serbest Tebliğler.

### AVRUPA VIRUS HASTALIKLARI SAVAŞ DERNEĞİNİN 16. SİMPOZYUMU,

Avrupa Virus Hastalıkları Savaş Derneğinin 16. simpozyumu, 7 - 9 Eylül 1977 tarihinde Hollanda'nın Amsterdam şehrinde tertiplenmiştir. İlgililere duyurulur.

**Simpozyumda sunulacak konuların başlıkları şöyledir;**

- I. İnsan Sigil Virusları,
- II. İnsan Solunum Yolu Virusları,
- III. İnsanda uygulanan Virus aşılı ve geleceği (Kızamık, Kuduz, Hepatit, İnfluenza, Uçuk, Kabakulak ve R. S. Virus).
- IV. Virus infeksiyonlarında bağışıklık kompleksi,

V. Dengesi bozuk kişilerde (impaired host), Virus enfeksiyonları (Beslenme bozukluğu, Lökemi, Limfoma v.b.)

VI. Virus Enfeksiyonlarına Duyarlılıkta Kahtımın Etkisi,

VII. Virus Enfeksiyonlarında, Hücresel Bağışıklık,

VIII. Virus Enfeksiyonlarının tanımında Yeni Yöntemler,

IX. İnsanda hastalık yapan vertebral virüsler, (Zoonozlar)

#### ULUSLARARASI 4. VİROLOJİ KONGRESİ

30 Ağustos - 6 Eylül 1978 tarihleri arasında Hollanda'nın Hague kentinde tertiplenecektir. İlgilere duyurulur.

Ön program elimize geçtiğinde yayınlanacaktır.

#### BÖLGE HIFZISSIHA ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLERİ TOPLANTISI

Enstitümüze bağlı Adana, Diyarbakır, Erzurum ve İzmir Hifzıssıhha Enstitüleri Müdürleri, 20 - 21 Eylül 1978 günlerinde Ankara'da toplanarak, yönetsel ve bilimsel konularda standardizasyon ve organizasyon çalışmalarını yapmışlardır.

## DUYURU

Ulusal ve uluslararası gezilerde, sıtma gibi, vektörlerle bulaşan hastalıklar ve besinlerle yayılan hastalıklar başta olmak üzere, bulaşıcı hastalıkların kolaylıkla alınabildiği gözlenmektedir.

Hekimlerin, kendilerine başvuran turistlere, uyarıda bulunmaları ve önlemleri açıklamaları, yararlı olacaktır.

Hatırlanacağı gibi, bulaşıcı hastalıklar havayla (solunum yolu), besin ve içeceklerle (sindirim yolu), vektörlerle (sivrisinekler, keneler, pireler, bitler v.b.) ve çeşitli temas ve yaralanmalarla bulaşır. Bu genel bilgilerin ışığı altında, önerilecek önlemler, sırayla şöyle özetlenebilir :

1) Difteri, grip, kızamık gibi hastalıklar, kış aylarında, kalabalık yerlerin, yayılma ve bulaşımı artıracakı düşünülerek, bu gibi yerlerden uzak durulması, aşısı olan hastalıklar için aşı yapılması, soğuk algınlıklarının önlenmesi önerilir.

2) Tifo, çocuk felci, hepatit ve besin zehirlenmelerinde, yiyecek ve içeceklerin temiz ve sağlıklı olması önem taşır. Bilinmeyen, tanınmayan içeceklerden sakınılması ve kaynamış içecekler ve pişmiş yemekler önerilir. Aşısı olan hastalıklarda (tifo, çocuk felci), aşı yaptırmaları sağlık verilebilir.

3) Vektörlerle bulaşan hastalıklarda aracı ensekt sokma ve ısırılmalarına karşı, (Cibinlikler, ensektisit pülverizasyonu ve repelentler) önerileceği gibi, söz konusu hastalıklara karşı kemo-terapi, örneğin sıtmada «Klorokin v.b.» kullanma, önlemler arasında sayılabilir. Ayrıca, kuduza karşı hayvan ısırılmalarında sakınmak, sifiliz ve gonore yönünden temaslarda dikkatli olma, önlemler arasında yer alabilir.