

Penicillin ile Sulphamezathine kombinasyonunun Anthrax basilinin vejetatif şekli üzerine invitro ve invivo tesiri üzerinde araştırmalar.

Doç. Dr. Vet. Ömer ERTÜRK
Bakteriyoloji ve Salgınlar
Kürsüsü Doçenti

1877 senesine kadar gerilere gidilirse, **Pasteure** ve **Joubert** muayyen bazı mikrokların bulaşması neticesinde Anthrax basillerinin üreyemediklerini görmüşlerdir (22). Bu sonuç, şüphesiz mikroplar arasındaki antagonezma hakkında ilk bildirilen müşahede olup terapötik imkânları da sağlayabileceğini akla getirmektedir. Bununla beraber antibiyotik tedavisindeki ilk ciddi teşebbüs 1899 da **Emmerich** ve **Loew** tarafından yapılmıştır. Bunlar Pyocyanase anizimini aşağı hayvanlarda husule getirilen tecrübevi anthrax enfeksiyonunun tedavisinde başarı ile kullanmışlar ve bunun difteri ve diğer enfeksiyonların da lokal tedavilerinde kullanılmasını tavsiye etmişlerdir.

Bununla beraber küflerden husule gelen antibakterisit maddeler mevzuu bahis olunca **Waksman** (31) muayyen yeşil penicillium'ların bakteriyostatik vasıflarının ilk defa 1897 de **Duchesne** tarafından neşredilmiş olduğunu bildirmektedir. Bundan sonra 1913 de **Vaudremer** (29) aspergillus fumigatus'un tüberküloz mikrobunu attenüe etmek kabiliyetine malik olduğunu bildirmiştir. Yine bundan sonra 1929 senesinde **Fleming** (13—14) bir kanlı agar plâğındaki stafilokokları ârizi olarak bulaştıran bir penicillium'un stafilokokların üremelerini durdurduğunu ve bu küfün kolonisinin etrafında oldukça geniş bir bölgenin stafilokokların muhtelif derecelerde erimesi neticesi şeffaf bir hal aldığını görmüştür.

1938 yılında **Florey** ile **Chain** penicillin üzerinde çalışmalara devam ettiler. 1940 da **Florey** ve arkadaşları **Fleming**'in müşahedelerini tasvip ettiler. İlk olarak saf olmayan bir şekilde izole edilen penicillin'in invitro stafilokok, streptokok, difteri mikropları ile birçok gazlı gangren etkenlerine karşı yüksek aktivitesini gösterdiler

(8). Bir sene sonra **Abraham, Chair** ve çalışma arkadaşları (1) penicillin'in istihsalı için yeni ve daha mükemmel bir metod tarif ettiler.

Birleşik Amerikada penicillin hakkındaki ilk rapor 1940 da **Borstein** (5) tarafından yayınlanmıştır. Bu rapor, **Fleming** tarafından verilen penicillium notadum suşunun kültüründen elde edilen penicillin'in antibakterisit aktivitesi hakkındadır. Bununla beraber penicillin'in kemoterapötik tesiri hakkındaki ilk rapor **Dawson** ve çalışma arkadaşları tarafından (9) New Haven da 1942 Mart ayında ham penicillin ile tedavi edilen ilerlemiş bir hemolitik streptokok septisemisi vakasının süratle şifa bulması münasebetile yayınlanmıştır.

Antibiyotiklerin tesiri iki şekilde gözükür (30). 1. bakterisit tesir. 2). bakteriyostatik tesir. Birinci halde antibiyotikler mikropların yaşama fonksiyonlarını tamamen tahrip ederek bunların ölümünü intaç ederler. İkinci halde mikrop hücrelerinin muayyen fonksiyonlarından bir veya birkaç tanesi antibiyotik tarafından tahrip edilerek mikropların yaşama fonksiyonlarında bir zayıflama husule gelir ve mikropların mukavemetleri azalır. Antibiyotiklerin bakterisit tesiri kimyevi dezenfektan maddelerin tesirile mukayese edilebilir. Buna mukabil bakteriyostatik tesir sulfonamidlerde görüldüğü gibi hemo-terapi'ye tekabül eder.

Bilindiği gibi, antibiyotik olarak mikroplar üzerine tesir eden bu maddelerin yüksek bitki veya hayvani organizmalara karşı olan münasebeti büyük bir önem taşımaktadır. Bu karşılıklı münasebet ve tesir bir antibiyotığın terapötik kıymetini ölçme bakımından mühimdir. Normal veya sentetik olarak hazırlanan birçok kimyevi maddeler vardırki, mikroplara karşı çok fazla müessir oldukları halde terapötik kıymetleri yoktur. Çünkü bunlar yüksek organizmalara da aynı zamanda tesir ederek bunları ölüme sürüklerler. Böyle maddeler, antibiyotiklere dahil olmayıp bilâkis zehir ismini alırlar.

İdeal bir antibiyotikten beklenen, bunun yalnız patogen mikropların hücre fonksiyonlarını tahrip etmesi fakat yüksek organizmaların hücre fonksiyonlarına hiç bir şekilde tesir etmemesidir. Bu güne kadar bilinen antibiyotiklerden yalnız bir tanesi bütün bu özellikleri ihtiva eder. Bu da penicillin'dir. Yalnız bunun da geniş bir tesir sahası olması ve fazla dayanmaması gibi bazı kusurları varsa da, tesir tarzında hiç bir fena netice görülmemesi bunun hakikaten ideal bir antibiyotik olarak kıymetlendirilmesini icabettirmektedir. Bilindiği gibi penicillin'e karşı duyarlı olan mikroplar buna alışabilirler ve böylece yeni husule gelen suşlar penicillin'in antibiyotik tesirine karşı mukavim olurlar.

Genel olarak yüksek organizmalarda organizmaya yabancı olarak giren bir madde çok çabuk olarak organizmadan dışarı atılır.

Bu suretle bu yabancı maddenin bir reaksiyon meydana getirmesine zaman kâfi gelmez. Patogen mikroplar ekseriya organizmanın muayyen dokularında veyahut bizzat kanda bulunurlar. İşte antibiyotik maddelerin giremeyeceği yerlerde patogen mikropların bulunması veyahut antibiyotik maddelerin hemen organizmadan atılması dolayısıyla bazı patogen mikroplara karşı antibiyotikler ya hiç tesir etmezler veya çok az müessirdirler. İdeal bir antibiyotik bu bakımdan yüksek organizmaların her kısmına gidebilmeli, organizmadan çabuk itrah edilmemeli ve organizmadaki reaksiyonun seyrini hiç bir şekilde bozmamalıdır.

Antibiyotiklerin keşfindenberi bunların tesir mekanizması üzerinde bir çok çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar bir antibiyotığın tesir kabiliyetini tanıttığı ve ondan istifadeyi sağladığı için çok önemlidir.

Edwards S. J. ve arkadaşları (12) sığırlarda intramüsküler yol ile streptomycin ve penicillin verildiği zaman, penicillin'in 6 saat sonra kandaki miktarının düştüğünü, streptomycin'in ise 12 saat müddetle kanda konsantrasyonunun devam ettiğini ve 24 saat kadar da düşük seviyede kanda bulunduğunu tesbit etmişlerdir. **Ford C. M.** ise (15) streptococcus agalactia suşlarının 25.000 ünite penicillin ile muamelesinden önce ve sonra olmak üzere bu suşların penicillin'e karşı olan duyarlılığını denemiş ve tedavi süreleri zarfında penicillin'e karşı resistans suşların meydana gelmediğini görmüştür. Yine **Gezon Horace** (19) ve arkadaşı izole ettikleri bir streptococ'un denemeleri sonununda penicillin'e karşı duyarlılığında hiç önemli bir azalma meydana gelmediğini görmüşlerdir. **Esplin Don W.** ve arkadaşı (11) çeşitli antibiyotiklerle fareler üzerinde yaptıkları denemelerde streptomycin ve penicillin kombinasyonunun karaciğer ağırlığının azalmasına sebep olduğunu meydana çıkarmışlardır.

Otto Frahr ve arkadaşları (21) mikropların antibiyotiklere karşı gösterdikleri duyarlılık derecelerini tayin etmek için wasserblau'lı test metodunu tavsiye etmekte ve bu metodla 20 saat içersinde mikropların duyarlılık dereceleri hakkında bir netice alındığını bildirmektedirler. **Purcell Elmer** ve arkadaşları (23) mütaaddit konsantrasyonlarda penicillin ve eritromycin'i ihtiva eden kanlı agar vasatında yapılan 7 stafilococcus aureus suşunun 20 ci pasajında bu antibiyotiklere karşı mukavemetin geç olarak husule geldiğini bildirmektedir.

Bilindiği gibi penicillin besleme işlerinde de son zamanlarda kullanılmaya başlanmış ve çeşitli bilginler tarafından iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir. **Raymond G.** ve arkadaşları (26) yaptıkları basit ve ucuz bir aletle besin maddelerine besleme gayeleri için ilâve edilen penicillin'in miktarını gayet kolay olarak tayin ettiklerini bildirmektedirler. **Rittenberg C. Sydney** ve arkadaşları (25) laktozlu et suyuna çeşitli antibiyotik maddeler ilâve ederek su analizlerinde

kullanmışlar ve bu antibiyotikli vasatların bu iş için çok pratik bir sonuç verdiğini görmüşlerdir.

Walter Goeters (33) taze olarak izole edilerek senelerce agar vasatında pasajı yapılan yahut dondurulmuş kültür halinde konserve edilmiş tip I ve II menengococ suşlarının katı vasatlarda yavaş yavaş yükselen penicillin konsantrasyonu ile penicillin'e karşı mukavemetleri üzerindeki kabiliyetlerini denemiştir. Mukavemet ister invitro ister invivo husule gelsin bu menengococ'ların virulansı aynı kalmış fakat morfolojik bakımından mikroskopik ve makroskopik bazı değişiklikler husule gelmiştir. Bu değişikliklerin de, Riesen cocların kesif boyanarak görülmesi, geç üreme ve kolonilerin yaşama müddetlerinin azalması olduğunu görmüştür.

Görülyorki, bidayette duyarlı olan mikropların antibiyotiklerle temas sonunda mukavemet kazanmaları antibiyotiklerin tatbikatını müşkülleştiren en önemli bir fenomen haline gelmiştir. Bazı antibiyotiklere karşı resistans mikropların meydana çıkışının sebebini, değişik olan şartlar altında ana mikrop suşundan mukavim varyantların meydana gelmesi ile izah edilmeye çalışılmıştır. Bu teoriyi destekleyen bir çok çalışmalar **Demerec** (10) **Alexander**, **Leidy** (2) ve diğerleri tarafından yapılmıştır. Mikropların bünyesinde meydana getirilen bu değişikliğin dış tenbihlerden ileri geldiği de tahmin olunmuştur. **Hotckiss** tarafından (20) mukavemetin dış tesirler altında mikrobun bünyesinde meydana gelen irsi bir değişikliğin sonu olabileceği de ileri sürülmektedir. Duyarlı tipin resistans tip haline gelmesinde müessir olan değişikliklerin özelliği **Blair** tarafından (7) açıklanmış ve bu araştırmacı antibiyotik muvacehesinde stafilokokların seri pasajların sonunda mukavim tiplerin meydana geldiğini ve fakat bu stafilokok'ların bakteryofaj'lara karşı olan duyarlıklarında bir değişiklik meydana gelmediğini bildirmiştir.

Yapılan araştırmalar, Anthrax basilinin vejetativ şeklinin penicillin'e karşı duyarlı olduğunu göstermektedir. **Heilman** ve **Herrel** invivo olarak yaptıkları denemelerde bu duyarlılığı belirtmişlerdir. Klinik araştırmalar hakkında **Murphy** ve penicillinin ile tedavinin iyi sonuçları hakkında da çeşitli bilginler tarafından malumat verilmektedir. Buna karşılık **Altan** (4) her ne kadar anthrax basili penicillin'e duyarlı mikroorganizmalardan olup, tecrübe hayvanlarında tecrübe anthrax'ı önleme kudretine malik ise de büyük hayvanlarda anthrax'a karşı penicillin kullanmanın pratik bir kıymeti olmadığını bildirmektedir. Bunun da sebebi, anthrax'ın kesin olarak teşhisi ancak ölüme doğru veya ölümden sonra mümkün olabilmesidir. Bu devrede ise Altan'ın da bir vakada gördüğü gibi, penicillin de serum da tesirsiz kalmaktadır.

Schabel ve arkadaşları (27) rate ve fareleri anthrax basili ile suni olarak enfekte ettikten 1 saat sonra penicillin ile tedavi etmişler ve hayvanların % 90 nünün yaşamaya devam ettiğini görmüşlerdir. Bu çalışmalarda, enfeksiyonla penicillin tedavisi arasındaki zamanın çoğalmasile ölüm nisbetinin de çoğaldığı ve enfeksiyondan 48 saat sonra hayvanların ancak % 5—10 nunun kurtarılabildiğini görmüşlerdir. Enfekte edilen maymunların hepsi penicillin ile tedaviden sonra yaşamaya devam etmişlerdir. **Allen** (3), **Sugg** 28, **Weinstein** (32) ne göre, bir sürüde anthrax çıktığında hastalık ilerledikten sonra sığır başına 1 milyon ünite yağlı penicillin şırınga edilecek olursa 24—36 saat içinde iyileşme görülmektedir. Diğer bir vaka da **Beeson** (6) penicillin'den başka günde 6 gr. sulfonamid veya 2 gr. streptomycin vermiş, anthrax'a karşı iyi tesir etmesinden ve ucuz olmasından dolayı penicillin'in tercih edilebileceğini bildirmiştir. Yine **Giraud** ve **Sbecklin** (17) penicillin ile sulfonamidi kombine ederek kullanmışlar, başlangıç doz olarak 100 bin—1 milyon ünite sonradan her üç saatte 50.000 ünite penicillin vermişlerdir. Kombine olarak verdikleri sulfonomidden birinci gün 60 gr., ikinci ve üçüncü gün 50 gr. vermişlerdir. **Core** ve arkadaşları (18) Fransada yaptıkları bir deneme sonucunda sulu penicillin'i üç saatlik fasılalarla vermekle depo penicillin'e nazaran daha iyi bir netice aldıklarını bildirmektedirler.

Yine bunlardan başka **Riggs** ve **Tew** (24) tedavi edilen hayvanları guruplara ayırmışlardır. Bir guruba yalnız penicillin ve bir guruba da serumla beraber 100 bin ünitelik penicillin enjeksiyonunu 10—12 saatte bir 2—3 defa yapmışlardır. Bu denemeleri sonucunda kombine metoduyla tedavi edilen guruptaki hayvanlarla, yalnız penicillin verilen guruptaki hayvanlar arasındaki mortalitenin aynı olduğunu görmüşler ve serum penicillin kombinasyonunun lüzumsuz olduğu sonucuna varmışlardır.

Metod ve materyal

Anthrax basilinin vejetatif şeklinin penicillin ve penicillin - sulfonamid kombinasyonuna karşı duyarlılığı üzerinde çalışmalar mevcut olmasına rağmen, memleketimizde bilhassa penicillin - sulfonamid ve sulphamezathine kombinasyonunun invitro ve invivo anthrax basili üzerine tesiri hakkında bir çalışma elimize geçmediğinden ve yurdumuzun belli başlı salgınlarından biri olan anthrax'la mücadelede faydası olabileceği düşüncesi ile bu çalışmayı bazı özellikleri ile beraber yapmayı uygun bulduk.

Bu çalışmamızda ilk önce invitro olarak anthrax basilinin yalnız penicillin'e ve bir de penicillin - sulphamezathine kombinasyonu-

na karşı olan duyarlılığını ayrı ayrı meydana çıkarmak için sulandırma ve test metodlarından faydalandık. Elde ettiğimiz sonuçlardan sonra bu sefer invivo olarak kobaylarda, tavşan ve farelerde ve koyunda suni olarak mikrop şırınga ettikten sonra çeşitli zamanlarda yine yalnız penicillin ve bir de penicillin - sulphamezathine kombinasyonu ile tedavisi üzerinde araştırmalar sonucunda bir muntıkada salgın çıktığında hangi zamanlarda ve hangi şekilde müdahale ederek hastaları bu maddelerle kurtarmak imkanı olabileceğini meydana çıkarmaya çalıştık.

Sonuçlar

İnvitro denemeler: Antibiyotik bir maddenin tesirinin muayenesi için bir çok metodlar tavsiye edilmişse de, biz bunlardan en emin sonuç veren yalnız sulandırma ve test metodlarından faydalandık. Denemelerimizde ve bilhassa hayvanlara yapılan şırıngalarda Etlik bakteriyoloji enstitüsünden tedarik ettiğimiz Pasteure II suşunu kullandık. Kobaylarda yaptığımız denemelerde bu suşun 0,1 cc. nin D. L. M. enaz öldürücü doz olduğunu gördük.

1) Sulandırma metodu: Burada seri halinde tüpler alınarak içersine anthrax'ın 24 saatlik taze buyyon kültüründen 0,1 cc. kondu. İçerilerine 0,1 cc. kültür konan tüplerden bir serisine yalnız penicillin olmak üzere, 10.000, 100.000, 400.000, 500.000, 1 milyon ve 2 milyon ünitelik kristal penicillinden 0,5 cc. kondu. İçersinde 0,2 cc. kültür bulunan ikinci bir seriye yine penicillin'in aynı ünitelere ile birlikte bu sefer sulphamezathinin $\frac{1}{16}$ lık solusyonu ile müsavi miktarda karıştırarak koyduk. Kombine olarak kullandığımız ikinci seride görüldüğü gibi mikrop miktarını da iki misline çıkarmıştık. Her iki serinin üzerine yarımşar cc. buyyon ilâve ederek her iki-seriyi de etüve koyduk ve çeşitli saatler sonunda üreme olup olmadığını kontrol ettik. 24 saat sonunda üreme olan tüplerden başka hiç bir tüpte artık üreme olmadığını gördük. Hangi nispette üreme olup olmadığını okumak için kendisinde hiç üreme olmamış tüple kendisinde gözle üreme farkedilebilen tüpleri ele aldık. Bu denemede yalnız penicillin konulan seride 10.000, 100.000 ünitelik penicillin'li tüpte üreme olduğunu, 400.000 ünitelik tüpte ancak farkedilebilen bir üreme olduğunu, 500.000 üniteden sonra üremenin tamamen durduğunu gördük. Penicillin ve sulphamezathine kombinasyonu ilâve edilen seride ise hiç bir tüpte üreme görülmedi.

2) Test metodu: Bu metodu yapmak için iki seri petri kutusu alındı. Petri kutuları içine konulduğu zaman petri kutusunun kapağının kapanmasına mani olmayacak şekilde petri kutuları ile aynı

boyda olmak üzere 5 milimetre kutruna cam çubuklar kesilip petri kutuları ile beraber kuru sterilizatörde sterilize edildi. Steril petri kutuları içerisine 10 cc. steril erimiş agar konup iyice yayılması sağlandı ve kurumaya terk edildi. Bu şekilde hazırlanan petri kutuları bir gece buz dolabında bırakıldı. Ertesi gün anthrax'ın 24 saatlik buyyon kültürü 1/50 nispetinde 48° derecedeki agarla sulandırıldı ve ince bir tabaka teşkil edilecek şekilde agar plakları üzerine döküldü. Agar soğuduktan sonra her petri kutusuna 4 adet olmak üzere bu cam borulardan yerleştirildi. Bu cam borular içerisine sulandırma metodunda olduğu gibi, birinci petri kutusuna 10.000, ikincisine 100.000, üçüncüsüne 400.000, dördüncüsüne 500.000, beşincisine bir milyon, altıncısına iki milyon ünitelik yalnız kristal penicillin kondu. İkinci seri petri kutularına yine sulandırma metodunda olduğu gibi, 1/25 nispetinde buyyon kültürü 48° lik agarla sulandırılıp ince bir tabaka halinde agar plakları üzerine döküldü ve yine her bir petri kutusuna 4 adet cam boru yerleştirilip penicillin'in aynı üniteleri ile birlikte sulphamezathine'in % 16 lık solusyonu ile müsavi miktarda karıştırarak koyduk. Bundan sonra her iki seri petri kutularının kapaklarını sıra ile kapatarak 37° lik etüvde 12—24 saat bıraktık. Cam borular içerisine konan penicillin-sulphamezathine karışık mahlulü vasata karışarak difüzyon bölgesinde anthrax basillinin üremesine mani olmaktadır. Her iki seri petri kutularında üreme olmayan bölgenin büyüklüğüne göre tesir hakkında bir fikir edindik. Yalnız penicillin konulan seride 400.000 ünitelik penicillin'e kadar olan seride üremeyi önleyen bir mıtıkla göremedik. 400.000 ünite 2 milimetre kutruna cam borular etrafında bir üreme olmadığını ve bu bölgenin pedicillin ünitesi yükseldikçe fazlalaştığını, 2 milyon ünite penicillin konan petri kutusunda bu üreme olmayan bölgenin 10 milimetre kutruna olduğunu gördük. Yine penicillin ve sulphamezathine kombinasyonu ilâve edilen seride ise yalnız birinci 10 000 ünite penicillin bulunan petri kutusunda üreme olmayan bir bölge görülmedi. Diğer serilerdeki üreme olmayan bölgeler aşağıdaki cedvellerde görülmektedir.

(1)

Penicillin ünitesi	10.000	100.000	400.000	500.000	1 mil.	2 mil.
Mikrop üremesi	+++	+++	+	—	—	—

Sulandırma metodunda yalnız penicillin konulan seride üniteye göre mikrop üremesi

(2)

Penicillin - Sulphamezathine kombinasyonu	10.000	100.000	400.000	500.000	1 mil.	2 mil.
Mikrop üretmesi	—	—	—	—	—	—

Penicillin - Sulphamezathine kombinasyonunda mikrop üretmesi

(3)

Penicillin ünitesi	10 000	100.000	400 000	500.000	1 mil.	2. mil.
Üreme olmayan bölge	—	—	2 mm.	4 mm.	7 mm.	10 mm.

Test metodu ile muayene yalnız penicillin'li seride üreme olmayan bölgenin üniteye göre değişmesi

(4)

Penicillin - Sulphamezathine kombinasyonu	10 000	100.000	400.000	500.000	1 mil.	2 mil.
Üreme olmayan bölge	—	4 mm.	7 mm.	8. mm.	14 mm.	25 mm.

Test metodunda Penicillin - Sulphamezathine kombinasyonu ile üreme olmayan bölgenin fazlalaşması.

Sulandırma ve test metodu ile yaptığımız bu invitro denemeler sonunda, penicillin - sulphamezathine kombinasyonunun anthrax basili üzerine yalnız penicillin'e nazaran daha iyi tesir ettiği sonucu na vardık. Bundan başka, çeşitli sulandırmalarda penicillin ve penicillin - sulphamezathine karışığı ile anthrax basilinin kültür vasatlarında yapılan onbeş pasajında, basilin vejetativ şeklinin ne penicillin ve ne de penicillin - sulphamezathine karışığına karşı duyarlılığında bir değişme göremedik. Önce yaptığımız denemelerdeki penicillin ve penicillin - sulphamezathine karışığının mikrobun üretmesini inhibe edici nispetlerinde mikrop yine üremekte idi. Bu da bize, anthrax basilinin uzun müddet penicillin ve penicillin - sulphamezathine ile muamele edilmesine rağmen bunlara karşı olan duyarlılığından hiç bir şey kaybetmediğini gösterdi.

İnvivo denemeler: tecrübe hayvanlarında yaptığımız bu denemeler şu şekilde yapıldı.

1) **Tavşanlarda yapılan denemeler:** A) Dört tavşandan teşekkül eden üç seriye aynı anthrax susundan 0,1 cc deri içine şırınga edildi. Birinci seriye şırıngadan yarım saat, ikinci seriye şırıngadan 6 saat, üçüncü seriye şırıngadan 12 saat sonra 1 milyon ünite Procaine'li penicillin'den 24 saatte bir şırınga edilmeye başlandı. Şırıngadan yarım saat ve 6 saat sonra penicillin şırınga edilenler yaşa-

maya devam ettiler. Fakat 12 saat sonra penicillin şırınga edilen tavşanların hepsi 36 saatte anthrax'dan öldü. Yaşayan hayvanlara 2 inci günden itibaren penicillin şırıngası artık yapılmadı.

B) Yine dört tavşandan teşekkül eden 3 seri tavşana aynı suşdan 0.1 cc deri içine şırınga edildikten sonra birinci seriye şırıngadan 6 saat, ikinci seriye 12 saat, üçüncü seriye 24 saat sonra 1 milyon ünitelik procaine'li penicillin ve sulphamezathine'in % 16 lık solüsyonundan 1 cc. bundan önceki serideki gibi deri altı yolu ile 24 saatte bir şırınga edilmeye başlandı. Dördüncü bir seri tavşana da mikrop şırıngasından 30 saat sonra intravenöz yolla aynı ünite kristal penicillin sulphamezathine solüsyonu 12 saatte bir, iki defa aynı miktar verildi. Bu denemelerimizde son serideki tavşanlarda dahil olmak üzere hepsi yaşamaya devam ettiler.

2) Kobaylarda yapılan denemeler: A) Yine 4 kobaydan teşekkül eden üç seriye aynı suşdan 0,1 cc. deri içine şırınga edildi. Birinci seriye şırıngadan yarım saat, ikinci seriye şırıngadan 6 saat, üçüncü seriye şırıngadan 13 saat sonra yine 1 milyon ünitelik procaine'li penicillinden 24 saatte bir şırınga edilmeye başlandı. Tavşanlarda olduğu gibi şırıngadan yarım saat ve 6 saat sonra penicillin şırınga edilenler yaşamaya devam ettiler. Şırıngadan 12 saat sonra penicillin şırınga edilenlerin hepsi anthrax enfeksiyonundan 36 saatte öldüler. Yaşayan hayvanlara 2 inci günden itibaren penicillin şırıngası yapılmadı.

B) Yine 4 kobaydan teşekkül eden üç seri kobaya aynı suşdan 0,1 cc. deri içine şırınga edildikten sonra birinci seriye şırıngadan 6 saat, ikinci seriye 12 saat, üçüncü seriye 24 saat sonra 1 milyon ünitelik procaine'li penicillin ve % 16 lık sulphamezathine solüsyonundan 1 cc. 24 saatte bir şırınga edilmeye başlandı. Bu deneme sonucunda kobayların hiç biri anthrax enfeksiyonundan ölmedi.

3) Fındık faresi ve rate'lerde yapılan denemeler: Bu deneme hayvanlarında yaptığımız invivo denemelerde de aynı tavşan ve kobaylarda elde ettiğimiz sonuçları gördük.

4) Koyunda yaptığımız deneme: Bir baş koyuna yine aynı anthrax suşundan 0,1 cc. deri içine şırınga edildi. Aradan 36 saat geçtikten sonra hayvanın ölmediği ve fakat fiyevrisinin normalden yüksek olduğu görüldü. Bu hayvana intravenöz yolla 1 milyon ünitelik kristal penicillin'den ve % 16 lık sulphamezathine solüsyonundan 5 cc 12 saatte bir, iki gün şırınga ettik. Kendisinde enfeksiyon ilerlemiş olan bu koyun da ölmeyerek kurtuldu. Denemeye alınan bu koyun enstitümüzde doğmuş olup bu güne kadar kendisine anthrax aşısı yapılmamıştı.

(5)

Mikrop şiringasından sonra muayyen zamanlarda yapılan penicillin şiringası sonucu

Yarım saat sonra ∅ ölmedi	6 saat sonra ∅ ölmedi	12 saat sonra + öldü
------------------------------	--------------------------	-------------------------

Tavşan, kobay, fındık faresi ve rate'lerde muayyen zamanlarda yalnız penicillin ile yapılan müdahale sonuçları.

(6)

Mikrop şiringasından sonra muayyen zamanlarda yapılan penicillin - sulphamezathine şiringası sonucu.

6 saat sonra ∅ ölmedi	12 saat sonra ∅ ölmedi	24 saat sonra ∅ ölmedi	tavşanlarda 30 saat sonra intravenöz yolla şiringa ∅ ölmedi
--------------------------	---------------------------	---------------------------	--

Tavşan, kobay, fındık faresi ve rate'lerde penicillin - sulphamezathine kombinasyonunun muayyen zamanlarda şiringası sonuçları.

Çalışmalarımız sırasında, bütün tecrübe hayvanlarında penicillin-sulphamezathine kombinasyonu ile yaptığımız invivo denemeler sonucunda yaşamaya devam eden bütün hayvanların genel durumlarında sulphamezathineden ileri gelen her hangi bir bozukluğa rastlamadık.

Discussion

Konumuzla ilgili literatürler incelendiğinde, anthrax basilinin vejetativ şeklinin penicillin'e karşı duyarlı olduğu ve penicillin ile klinikte tedavinin iyi sonuçları hakkında fikir edinilmekte ise de (16) bazı bilginler anthrax'ın kesin olarak teşhisi için ancak ölüme doğru veya ölümden sonra mümkün olabileceğinden büyük hayvanlarda anthrax'a karşı penicillin kullanmanın pratik bir kıymeti olmadığını bildirmektedirler (4). Halbuki bizim çalışma konumuzdaki gayemiz, klinikteki bir iki hayvanı anthrax'dan kurtarmak değil, salgın çıkan bir sürüde hastalıktan ve bilhassa sirayetden şüpheli hayvanların kurtarılmasıdır. Bu bakımdan bir sürüde anthrax tesbit edildikten sonra sağlam hayvanlara aşı yapılmakla beraber sirayetden ve hastalıktan şüpheli hayvanlara penicillin ve sulphamezathine kombinasyonu ile aradan uzun bir zaman geçmesine rağmen bütün hayvanları enfeksiyondan kurtarmak kabil olacağı kanaatindeyiz ve

denemelerimiz sonucunda gördüğümüz gibi, kombine metotla ve bilhassa intravenöz yolu tercih etmekle bazı literatürlerin bildirdiği gibi (27), mikrop şırıngasından sonra geçen zamanın çoğalmasile ölüm nisbeti çoğalmaktadır. Bazı bilginler, penicillin ile beraber sulfonamidi peros kombine olarak vermekle iyi sonuç aldıkları bildirmektedirler (6, 17). Halbuki biz enfeksiyonu önleme bakımından penicillin ile beraber sulphamezathine'in % 16 lık solusyonu intravenöz vermekle daha kısa zamanda netice aldık ve aradan zamanın çok geçmesine rağmen intravenöz yolla müdahale ile enfeksiyonun ve ölümün önlenebileceğini gördük.

Anthrax serumunun istihsalı için sarfedilen para ve emeğe karşılık bu gün için artık çok ucuz bir hale gelen penicillin ve sulphamezathine ile anthrax savaşında netice almak bakımından bu ufak çaptaki çalışmalarımızın yarım geniş tabikat sahasına intikalinde vereceği sonuçlar merakla beklenmektedir.

Özet

1) İnvitro denemeler sonucunda anlaşıldığı gibi, anthrax basili-nin vejetatif şekli üzerinde penicillin - sulphamezathine kombinasyonunu yalnız penicillin'e nazaran daha iyi tesir etmektedir.

2) Çeşitli sulandırmalarda penicillin ve penicillin - sulphamezathine karışığı ile anthrax basilinin kültür vasatlarında yapılan onbeş pasajında, basilin vejetatif şeklinin ne penicillin ve nede penicillin-sulphamezathine karışığına karşı duyarlılığından hiçbir şey kaybetmediği görülmüştür.

3) Tavşan, kobay, fındık faresi ve rate'lerde yapılan invivo denemeler sonucunda, mikrop şırıngasından yarım saat ve 6 saat sonra 24 saatte bir 1 milyon ünite procaine'li penicillin şırınga edilenler yaşamaya devam etmişlerdir. Mikrop şırıngasından 12 saat sonra aynı müddetle yine aynı ünite penicillin şırınga edilenlerin hepsi 36 saatte anthrax enfeksiyonundan ölmüşlerdir.

4) Yine tavşan, kobay, fındık faresi ve rate'lerde mikrop şırıngasından 6 saat, 12 saat, 24 saat sonra 1 milyon ünitelik procaine'li penicillin ve sulphamezathine'nin % 16 lık solusyonundan 1 cc. 24 saatte bir şırınga etmekle bütün hayvanlar enfeksiyondan kurtularak yaşamaya devam etmişlerdir.

b) Mikrop şırıngasından 30 saat sonra intravenös yolla aynı ünite kristal penicillin - sulphamezathine solusyonu 12 saate bir iki defa aynı miktar verilen tavşanların hiç birisi anthrax enfeksiyonundan ölmemiştir.

6) Bir baş koyuna mikrop şırıngasından 36 saat sonra hayvan fiyevrili iken intravenöz yolla 1 milyon ünitelik kristal penicillinden

ve % 16 lik sulphamezathine solusyonundan 5 cc. 12 saatte bir, iki gün müddetle şırınga edilmiş ve hayvan ölümden kurtarılmıştır.

7) Sulphamezathine verilen bütün tecrübe hayvanlarının genel durumlarında hiç bir bozukluk görülmemiştir.

8) Anthrax serumunun istihsalı için sarfedilen para ve emeğe karşılık bugün çok ucuz olarak elde edilebilen penicillin ve sulphamezathine'nin anthrax mücadelesinde bulaşmadan ve hastalıktan şüpheli hayvanlara tatbiki ile iyi sonuçlar alınabileceği inancına varılmıştır.

Summary

1) Combination of penicillin and sulphamezathine has been found to be more effective than penicillin alone on the vegetative form of the bacille of anthrax in vitro.

2) No loss in sensitivity of the vegetative form of the bacille of anthrax to the penicillin as well as to the penicillin-sulphamezathin mixture has been observed in fifteen different passages prepared with culture mediums of the bacille of anthrax and differently diluted penicillin and penicillin-sulphamezathine mixture.

3) Experiments in vivo with rabbits, guinae pigs, mice and rats have shown that the animals injected with anthrax germs 6 hours ago could be kept alive when injected 1 million unite of penicillin with procaine every 24 hours. All of those, on the other hand, which received the same treatment but after 12 hours after the artificial infection died of anthrax in 36 hours.

4) Rabbits, guinae pigs, mice and rats infected artificially with anthrax germs 6,12, and 24 hours ago could be saved by injecting 1 million unite of penicillin with procaine plus 1 cc. of 16 % solution of sulphamezathine repeated every 24 hours.

5) Non of the rabbits infected artificially 30 hours ago died when the same amount of cristal penicillin and sulphamezathine solution was injected intravenously two time with an interval of 12 hours.

6) An adult ewe infected artificially 36 hours ago and thus being in high fever could be saved by injecting intravenously 1 million units of cristal penicillin plus 5 cc. of 16 % solution of sulphamezathine two days with an interval of 12 hours.

7) No disturbances in the general outlook of the experimental animals treated with sulphamezathine have been observed.

8) The author came to a belief that penicillin and sulphamezathine which are now produced cheaply can successfull used in controlling anthrax in suspected animals in place of anthrax serum which is expensive and laborious to produce.

Bibliographie

- 1—**Abraham, E. P. et al.** : Lancet, 2: (1941). 177. Abst. Kolmer, John A. (çeviren: Gıyas Korkut) (1948): Penicillin tedavisi ayrıca streptomycin, tyrothricin ve diğer antibiyotik tedavileri. Bursa: Yeni basımevi, (1948) 481s. (Penicillin therapy, including streptomycin, tyrothricin and other Antibiotics therapy. 2nd. Edit. D. Appleton-Century company, N. Y. 1947 den tercüme edilmiştir.
- 2—**Alexander, H. E., and Leidy, G.** : Mode of action of streptomycin on type b H. influenzae, 1. origin of resistant organisms. J. Exptl. Med., 85, 329—338. (1947). Abst: in the Bact. Rev. 17. 1. Williams Wilkins Company. Baltimore. P. 17—49. (1953),
- 3—**Allen, M. L.** : Penicillin therapie bei Milzbrand. J. A. V. M. A. 487 (1948) Ref: M. f. V. 6,3: 58 (1. 2. 51) Abst: Penicillin und andere Antibiotica in der Tiermedizin. Terra-Verlag Konstanz. S. 71 (1952).
- 4—**Altan, Yaşar**: Penicillin'in Veteriner hekimliğinde çeşitli hastalıklarda tıbbikine ait araştırmalar. Vet. Fak. yayını. No. 30. (1952).
- 5—**Bornstein, S.** : Jour. Bact., 39: 383. (1940). Abst: Kolmer, John. çeviren: Gıyas Korkut. (1948): Pen. ted. ayrıca strep. tyr. ve diğer antibiyotik ted.
- 6—**Beeson, W. A. Beeson, C. R.** : Behandlung des hautmilzbrandes mit antibiotischen Stoffen. Arch. of Intern. Med, 82, 529—533. Abst: Penicillin und andere Antibiotica in der Tiermed. Terra-Verlag Konstanz. S. 71, (1952).
- 7—**Blair, J.** : Bacteriophage typing of staphylococci. Presented before the New York city Branch of the society of American Bacteriologists. (April, 1952) Abst: Bact. Rev. 17. 1. Will. Wilk. Comp. Balt. P: 17—49, (1953).
- 8—**Chain, E., Florey, H. W., Gardner, A. D., Heatley, N. G., Jennings, M. A., Orr-Ewing, J., and Sanders, A. G.**, Lancet, 2: 226 (1940): Abst: Kolmer John. çev. G.K.
- 9—**Dawson, M. H., et al.** : Jour. Clin. Invest., 20. 434, (1941). Abstr: Kolmer John çev. Gıyas Korkut.
- 10—**Demerec, M.** : Production of staphylococcus strains to various concentration of Penicillin. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. 31, 16—24 (1945). Abst: Bact. Rev. 17. 1. Will. Wilk. Comp. Balt. P. 17—49, (1953).
- 11—**Esplin Don W. and Marcus Stanley** : Effects of Antibiotics in Mice on Weight and Thorium Dioxide Uptake of Spleen and Liver, Proceed. of the Soc. for. Exp. Bio and Med. vol. 81. No. 1. P: 271—273, (1952).
- 12—**Edwards S. J. and Haskins D. Mary** : The Determination of antibiotics level in Blood and in Milk following parenteral and intramammary injection. J. comp. Path. vol. 63. No. 1. P. 53—67, (1953).
- 13—**Fleming, A.** : Brit Jour. Exper. Path, 10: 226, (1929). Abst: Colmer Hohn. Çeviren Gıyas Korkut,
- 14—**Fleming, A. and McLean, I. H.** : Brit. Jour. Exper. Path, 11: 127, (1930). Abst. Colmer John. çev. Gıyas Korkut.
- 15—**Ford, C. M., Wilson, J. B.** : Penicillin Resistance of agalactia Isolated before and after Penicillin therapy. Cornell. Vet. 42, 291, (1952).
- 16—**Grüniger, W.** : Penicillin. Medizinische verlag. Hans Huber. Bern. S. 120. (1946).
- 17—**Giraud, Specklin** : Epidemie und Epizootie durch Milzbrand, geheilt mit penicillin, Kombiniert mit sulfonamiden Bull. de la soc. de Science vét. de Lyon, 99—103, (1947).
- 18—**Gore, P., Collet, P. Peres, G., Joubert, L., Courabli, G.** : Milzbrand unter den Rindern dergegend von Lyon-Der Milzbrand in Frankreich Erfolgreiche Behandlung mit penicillin. Révue méd, Vét., (99), 241, (1948).

- 19 — **Gezon Horace M. and Collins George R.**: Constand Treatment technic for Inducing Antibiotic Resistance in Streptococci, Proceed of Soc. for Exp. Bio. and Med. vol. 81. No. P, 269—271, (1952).
- 20 — **Hotchkiss, R. D.**: Transfer of Penicillin resistance in pneumococci by the desoxyribonucleate derived from resistant cultures. Cold. Spring Harbor Symposia quant, Biol., 16, 457—461, (1951).
- 21 — **Otto Frahr, V., Vientinghoff - Sheel**: Gezielte antibakterielle Behandlung. Zeitsch. für Hyg. und Infektionskrankh. Band 136, Heft. 8. S. 289—292. (1953).
- 22 — **Kolmer, John. A.**: Penicillin tedavisi, S. 11. (1947). çev. Gıyas Korkut.
- 23 — **Purcell Elmer, M. Wright Samuel. S. and Finland Dakwell**: Antibiotic combinations and Resistance to Antibiotics: Penicillin - Erythromycin and streptomycin - Erythromycin combinations invitro. Proceed, of Soc. for Exp. Bio. and Med. vol. 82. No. 1. P. 124—131. (1953).
- 24 — **Riggs, Tew**: Behandlung des Milzbrandes bei Rindern mit Penicillin. J. A. V. M. A. juli 844 (1948).
- 25 — **Rittenberg Sydney C. and Silliker John H.**: Use of Antibiotics in the Presumptive medium for water Analis. American jour. of Publ Health and the nation. Heal. vol. 39. No. 12. P. 1552—1560 (1949).
- 26 — **Raymont G. Esposito and William L. Williams**: A method for the Assay of Penicillin in Animal Feeds. Proceed. of Soc. For Exp. Bio. and Med. vol. 81. No. 3. P. 660—665. (1952).
- 27 — **Schabel, F. M, Jr. Reames, H. R, Housewright. R. D.**: The use of sulfadiazine and Penicillin for treatment of experimental anthrax. Jour. Infect. Dis. 79. 141—147 (1948).
- 28 — **Sugg, R. S.**: Penicillin in der Behandlung des Milzbrandes. Jour. A. V. M. A. 118, 167, (1948). Ref: Die Veterinaermedizin 2. 263 (1948).
- 29 — **Vaudremer, A.**: Compt. Rend. Soc. d. Biol. 74. 278, 752, (1913) Abst: Kolmer John. çev. Gıyas Korkut.
- 30 — **Vogel Hans**: Die Antibiotica. Verlag Haus Carl, Nürnberg S. 393—396 (1951).
- 31 — **Waksman, S. A.**: Microbial antagonism and antibiotic Substances, Common Wealth Fund, New York, 124 (1945). Abst: Kolmer John, Çev. Gıyas Korkut.
- 32 — **Weinstein, L., Oliver, C. S.**: Behandlung von Milzbrand bei Menschen mit Aureomycin. Amer. Practitioner 2. 333, (1948). Ref: Vet. Bull. 19, 551. (1949).
- 33 — **Walter Goeters**: Penicillin resistenz bei meningokokken in vitro und invivo. Zeitsch. für Hyg. und. Infektionskrankh. Band. 136. Heft. 8. S. 293 — 310, (1953).