

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Kürsüsü
Çalışmalarından : Direktör Prof. Dr. M. Erkol.

**SİĞİR BOTULİSMUS'UNDA HEMATOLOJİK ARAŞTIRMA VE
SİĞİRDA DEHYDRATION VE ÇEVRE İSİSİNİN KAN ÜZERİNE
ETKİLERİ**

Yazan : Ahmet NOYAN, D.V.M., Ph. D.

Yirmi seneden fazla bir zamandan beri Trakyada sığırlar arasında sebebi bilinmeyen bir hastalık seyretmekte ve bilhassa yaz aylarında önemli hayvan kaybına sebep olmaktadır. Çeşitli zamanlarda çeşitli araştırmacılar hastalığı tetkik etmişler ve birbirine uymayan fikirleri ileri sürmüşlerdir.

Nihayet Ziraat Vekâletince Veteriner Hekimliğin muhtelif ilim şubelerine mensup beş kişilik bir komisyon teşkil edilerek memleket ekonomisine zarar veren bu hastalığın hakiki sebebinin bulunması sağlandı. Bu yazının yazarı, komisyona dahil olup hematolojik muayenelerin ve idrar analizlerinin yapılması ile görevli bulunuyordu.

Komisyonumuz iki buçuk ay müddetle köylerde dolaştı ve hastalığı bir taraftan yerinde, diğer taraftan hastalardan elde edilen marazî maddeler üzerinde laboratuvarında yaptığı araştırmalar sonunda hastalığın, *Cl. botulinum'un D* tipinden ileri gelme *botulismus* olduğunu tesbit etti. Hastalığın teşhisinden sonra Tekirdağ bölgesinde tahminen 40 000 hayvana, hayvan sahiplerinin arzusu üzerine, koruyucu aşı tatbik edildiği ve neticelerin fevkalâde iyi olduğu Tekirdağ Veteriner Müdürü S. Ürpeki tarafından bildirilmektedir.

Bu yazıda kaydedilen sonuçlar, köylerde hasta hayvanların yanında yapılmış hematolojik muayenelerin sonuçlarıdır.

LİTERATÜR

Henüz *Clostridium botulinum* keşfedilmeden sucuklarda meydana gelen zehirlenmelere, lâtince zehirlenme manasına gelen botula adı veriliyordu. Hastalık kesin olarak ilk defa insanlarda Verge'e (95) göre Kerner tarafından 1820'de tavsif edilmiştir. *Clostridium botulinum* ise 1895 de Van Ermenghem (95) tarafından keşfedilmiştir.

SIĞIR BOTULİSMUSU

Veteriner hekimlikte ilk defa Graham atlarda, Theiler sığırlarda, Seddon koyunlarda, *botulismus* müşahade ettiklerini bildirdiler (44).

Hastalığın klinik ârâzi, bakteriyolojisi ve yaptığı patolojik bozukluklar hakkında bol literatür mevcuttur. Fakat *botulismus*'ta kan muayeneleri hakkında ancak bir literatür bulabildik. Rossi ve Vigel'e (83) ait olan bu yazının da orijinalini elde edemediğimizden diğer yazarların bu hususta verdikleri malûmatı site ediyoruz (83, 95). Bu yazarlara göre *erythrocyte*'ler azalmakta ve *monocyt*'ler fevkalâde çoğalmaktadır. Ayrıca 1950'den 1958'e kadar sekiz senelik, veteriner indekslerini tetkik ettik. Hayvan *botulismus*'unda kan muayenesine ait literatüre rastlamadık. Bu sebeple elde ettiğimiz sonuçları yayınlamayı uygun bulduk.

KENDİ ARAŞTIRMALARIMIZ

Materyal ve Metot

Komisyonumuzun tetkikinden geçen 55 *botulismus*'lu hayvandan 20 tanesi bu çalışmanın materyalini teşkil etti. Bu 20 hayvandan üçü erkek, 17' si dişi idiler. Dişi 17 hayvandan 13'ü buzağılı süt veren inek, birisi gebe, ikisi henüz 2,5 yaşında, ve birisi kısır inek idiler (CETVEL: 1).

Araştırmamızda kullanılan metotlar, evvelki bir araştırmamızda kullanılanların aynı idiler. Burada tekrarına lüzum görmüyoruz (75).

SONUÇLAR

CETVEL 1, *erythrocyte* ve *hemoglobin* tablosunu, CETVEL 2, sedimentasyon hızı ve hücre volümleri tablosunu, ve CETVEL 3, *leucocyte* tablosunu göstermektedirler.

TARTIŞMA (DISCUSSION)

Araştırmamıza konu teşkil eden hayvanlardan % 85'inin dişi ve bunların da ya süt veren buzağılı inek, ya gebe, yahut da inkişaf çağında olan genç hayvanlar oluşu manidardır. Komisyonumuzun tetkik ettiği 55 *botulismus*'lu hayvanda da durum hemen, hemen aynı idi.

Ellibeş hayvandan % 81.81'i dişi ve bunlardan % 86.66'sı süt veren buzağılı inek, % 4.44'ü gebe, % 4.44'ü kısır inek, ve % 4.44'ü gelişim çağında genç dişiler idiler. O halde gebelik, gelişim çağı ve bilhassa laktasyon gibi fizyolojik durumlar bu hastalığın *epizootologie*'sinde kayda değer faktörlerdir.

NOYAN

(CETVEL 1). SİĞİR BOTULİSMUS'UNDA HEMATOLOJİK BULGULAR

Olay No.	Hastalığın seyri ve hayvanın cinsiyeti	Yaşı	Hastalanma ve muayene tarihleri arasında geçen zaman (gün)	Erythrocyte 10 ⁶ /mm ³ .	Hb. g./100 sm ³ .	Renk indeksi	O.K.Hb. Mikro-mikro g.	O.K.Hb.K. %
2	Kronik, E.	3	9	11.55	16.0	0.71	13.9	31.3
4	Kronik, D.	7	18	6.43	11.8	0.92	18.4	33.2
10	Kronik, E.	4	4	8.23	13.0	0.93	15.8	32.7
11	Akut, D.	8	3	6.90	12.8	0.98	18.6	34.9
12	Akut, D.	12	2	7.16	13.0	0.96	18.2	—
13	Kronik, D.	6	2	6.01	13.8	12.0	22.9	—
14	Akut, D.	10	2	11.65	17.6	0.78	15.0	37.0
15	S. Akut, D.	8	2	7.20	13.6	0.87	17.3	39.4
16	S. Akut, D.	6	4	6.20	12.4	1.04	20.0	—
17	S. Akut, D.	7	4	7.68	12.0	0.81	15.6	—
19	Akut, D.	6	1	6.15	13.0	1.10	12.1	36.6
23	Akut, D.	8	1	5.60	9.6	0.93	17.2	—
28	Kronik, D.	7	10	7.45	12.8	1.00	17.2	33.0
33	S. Akut, D.	2.5	4	9.05	16.0	0.92	17.7	33.0
37	Kronik, D.	5	5	7.30	14.4	1.01	19.7	—
39	S. Akut, D.	6	3	7.56	16.0	1.10	21.2	—
40	Kronik, D.	8	1	5.71	11.0	1.00	19.3	31.9
41	S. Akut, D.	8	2	8.28	14.0	0.82	16.9	—
47	S. Akut, E.	4	5	9.18	15.0	0.85	16.3	31.3
54	Kronik, D.	2.5	2	8.81	16.0	0.93	18.2	—
Ortalama				7.70	13.69	0.93	18.0	34.0
Hastalık bölgesindeki normal ineklerde bulunan ortalama kıymetler mukayese için aşağıya yazılmıştır.								
Normal ortalama kıymetler				6.10	11.8	1.02	19.3	33.4

SİĞİR BOTULİZMUS'U

(CETVEL 2). SİĞİR BOTULİZMUS'UNDA HEMATOLOJİK BULGULAR

Olay No.	Hastalığın seyri ve hayvanın cinsiyeti	Yaşı	SH./Saat mm.	Hücre Vol. % (spontan sediment)	Hematokrit %	Beutler faktörü ile hesaplanan)	O.K. Vol. kübik mikron
2	Kronik, E.	3	8	54.3	46.8	44.2	
4	Kronik, D.	7	21	41.2	35.5	55.2	
10	Kronik, E.	4	15	46.2	39.8	48.3	
11	Akut, D.	8	17	42.5	36.6	53.0	
12	Akut, D.	12	15	Hemoliz	—	—	
13	Kronik, D.	6	21	Hemoliz	—	—	
14	Akut, D.	10	9	54.5	47.0	40.3	
15	S. Akut, D.	8	22	40.0	34.5	43.8	
16	S' Akut, D.	6	20	Hemoliz	—	—	
17	S. Akut, D.	7	16	Hemoliz	—	—	
19	Akut, D.	6	23	41.2	32.5	57.5	
23	Akut, D.	8	20	Hemoliz	—	—	
28	Kronik, D.	7	15	45.0	38.8	52.0	
33	S. Akut, D.	2,5	11	56.2	48.4	53.4	
37	Kronik, D.	5	14	Hemoliz	—	—	
39	S. Akut, D.	6	15	Hemoliz	—	—	
40	Kronik, D.	8	23	40.0	34.5	60.4	
41	S. Akut, D.	8	15	Hemoliz	—	—	
47	S. Akut, E.	4	16	55.6	48.6	52.2	
54	Kronik, D.	2,5	14	Hemoliz	—	—	
Ortalama			16,5	46,9	40,4	50,9	
Hastalık bölesindeki normal ineklerde bulunan ortalama kıymetler mukayese için aşağıya yazılmıştır.							
Normal ortalama kıymetler			23	41,8	36,0	59,2	

NOYAN

(CETVEL 3). SIĞIR BOTULİSMUS'UNDA LEUKOCYTE TABLOSU

Olay No.	Hayvanın cinsiyeti ve Hastalığın seyri	Yaşı	Hastalanma ve muayene tarihleri arasında geçen zaman (gün)	Leukocyte $10^3/\text{mm}^3$	Neutro.	Eosino.	Baso.	Lympho.	Mono.
2	Kronik, E.	3	9	10.6	52	1	0	43	4
4	Kronik, D.	7	12	14.6	55	6	0	34	6
10	Kronik, E.	4	4	10.0	34	6	0	55	5
11	Akut, D.	8	3	14.4	42	0	0	52	6
12	Akut, D.	12	2	8.0	58	8	0	31	3
13	Kronik, D.	6	2	12.4	55	7	0	34	4
14	Akut, D.	10	2	13.1	53	2	0	38	7
15	Subakut, D.	8	2	14.6	26	6	0	62	6
16	Subakut, D.	6	4	13.0	45	6	0	43	6
17	Subakut, D.	7	4	8.6	47	2	0	46	5
19	Akut, D.	6	1	9.0	57	4	1	31	7
23	Akut, D.	8	1	10.2	44	12	0	39	5
28	Kronik, D.	7	10	10.0	43	2	0	51	4
33	Subakut, D.	2,5	4	8.6	34	13	0	50	4
37	Kronik, D.	5	5	13.4	55	7	0	34	4
39	Subakut, D.	6	3	13.2	54	1	1	37	4
40	Kronik, D.	8	1	11.2	48	4	0	45	3
41	Subakut, D.	8	2	8.8	60	4	0	29	7
47	Subakut, E.	4	5	10.0	65	1	0	28	7
54	Kronik, D.	2.5	2	18.8	39	9	0	48	4
Ortalama				11.62	48.30	5.05		41.5	5.0
Hastalık bölgesindeki normal ineklerde bulunan ortalama kıymetler mukayese için aşağıya yazılmıştır.									
Normal ortalama kıymetler				11.7	29.5	9	0.1	55.0	6.3

Trakyanın *botulismus* görülen bölgelerinde, sığırlar kırdan otlarken ölmüş hayvan kemiği bulurlarsa bunu ağızlarına alıp saatlerce çiğnediklerini, otlamayı ihmal ettiklerini ve kemiği hayvanın ağzından almayı denediğimizde hayvanın bunu asla bırakmadığını müşahade ettik. Laktasyon, gebelik ve gelişim çağında bulunma halinde vücudun kireç ve fosfor ihtiyacının arttığı malumdur (33). Everett (33), fosfat azlığının ineklerde süt sekresyonunu azalttığını ve *osteophagia* yarattığını kaydediyor. Toprağı kireç ve fosfordan fakir bölgede yaşayan hayvanlarda *osteophagia* görüldüğü ve bunun hayvanların *Cl. botulinum toksini* almalarına sebep olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (5,44,88).

Botulismus olaylarının görüldüğü bölgede hayvanlarda şiddetli *Pica* mevcut olduğu da müşahade edilmiş, otopsi yapılan hayvanların % 44'ünün *rumen*'inde çakıtaşı, kiremit ve kemik parçaları gibi yabancı cisimlere rastlanmıştır. Bütün bu gösteriler, Trakya'da *botulismus* görülen bölgelerde yaşayan sığırların, laktasyon, gebelik, gelişim çağı gibi fizyolojik durumlarda artan mineral ihtiyaçlarını yeteri kadar alamadıklarına işaret etmektedir. Hernekadar koruyucu aşı tatbikatı ile *botulismus*'un önüne geçilmekte ise de ayrıca bu bölgelerde yapılacak araştırmalarla toprak ve bitkilerinin hangi madenden fakir olduğunun tesbiti ve hayvanların gıdalarına bu madenin ilâvesi, hayvanların gelişme ve verimlerinin artmasına ve memleket ekonomisine iyi tesir edecektir.

Biz bu yazımızda bilhassa *botulismus*'ta hematolojik muayenelerin verdiği sonuçlardan ve bu bulguların kronik *botulismus*'un tedavisindeki öneminden bahsedeceğiz. Hastalığın patolojik bulguları için Pamukçu'nun (77), klinik bulguları için Özgen ve Özcan'ın (76), ve bakteriyolojik bulguları için de Gürtürk'ün (48) ve Özgen ve Özcan'ın (76) yazılarına müracaat edilmesi tavsiye olunur.

Biz hastalığı tetkik etmeye başladığımız zaman mahiyeti ve sebebi tamamen meçhuldü. Bu sebepledir ki kan muayenelerini belirli bir hedefe yöneltmek yerine umumî hematolojik muayeneler yaparak bir ipucu elde etmeğe çalıştık.

Önce *botulismus* olaylarında umumiyetle görülen hematolojik, klinik ve patolojik bozukluklardan burada bizi ilgilendirenleri kaydedelim ve sonra bunların tartışmasını yapalım. Olayların ekserisinde *Vena jugularis*'ten kan alınırken kanın koyulaşmış, viskozitesinin artmış olduğu görüldü. Muayene edilen 20 olaydan 13'ünde (% 65'inde) *erythrocyte* sayısı, hemoglobin miktarı ve hücre volümünün artmış olduğu görüldü (CETVEL 1 ve 2). Hücre volümü artmış olaylarda

sedimentasyon hızı daima yavaşlamıştı (CETVEL 2). *Erythrocyte* sayısı artmış olan vak'alarda renk indeksi umumiyetle normalin alt hududunda veya daha aşağı bulundu. Ortalama korpüsküler volümü hesaplanmış olan 11 olaydan üçü müstesna (olay No. 4, 19 ve 40) diğerlerinde bu kıymet normalin alt hududunda veya buna yakın bulundu. Alyuvar sayımı yapılırken sayma lamı üzerindeki alyuvarların çabucak büzülme (*crination*) gösterdikleri müşahede edildi. Normal hayvanların alyuvarlarını sayarken bunu görmemiştik.

Olaylarımızın % 50'sinde *neutrophil*'lerin % nisbeti 50'nin üstünde idi. Bu miktarın normal mi yoksa anormal mi kabul edileceği ileride münakaşa edilecektir.

Leukocyte formülünde *eosinophil*'lerin % nisbeti üç olayda % 1 ve üç olayda % 2 bulundu. Normal ineklerde bu derece düşük *eosinophil* nisbetine rastlanmamıştı (CETVEL 3). *Eosinopenic* olayların hepsi de hastalığın ağır şekilde seyrettiği kronik olaylardı ve hepsi de ölmek üzere iken kesilmişlerdi.

Hemen her olayda ön mideler atonik, kesilen veya ölen 16 hayvanın otopsisinde *rumen* ve *reticulum*'da suyunu kaybederek sertleşmiş kerpiç manzarasında muhteviyat bulundu.

Laktasyon devresindeki ineklerde süt verimi ya çok azalmış veya durmuştu.

Şimdi bu saydığımız bulguların fizyolojik bakımdan delâlet ettikleri manaların tartışmasını yapalım.

Viskozite Artışı :

Kanın viskozitesi, taşıdığı kolloidlerden (plazma proteinlerinden) ve bundan daha ziyade korpüsküllerden ileri gelir. Korpüsküller arttıkça bunlarla civarındaki sıvılar arasında friksiyon (sürtünme) artar. Bu sebeplerdir ki *polycythemia* ve *anhydremia*'da viskozite artar (16). *Botulismus* olaylarında viskozitenin artması dehidrasyona, dolayısıyla yukarıda adı geçen iki faktöre, yani kolloid ve korpüskül artışına bağlıdır. Dehidrasyonda kanın viskozitesinin arttığı Berry (17), Yoshimura ve arkadaşları (102), Lemaire ve arkadaşları (68), Kovacs ve arkadaşları (61) tarafından bildirilmiştir.

Erythrocyte, Hemoglobin ve Hematokrit Artışı :

Alyuvar artışı *hemopoietic* organlarda fazla alyuvar yapılmasından ileri gelmeyip sadece dehidrasyondan (*dehydration*) ileri gelmektedir. Zira kanda *erythropoiesis* artışına delâlet edecek hiç bir gösteriye rastlanmadı. Dehidrasyonun sebebi ise *botulismus*'lu hayvanların yeme ve içmelerinin azalmış olması ve bazılarında yutma kaslarında-

ki felç dolayısıyla yeme ve içmenin tamamen ortadan kalkmasıdır. Bununla beraber çevre ısısının ve köylülerin yazın hayvanlarına tuz vermemelerinin de dehidrasyon teşekkülünde önemli rolü olduğu ka-
naatındayız.

Komisyonumuzda klinik muayeneleri yapan Özcan (76) raporun-
da «Bir, iki, üç gün içinde seyrini tamamlayarak ölümlerle neticelenen
perakut ve akut vak'alarda iştihâ ve ruminasyon tamamen kayboldu-
ğu halde subakut ve kronik vak'alarda bunlar gayrimuntazam bir şe-
kilde devam etmiştir. Umumiyetle hayvanlar su içme arzusu göster-
miyerek verilen suyu reddetmişlerdir.» demektedir. Theiler ve Robin-
son (92) ve Lapcevig (66) hayvan *botulismus*'unda yutma ve çiğneme
kaslarında felce daima raslandığını bildiriyorlar. Çiğneme ve yutma
kaslarında felç görüldüğünü diğer araştırmacılar da bildirmişlerdir (22,
55,72,93).

Erythrocyte, hücre volümü ve hemoglobin artışı ve sedimen-
tasyon hızı yavaşlaması dehidrasyondan ileri geldiğine göre bunun
husule geliş mekanizması üzerinde durmaya değer. Zira bu patolojik
durumun düzeltilmesi, kronik ve subakut *botulismus* olaylarının te-
davisini için yol gösterici olacaktır.

Dehidrasyon diye adlandırılan vücut sıvısının kaybı olayı, vücudun ihti-
yacı olan suyun, tuzun veya her ikisinin vücuda girmemesi, yahut ta vücut
sıvısının vücuttan dışarı çıkması neticesi husule gelir. Fakat vücut suyunun
kayıbı ne şekilde husule gelirse gelsin, isterse sadece susuzluktan mütevellit
olsun, vücut suyunun kaybı daima elektrolit kaybı ile beraber bulunur. Zira,
su alınmaması halinde vücut sıvılarının normal iyonik konsantrasyonunu mu-
hafaza edebilmesi için eksilen su nisbetinde elektrolit vücutu terkeder. Aynı
şekilde, vücuttan elektrolit kaybı olursa buna tekabül eden nisbette su vücutu
terkeder. Bu sebeptendir ki Gamble (43) dehidrasyon terimini noksan bulur;
zira bu terim su kaybı ile daima beraber bulunan elektrolit kaybını ifade et-
memektedir. Önemli olan nokta şudurki dehidrasyon yalnız su verilmeyle dü-
zeltilemez. Kaybolan elektrolitin de yerine konması gerekir.

Bizim olaylarımızda dehidrasyon susuzluktan ileri geldiğine göre
bunun kan üzerine ve genel olarak vücut fonksiyonlarına olan tesir-
lerini inceliyelim. «Dehidrasyonun fizyolojik tesirleri hakkındaki araş-
tırmalar son otuz sene zarfında vücut sıvılarının fizyolojik tabiatı
hakkındaki bilgimizi fevkalâde arttırdı. Bugün hastalıklarda dehidras-
yonun önemi klinikçiler tarafından iyice takdir edilmektedir (102).»

Yirmi *botulismus* olayında kan muayeneleri, jiple köylere hasta hayvan-
ların buldukları yerlere gidilerek yapıldığından ve komisyonumuz, başlan-
gıçta sebebi meçhul olan bir hastalığı teşhis etmek zorunda olduğundan ve
mümkün merteye fazla olay tetkik etmek istediğinden bir vak'ada ancak bir
defa hematolojik muayene yapabildik. Bundan başka hasta hayvanlara ilk
muayene edildiği zaman kan muayenelerinden sonra tedavi maksadiyle ilâç

atbikatı yapılıyor, bu arada *vepratrine, sel de carlsbad, lentin, cafeine, serum physiologic* gibi şeyler veriliyordu. Bu maddeler kan volümü üzerine tesir edebileceklerinden bilâhare tekrarlanacak kan muayeneleri, *botulismus*'a has olan karakterde bir sonuç vermezlerdi. Fakat bir kronik *botulismus*'lu hayvanı satın alarak (olay No. 2) hastalığın başlangıcından ölüme kadar takip ettik. Bu hayvana hiç tedavi tatbik edilmemişti.

Hastalarda alyuvar, hemoglobin ve hücre volümü miktarları bazı olaylarda normal, bazılarında vasat derecede, bazılarında ise hemen yüzde yüze yakın artış görülmektedir. Bunun sebebi, hastalığın seyir şeklinin (kronik, subakut, akut), hastalanma ve muayene tarihleri arasında geçen zamanın değişik oluşu; şahsın mukavemetinin ve hayvan sahibinin aldığı tedbirler ve gösterdiği itina gibi faktörlerin çok değişik olmasıdır. Alınan toksin miktarına göre hastalık seyri çok değişmekte, bazı hayvanlarda çiğneme ve yutma kaslarında felç husule gelmediğinden hayvan yeme, içmeye devam etmekte, bazılarında ise bu felçler çok erken başlamakta ve hayvan derhal dehidrasyona maruz kalmaktadır. Meselâ, iki gün susuz kalan bir olay ile sekiz gün susuz kalmış olayda hemokonsantrasyon aynı olmayacaktır.

Bizce burada önemli olan taraf, hastalık hangi seyir şekli ve durumda olursa olsun, o andaki hematolojik muayenelerle hemokonsantrasyon derecesini, dolayısıyla dehidrasyon derecesini tesbit etmek ve hastanın tedavisinde bu durumu gözönünde tutmaktır. Pek tabiidirki vücut sıvılarının elektrolit durumunun tesbiti, tedavi maksadiyle alınacak tedbirlerin daha esaslı olmasına yardım edecektir. Dehidrasyonu tesbit için kan muayenelerinden daha iyi metotlar mevcuttur. Fakat bunlar memleketimizde pratikteki veterinerlerin tatbik edebilecekleri metotlar değildir.

Olaylarımızdan bir tanesinde (olay No. 2) iki ayrı zamanda yapılmış hematolojik muayene sonuçlarını tetkik edelim (CETVEL 4).

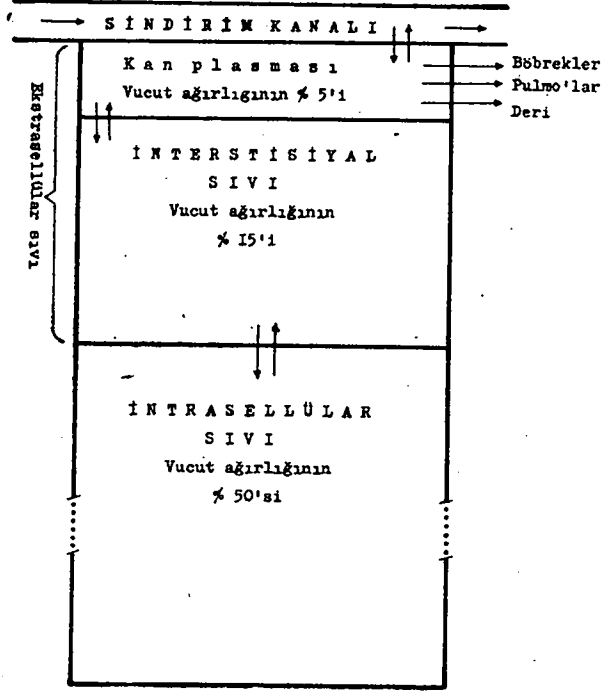
CETVEL 4.

	Hastalığın Açlık ve Susuzluk Periyodu		3. ile 7. Gün Arasındaki Fark, %
	3.gün	7.gün	
Erythrocyte, 10 ⁶ /mm. ³	8.78	11.55	+ 31.5
Leukocyte, 10 ³ /mm. ³	8.00	10.62	+ 33.5
Hb.g./100 sm. ³ . (Sahli)	11.5	16.0	+ 39.0
Hematokrit, %	35.0	46.8	+ 33.7
SH./Saat, mm.	17.0	8.0	+112.0

Yukarıdaki bulgulardan görüleceği gibi susuzluk devam ettikçe dehidrasyon, dolayısıyla hemokonsantrasyon çok artmaktadır.

Dehidrasyonun mevcudiyeti halinde organizmanın başlangıçta buna karşı gösterdiği müdafaa tedbiri, interstitial sıvının zararına olarak kan plazması volümünü ve intrasellüler sıvı volümünü muhafaza etmektir. Diğer bir deyimle, dehidrasyon başlangıcında ilk defa azalan sıvı, interstitial sıvıdır (43). Bu sıvı vücutta kan damarları ile doku hücreleri arasında bulunur ve lenf sıvısı da interstitial sıvıya dahildir.

Aşağıdaki diagram (ŞEKİL 1) vücuttaki sıvıların miktarlarını temsil etmektedir.

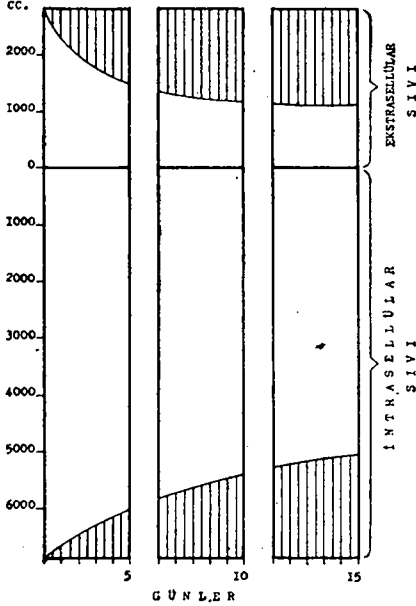


(ŞEKİL: 1). VÜCUT SIVILARININ MİKTARLARI VE BİRBİRİ İLE MÜNASEBETLERİ (GAMBLE'DEN (43) DEĞİŞTİRİLEREK YENİDEN ÇİZİLDİ.)

Burada gösterilen üç kompartmandan sadece kan plazması vücudun dış kapıları ile irtibat halindedir. Sindirim kanalı ile kan plazması arasında sıvı alış veriş vardır; kan plazması böbrekler, deri ve akciğerler yoluyla kayba uğrar. Vücut sıvıları hakkında esaslı bilgi edinmek isteyenler bunu Gamble'in (43) eserinde bulabilirler.

Botulismus olaylarında böbrekler, akciğerler ve deri yoluyla su ve elektrolit kaybı devam ettiği halde sindirim kanalından su ve elektrolitler kana girememekte veya kâfi miktarda girememekte ve kaybı

telâfi edememektedir. Yukarda söylendiği gibi, başlangıçta plazma volümünün kaybı interstitial sıvıdan çekilerek kompanse edilir. Fakat dehidrasyon ilerledikçe kan plazması volümünden ve intrasellüler sıvı volümünden de kaybedilir. Bu durum Elkinton ve Taffel'in (32) araştırmalarıyla elde edilen sonuçlara dayanarak çizilmiş bir diağramda çok güzel görülmektedir. Onbeş gün susuz bırakılmış bir köpekten elde edilen bu sonuçların, bizim olaylarımıza benzerliğinden ötürü burada gösterilmesini uygun bulduk (ŞEKİL 2).



ŞEKİL: 2). SUSUZ BIRAKILAN KÖPEKTE EKSTRASELLÜLAR VE İNTRASELLÜLAR SIVILARDAN SU KAYBI [RAKAMLAR ELKİNTON VE TAFFEL'DEN (32)].

Burada çizgili kısımlar her iki kompartmandan husule gelen su kaybını göstermektedir. Onbeş günlük susuzluk periyodunun beşer günlük kısımlarını bilhassa ayrı, ayrı çizdik. Böylece, ilk beş günlük devrede ekstrasellüler kompartmandan su kaybının intrasellüler sıvı kaybindan çok olduğu daha iyi görülmektedir. Evvelcede söylendiği gibi dehidrasyon başlangıcında ilk harcanan sıvı interstitial sıvıdır. Halbuki dehidrasyon ilerledikçe, her iki kompartmandan su kaybı hemen, hemen birbirine eşittir. Son beş günlük devrede (ŞEKİL 2) bu durum görülmektedir.

Burada total su kaybının hemen, hemen yarısı intrasellüler sıvıdan olmuştur. Yoshimura ve arkadaşlarının (102) bildirdiğine göre

de sekiz gün aç ve susuz kalmış insanda total su kaybının yarısından fazlası intrasellüler sudan olmuştur.

Botulismus olaylarında yutma kaslarında felçler başlayınca hayvan yem ve su alamamakta ve ekstrasellüler sıvının, dolayısıyla kan plazması volümünün azalması meydana gelmektedir. Fakat alyuvarların sayısında azalma olmadığından kanın belirli bir volümüne fazla alyuvar isabet etmektedir. Yoshimura ve arkadaşları (102) dini sebeplerle sekiz gün su ve gıda almıyan bir Buddhist din adamında araştırma yaptılar. Yazarlara göre mevcut araştırmalar arasında normal insan vücudunun ileri derecede dehidrasyonuna ait rapor enderdir; zira su alınmaması gıda alınmasını imkânsız kılmakta ve tehlikeli vaziyetler doğurmaktadır.

Sekiz gün su ve gıda almıyan bu insanda araştırmacılar kan hücreleri sayımları, hemoglobin miktarı, kanın su miktarı, serumun protein konsantrasyonu, kanın viskozitesi, özel ağırlığı ve total kan miktarı gibi tayinler yapmışlar; ayrıca respirasyon, sirkülasyon, ısı regülasyonu ve böbrek ekskresyonu gibi fonksiyonları tetkik etmişler.

Hernekadar bu insanda hastalık bahis konusu değil ise de açlık ve susuzluğun meydana getirdiği patolojik durum bizim olaylarımızda görülenlere benzemektedir. Yazarların bildirdiğine göre sekiz gün aç ve susuz kalan bu insanda kan konsantre olmuş, özel ağırlığı, viskozitesi ve hematokrit kıymeti artmış. Sirküle eden total kan miktarı % 16.4 kadar azalmış, bu serum volümünün % 36.3 kadar azalmasından ileri geliyormuş.

Bizim olaylarımızda da kanın konsantre olduğu CETVEL 1,2 ve 4'ten açıkça görülmektedir. Araştırmayı köylerde hasta hayvanın yanında yaptığımızdan kan ve serum volümündeki azalışı tesbit etmemiz mümkün olmadı. Fakat Yoshimura ve arkadaşlarının aç ve susuz insanda buldukları ile bizim *botulismus*'ta bulduklarımızı kıyasla-sak plazma volümü azalışı hakkında, tahmini de olsa, bir kanaat edinmek mümkündür.

CETVEL 5, te insanda açlık ve susuzluk devresinin 4. ve 8. günlerinde, *botulismus*'lu sığırdaki gene açlık ve susuzluk devresinin 3. ve 7. günlerinde hematolojik bulgular gösterilmiştir. Her ikisinde de iki muayene arasında geçen dört gün zarfında kan elementlerinin konsantrasyon nisbetleri de gösterilmiştir. Holman'a (53) göre kan konsantrasyonu en iyi şekilde hücre volümünü (hematokriti) tayinle ölçülür.

CETVEL 5.

	İnsanda açlık ve susuzluk devresi (*)		Konsantrasyon nisbeti %	Botulismus'lu sığırdada açlık ve susuzluk devresi		Konsantrasyon nisbeti %
	4. Gün	8. Gün		3. Gün	7. Gün	
Erythrocyte, 10 ⁶ /mm. ³	4.69	5.65	20.4	8.78	11.55	31.5
Leukocyte, 10 ³ /mm. ³	7.20	9.10	26.4	8.00	10.62	33.0
Hb. g./100 sm ³	14.90	17.30	16.0	11.50	16.00	39.0
Hematokrit, %	43.14	50.00	15.2	35.00	46.80	33.7

Yukardaki CETVEL 5'ten dehidrasyon ilerledikçe husule gelen hematokrit artışını tetkik edersek, aç ve susuz insanda artış % 15.2 kadar iken *botulismus*'lu sığırdada bu artış % 33.7 kadardır. Sığırdada bu artışın neden çok daha fazla olduğunu ileride tartışacağız.

Sedimentasyon Hızı Yavaşlaması :

CETVEL 2'den görüleceği veçhile hücre volümü artmış olan hayvanlarda sedimentasyon hızı yavaşlamıştır. Sığırlarda sedimentasyon hızının hastalıkları teşhis bakımından önem taşımadığı bir çok yazarlar tarafından bildirilmiştir (18,90,104). Bazı hastalıklarda plazma proteinlerinin nisbetinde husule gelen değişikliğin kan stabilizasyonunu bozduğu ve sedimentasyon hızını arttırdığı, fakat bu mekanizmanın sığırdada tesirsiz olduğu bilinmekle beraber, doğrudan doğruya alyuvar azalması veya artması sığırdada da sedimentasyon hızına tesir etmektedir. Bu hususta daha geniş bilgi evvelki bir yazımızda verilmiştir (75).

CETVEL 4'te *botulismus*'lu bir sığırdada yedi günde alyuvar miktarının % 31.5, ve hematokrit kıymetinin % 33.7 kadar artmasına mukabil, sedimentasyon hızı % 112 kadar fark göstermiştir. Van Zijl'in (94) inek kanında sedimentasyon hızı üzerinde yaptığı araştırma göstermiştir ki hematokrit artışı ile sedimentasyon hızı yavaşlaması, bir seviyeye kadar linear tipte giderse de hematokrit kıymeti çok artınca bu linearite bozulmaya başlar ve yazar, hematokrit kıymeti % 45'i aşınca sedimentasyon hızının hematokrite göre tashihi için hazırladığı kurvenin doğru netice vermeyeceğini kaydeder. At kanı için de durum aynıdır (94).

Bizce burada mühim olan, sedimentasyon hızının dehidrasyonu, dolayısıyla kan konsantrasyonunu, hematokrit kıymeti gibi aksettirmiş olmasıdır.

(*) İnsana ait bu kıymetler Yoshimura'dan (102) alındı.

Renk İndeksi :

Botulismus olaylarında *erythrocyte* sayısı arttıkça renk indeksi nin azalmakta olduğunu müşahade ettik. Hatta *erythrocyte* sayısı 11 milyonu aşmış olan iki olayda renk indeksi kıymetleri normal hududun dışında kalmıştır (CETVEL 1).

Bu durumu daha iyi gösterebilmek için CETVEL 6. hazırlandı. Burada *erythrocyte* sayısı birbirine benzeyenler gruplandırıldı ve bu grupların renk indekslerinin ortalamaları ve O. K. Hb. ortalamaları alındı. CETVEL 6'dan görülüyor ki normal alyuvar sayısı olan 6 milyondan yukarı çıkıldıkça renk indeksi ve O. K. Hb. kıymeti küçülmeğe mektedir.

CETVEL 6.

Erythrocyte grubu	Renk İndeksi Ortalaması	O. K. Hb. Ortalaması
11 milyon grubu	0.74	14.4
9 » »	0.88	17.0
8 » »	0.86	17.0
7 » »	0.97	18.1
6 » »	1.04	20.5

Ortalama Korpüsküler Hemoglobin (O.K.Hb.) :

Ortalama korpüsküler hemoglobin de renk indeksi gibi bir alyuvarın içindeki hemoglobin hakkında bize fikir verir. Aralarındaki fark birinin hakiki miktar yerine bunu bir indeks olarak göstermesi; diğerrinin ise hakiki miktar olarak (mikro - mikro gram olarak) göstermesidir.

Botulismus olaylarında alyuvar miktarı arttıkça renk indeksinin küçüldüğünü; hatta ileri derecede konsantre olan kanlarda normalin aşağı hududunun da altına indiğini söylemiştik. Aynı şey O. K. Hb için de varittir. Bu durum CETVEL 6'da gösterilmiştir.

Ortalama Korpüsküler Hemoglobin Konsantrasyonu (O.K.Hb.K.) :

Ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu hesaplanırken hematokrit kıymetine lüzum olduğundan ve hemoliz dolayısıyla ancak 11 vak'ada hematokrit kıymeti tesbit edildiğinden O. K. Hb. K. da ancak 11 vak'ada hesaplanabildi. Bir olay müstesna (olay No. 15) diğerlerinde bu kıymet normal bulundu. Olay 15'te alyuvar sayısı artmış olmasına rağmen hematokrit kıymetinin normal ortalamadan küçük oluşu dolayısıyla O. K. Hb. K. normalden fazladır.

Ortalama Korpüsküler Volüm :

Olaylarımızın bir kısmında hemoliz husule gelmesi sebebiyle hücre volümü tesbit edilemedi ve dolayısıyla ortalama korpüsküler volüm hesaplanamadı. Ortalama korpüsküler volümü hesaplanan 11 vak'adan üçü müstesna (olay No. 4,19,40) diğerlerinde bu kıymet normalin alt hududunda veya buna yakın bulundu (CETVEL 2). Evvelki bir araştırmamızda normal ineklerde ortalama korpüsküler volüm ortalamasını 59.2 kübik mikron bulmuştuk (75). Coffin (25) bu hususta minimum 49,5, maksimum 60.7 gibi kıymetler veriyor. Holman (53) ortalama 57.1 + 7.27 bulmuş.

Bu duruma göre *botulismus*'lu hayvanların çoğunda ortalama korpüsküler volüm, normal vasatı kıymetlerden küçüktür. Bunu dehidrasyonla izah etmek mümkündür. Fiennes (34) sığırların kanında diurnal farkları tetkik ederken *erythrocyte*'lerin hacminin kan plazması suyunun miktarına göre değiştiğini bulmuş. Kan plazması suyunun diurnal farkları bile alyuvar hacminde değişiklik yapıyorsa, dehidrasyon neticesi ileri derecede suyunu kaybetmiş plazmadaki alyuvarların su kaybederek volümlerinin küçüleceği âşikârdır. Plazma ile alyuvarlar arasında su alış verişinin mevcudiyetini Barbour ve arkadaşları da (7) kaydediyorlar. Sıcak *stress*'ine maruz kalan şahıslarda önce bir *hemodilution* görülür (6,7,8,11,67). Barbour ve arkadaşları bu durumda kanı sulandıran suyun alyuvarlardan geldiğini kaydetmektedirler.

Dehidrasyonda alyuvarların bir miktar su kaybettiklerine delâlet edecek bir gösteriyi biz *botulismus*'lu hayvanların kanında müşahede ettik. Alyuvar sayımı yapılırken daha sayım bitmeden alyuvarların büzüştüğü, kenarlarının girintili, çıkıntılı bir hal aldığı (*crination*) görüldü. Normal sığırlarda sayım esnasında böyle bir gösteri müşahede edilmedi. *Crination*, alyuvarların suyunu kaybetmesinin en iyi delilidir.

Garner ve Unsworth (42), Nigeria sığırlarında yaptıkları kan muayenelerinde O. K. Vol. kıymetinin en yüksek olduğu zaman alyuvar sayısının en az olduğunu bulmuşlar. *Botulismus*'lu sığırlarda bu durumu tetkik edersek (CETVEL 7) sonuçlar adı geçen araştırmacıların buluşlarını destekler görünüyor.

CETVEL 7.

Erythrocyte grubu	O.K.Vol. ortalaması
5 milyon grubu	60.4
6 » »	55.2
7 » »	48.0
8 » »	48.3
9 » »	51.0
11 » »	42.2

Leukocyte Formülü :

Olaylarımızın yarısında *neutrophil*'lerin % 50'nin üstünde bulunduğunu söylemiştik. Literatürde *neutrophil*'lerin sığırdaki % 70'e kadar normal kabul edileceğini bildirene rastlanmaktadır (73). Çeşitli araştırmacıların bu hususta verdikleri kıymetler çok değişik olmakla beraber, biz 1955'te neşredilmiş ve hassaten inek kanı üzerinde yapılmış bir araştırmayı ve bizim normal Boz - Irk ineklerde yaptığımız araştırmayı esas kabul etmek istiyoruz (53); zira bizim olaylarımızın üçte müstesna 17'si inekti. Holman'a (53) ait olan bu araştırmada 81 inekten elde edilen kıymet $30.32 + 9.13$ 'tür. Buna göre normalin alt hududu $30.32 - 9.13 = 21.19$, ve üst hududu $30.32 + 9.13 = 39.45$ 'tir. Noyan (75) da normal ineklerde *neutrophil* yüzdesini en az 22 ve en çok 37 bulmuştu ki bu iki araştırmada bulunan sonuçlar birbirine çok yakındır. Sığırlarda gerek total akyuvar sayısının, gerekse akyuvar formülünün çok değişik kıymetler verebildiğini düşünerek ve Malkmus (71), Haffner (49), du Toi (31) gibi otorların *neutrophil* nisbetinin üst hududu olarak % 50 civarında kıymetler vermiş olduklarını gözönüne alarak biraz daha tolerans verip *neutrophil* nisbetinin üst hududunu % 50 kabul edebiliriz. Buna rağmen olaylarımızın yarısında *neutrophil* nisbeti % 50'yi de aşmaktadır ve *botulismus*'ta *neutrophilia* mevcuttur diyebiliriz. Fakat burada önemli olan bir nokta var ki bu artış hakiki bir *neutrophilia*'mıdır yoksa *lymphocyte* azalması neticesi rölatif bir *neutrophilia*'midir?

Olaylarımızın bazılarında görülen bu *neutrophilia*'nın, *lymphocytopenia* ve *eosinopenia* ile beraber bulunuşu, «*stress reaction*» unda görülenlerin aynasıdır.

Üç olayda (olay No. 2,39,47) *eosinophil* nisbeti % 1, ve diğer üç olayda (olay No. 14,17,28) % 2 bulundu. Vakıa Haffner (49) bu hususta normal sığır için minimum kıymet olarak % 2 veriyor, ve *eosinophil* azalmasını mutlaka bir patolojik duruma bağlamak icap etmese bile bizim olaylarımız arasında *eosinopenia* gösterenlerde dehidrasyon ileri derecede ve hastalık ağır şekilde seyretmekte idi ve ölmek üzere iken kesilmişlerdi. Hayvanların bu durumları *eosinopenia*'nin «*stress reaction*» u ile ilgili olabileceğini ima etmektedir.

Stress, uzviyeti ağır yük altına sokan durum demektir. Hoff'a (52) göre *stress*, vücutta neurovegetativ ve endokrin sistemlerin beraberce reaksiyon göstermesine sebep olur. Selye'nin (84,85,86) «*adaptation sindromu*» da *stress* halinde *hypophysis* bezinin ön lobundan *ACTH* salınması ve bunun da adrenal korteksi stimüle etmesi ile meydana gelir. *Stress*'te sirkülasyona fazla miktarda verilen *ACTH* kanda *eosinopenia*, *lymphocytopenia*, ve geçici bir *neutrophilia* yaratmaktadır (29,65).

Cape (24), gerek *ACTH*, gerekse 17-hydroxy -corticosterone-21- acetat'ın, diğer alarm reaksiyonlarında olduğu gibi, *eosinopenia* yarattığını kaydediyor. Wachholder ve Theile-Schlüter (98), insanlara *ACTH* enjekte ederek *leukocyte* tablosunu tetkik ettiler. Araştırmacılara göre enjeksiyondan 2 ilâ 5 saat sonra total akyuvar sayısı artıyormuş ve bu artış bilhassa *neutrophil*'lerin bariz ve uzun devam eden artışından ileri geliyormuş. Yazarlar, *neutrophil* artışının en az *ACTH* ile meydana gelen *eosinopenia* kadar muntazam ve inanılır bir reaksiyon olduğunu kaydediyorlar.

Bununla beraber, *eosinophil* test'inin adrenal steroidlerin aktivitesi için spesifik olmadığını tecrübelerle gösterenler olmuştur. Söylemezoğlu ve Wells (87) adrenalectomi yapılmış köpeklerle *Pseudomonas aeruginosa*'dan hazırladıkları bir bakteriyel pyrogen'i enjekte edince *eosinopenia* husule geldiğini görmüşler. Gene adrenalectomi yapılmış farelere köpeğin plazma proteini verilince *eosinopenia* müşahade edilmiştir (20). Swingle ve mesai arkadaşları (91) adrenalectomi yapılmış köpeklerde çeşitli stress reaksiyonları tatbiki ile *eosinopenia* meydana geldiğini göstererek bu olayın adrenal korteks hormonlarından başka faktörlere tâbi olduğu kanaatine vardılar.

Eosinopenia husulü hormonal faktöre ister bağlı olsun, ister olmasın, bilinen bir şey varki o da açlığın *eosinopenia* yarattığıdır. *Botulismus*'ta tam veya kısmî açlık ve susuzluk bulunduğunu kaydetmiştik.

Kramar ve arkadaşları (62, 63), kapillar mukavemetinin hormon ile kontrol edilmesi üzerinde araştırma yaptılar. Adrenal korteks aktivitesi kandaki *eosinophil*'lerin miktarına tesir ettiğinden bu araştırmacılar kapillar mukavemeti değişmeleri ile kandaki *eosinophil* değişmeleri arasında bir korelasyon bulunup bulunmadığını tetkik ettiler. Bu arada açlık stress'inin etki tetkik edilirken köpekte açlığın üçüncü günü kandaki *eosinophil*'lerin birden bire azaldığı ve açlık periyodu boyunca böyle kaldığı görülmüştür. *Botulismus* olaylarında görülen *eosinopenia*'nın sebebi açlık olabilir.

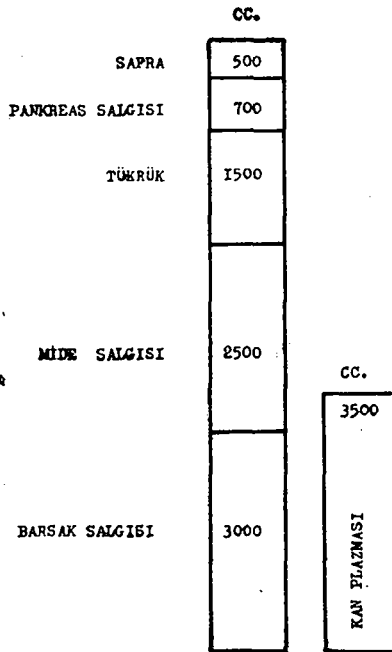
Soğuk (79), sıcak (78), yorgunluk (58) insan ve hayvanlarda stress yaratmaktadır.

Botulismus olaylarında yeme ve içmenin yokluğu neticesi ileri derecede dehidrasyonun husule geldiğini söyledik. Fakat çiğneme ve yutma kaslarında felç olmayan bazı vak'alar vardığı bunlarda da orta şiddette hemokonsantrasyonun mevcut olduğunu gördük. Bu durumda dehidrasyonun çeşitli sebepleri olabilir. Bu sebeplerin;

- a) Hastalık sebebiyle ön midelerde husule gelen *atonia*'nın ve barsaklarda görülen müköz ve kanlı yangının doğurduğu gıda ve suya karşı isteksizlik,
- b) hastalığın husule geldiği en kurak aylarda hayvanların kâfi miktarda içecek su bulamamaları, (zira köylüler bu bölgede kurak mevsimde su bulunmadığını, hayvanların birikinti, kirli, çamurlu suları içtiklerini ifade etmişlerdi)
- c) ve nihayet çevre ısısı yüksekliğinin kana tesiri, olabileceği kanaatindeyiz.

Şimdi bu faktörlerin teker, teker tartışmasını yapalım.

a) *Botulismus*'lu 55 olayın hemen hepsinde komisyonumuz örnekte midelerde *atonia* tesbit etti (76,77). Otopsi yapılan 16 olayda bilhasıra *rumen* ve *omasum*'un kuru bir gıda kitlesi ile tıklım, tıklım dolu olduğu görüldü (77). Enteritis daima müşahade edilmektedir (5). Bu durum pek tabiidirki hayvanlarda yeme ve içmeye karşı isteksizlik yaratacaktır. Gerek bu isteksizlik, gerekse biraz evvel sayılan diğer sebeplerin de tesiriyle meydana gelen susuzluk, kan suyunun azalmasına ve dehidrasyonun yavaş, yavaş ilerlemesine sebep olur. Kan suyu azaldıkça da sindirim kanalı sekresyonları azalmaya mahkumdur. Zira sığırdaki sindirim kanalına salınan çeşitli salgıların 24 saatlik miktarı kan plazması volümünün birkaç mislidir. Sığırdaki sindirim kanalına salınan salgıların hepsine ait kıymetler bulamadık. Sadece tükürük ve pankreas bezlerinin 24 saatlik salgı miktarlarına ve plazma volümüne ait kıymetler bulabildik. Sığırdaki 24 saatte 50-60 kg. tükürük ve 6.000 cc. kadar pankreas salgısı salınır. (Erkol, M.: *Organlar fizyolojisi*, S. 17, 68, 1956). Mide ve barsak salgıları ise pankreas salgısının birkaç misli olması gerekir. Kan plazması volümü ise 22.000 cc. kadardır (30). Şu halde sığırdaki sindirim salgılarının 24 saatlik miktarı kan plazması miktarının en az dört misli olması gerekir. Bu hususta bir fikir vermek için insana ait kıymetlerin ŞEKİL 3'te bir grafiğini veriyoruz.



(ŞEKİL 3). İNSANDA ÇEŞİTLİ SİNDİRİM SALGILARININ MİKTARLARI (Rakamlar Gamble'den (43) alınmıştır).

Sindirim salgıları bir taraftan salınır, bir taraftan da rezorbe olarak tekrar kana karışır. Fakat salgı miktarı o kadar çokturki kanın suyu azalmış durumda iken ve kayıp telâfi edilemezken sekresyonun aksaması beklenir. Zira plazma volümü azalmasının bir hududu vardır. Bu hududun insanda ekstrasellüler sıvı için % 60, intrasellüler sıvı için % 30 olduğu bildiriliyor (43). Nitekim *botulismus*'lu sağmal ineklerde süt sekresyonu tamamen durmaktadır.

Dehidrasyonun sindirim kanalı salgılarına ne dereceye kadar tesir ettiği iyi bir araştırma konusu olur.

Gıda ve suya karşı olan isteksizlikten bahsederken şunu da kaydetmek yerinde olur. Dehidrasyon bir defa başladımı iştahsızlığın da başlaması umumiyetle görülen bir ârâzdır.

Lemaire ve arkadaşları (68) atları hem sıcağa maruz bırakıp hem susuz bırakınca üç gün içinde kanın konsantr olduğunu ve iştahsızlığın tam yemden kesilme derecesine vardığını görmüşler.

Dicker ve Nunn (28) tecrübi olarak susuz bıraktıkları sıçanlarda iştihanın azaldığını bildiriyorlar. Berry (17), bilhassa postoperatif vak'alarda rastlanan iso - osmolar tipteki dehidrasyonda ekstrasellüler sıvının % 10'u kaybolunca *anorexia*, ve % 20'si kaybolunca su ve gıdayı reddetme müşahede etmiş.

b) Hastalığın görüldüğü bölgelerde hayvanların içme sularının azlığı :

Hastalık görülen köylere gittiğimizde köylülerden hastalık hakkında bildikleri malûmatı da sorup kaydediyorduk. Bu arada hastalığın görüldüğü en sıcak aylarda umumiyetle hayvanlarına verecek kâfi su bulunmadığından da bahsetmişlerdi.

Bütün hayvanlarda çevre ısısının artması ile su içme miktarı da artar. Findlay ve Beakley'in (39) Brody ve arkadaşlarına atfen bildirdiğine göre, bir Jersey ineğinin, çevre ısısı 10°C (50°F) iken günde 50 litre su içtiği, fakat ısı 38° C'a (100° F) çıkınca 195 litre su içtiği müşahede edilmiştir.

Botulismus'lu ineklerde süt sekresyonunun durmasında dehidrasyonun önemi büyüktür. Zira su içme miktarı süt verme miktarına göre değişmektedir. Günde 50 litre süt veren bir inek günde 150 litre su içebilir (51). Vakıa Trakya bölgesinde hastalık dolayısıyla muayene ettiğimiz inekler bu kadar süt vermiyorlardı; fakat hiç değilse günde 40 - 50 litre suya ihtiyaçları vardı. Bunun temin edilemediğini hayvan sahipleri bildirdiğine göre bu bölgedeki hayvanların susuz kaldıkları anlaşılmaktadır.

Ineklerin su ihtiyacı konusu, hastalık bahis konusu olmasa bile çok önemli bir konudur ve hayvanların verimi, dolayısıyla memleket ekonomisi ile ilgilidir. Mullick ve arkadaşlarının (74) ve İtner ve arkadaşlarının (54) araştırmaları, sığırlara serinletilmiş su verdiklerinde bu sığırların kontrol grubundan fazla vücut ağırlığı kazandıklarını göstermiştir.

Findlay'ın (39) Brody ve arkadaşlarına atfeden bildirdiğine göre sıcağa maruz kalan ineklerin kendi üzerlerine insiyaki olarak su sıçrattıkları müşahede edilmiştir.

Bütün bunlar göstermektedir ki bilhassa sıcak ve kurak bölgelerde - ki memleketimizin bir çok yerleri böyledir - sığırlara bol suyun ve hatta mümkünse serin suyun temini hem productiviteyi, hem de sıcağa karşı mukavemetlerini arttıracaktır. Hararetin kana tesiri bahsinde izah edileceği gibi sıcak, sığırlar üzerine insanlardan ve diğer hayvanlardan daha fazla kötü tesir yapar.

c) Çevre Isısının Kana Tesiri :

Isının kan kompozisyonuna tesiri insan vücudunda bir hayli incelenmiştir (11,45,82). Bu hususta geniş bilgi edinmek isteyenler Adolph ve arkadaşlarının (4) eserine ve *Physiological Reviews, Supplementum* No. 3 (1959) daki literatüre müracaat edebilirler.

Çiftlik hayvanlarının kan kompozisyonu üzerine çevre ısısının etkilerini sadece birkaç araştırmacı tetkik etmiştir (39).

Çevre ısısının kan üzerine etkisini tetkik ederken sığırların sıcağa karşı gösterdikleri reaksiyonları ve ısı kaybetme mekanizmalarındaki hususiyetleri incelemek gerekir. İnsanlar kendilerinin rahat oldukları ısı derecesinde sığırlarında rahat olacağı zehabına kapılabilmektedirler. Halbuki insanın sıcağa karşı reaksiyonları ve ısı kaybetme mekanizması ile sığırınki arasında büyük farklar mevcuttur. Evvelâ vücut ısısını ayarlama mekanizmasını kısaca belirttikten sonra sığırla insanın farklarını tetkik edelim. Bu tetkik bize, Türkiyedeki sığır *botulismus*'una bizden evvelki araştırmacıların neden «yaz hastalığı» adını verdiklerini de açıklayacaktır.

Isı hayvanın içinde, yani dokularının hücrelerinde fizyolojik oksidasyon neticesi husule gelir. Mütemadiyen meydana gelen bu ısı çeşitli yollardan kaybedilerek *homiotherm* hayvanların vücut ısısı normal tutulur. *Homiotherm* canlılar vücut ısılarını dört yolla kaybederler. Bunlar: radyasyon, konveksiyon, kondüksiyon ve evaporasyon'durlar. Normal şartlar altında vücut ısısının % 75'i radyasyon, konveksiyon, ve kondüksiyon ile kaybedilir. Bu üç mekanizmanın çalışabilmesi için çevre ısısının vücut ısısından az olması gerekir. Çevre ısısı vücut ısısına eşit olacak derecede yükselirse, bu üç yoldan ısı kaybı durur. Bundan sonra vücut ısısı evaporasyon yoluyla kaybedilir (30). Fakat evaporasyonla kayıp, çevre ısısı vücut ısısından az olduğu zamanlarda da operasyon halindedir.

Bu dört yoldan ısı kaybetme işinde sığırla insan arasında önemli farklar vardır. Bu farkları izah edelim.

1 — Çevre ısısı 26°C'in üstüne çıktığı zaman sığırdaki evaporasyonla su kaybında artış pe kazdır. İnsanda ise aynı ısıda evaporasyonla kayıp çevre ısısının artış nisbetile uygun olarak artar. Bu hal 26°C'in altındaki dereceler-

de sığır için insandan daha iyi bir durum hazırlar. Fakat bu derecenin üstündeki ısılarda insan için sığırdan daha iyi bir durum mevcuttur (23).

2 — Çevre ısısı sığırlar için optimum olan seviyeyi aşınca (Avrupa inekleri için 5° - 16°C'dir) sığırlarda ısı prodüksiyonu azalıyor. İnsanda ise bunun böyle olacağı beklenemez, zira insanda rektal ısı yükselince ısı prodüksiyonu da artmaktadır (39). Sığırlarda görülen bu ısı prodüksiyonu azalması, sıcakta az gıda alma ile, süt prodüksiyonu ile, ve nihayet belki tiroid bezi aktivitesinin azalması ile izah edilebilir (27).

3 — İnsanda deri arter pleksuslarının arterleri, ve vena pleksuslarının venaları birbirinden müstakil olarak seyredeler.

Sığırların derisinde bunlara tekabül eden pleksusların arterleri ve venaları daima beraber seyredeler (47). Bu buluş sığırlarda ısı regülasyonu içinde küçümsenemeyecek bir önem taşır. Zira Bazett (13) tarafından izah edildiğine göre, bir arter ile beraberinde bulunan vena arasında ısı mübadelesi, vücutta ısının muhafazasında önemli rol oynar. Merkezden götürülen sıcak arter kanı, periferden dönen vena kanı tarafından soğutulur ve ısı gene kanda, dolayısıyla vücutta kalır. Böylece mutedil iklim sığırlarının soğuğa iyi uymaları anatomik bir esasa dayanıyor gibidir (39).

4 — Findlay ve Beakley (39) in bildirdiğine göre Goodall ve Yang (47) sığırların interkostal arterlerine çini mürekkebi enjekte etmişler. Neticede hayvanın yanlarında ve sırtında büyük bir deri bölgesinin boyandığını görmüşler. Bu demektir ki arter kanı bu bölgelere gidiyor ve aynı yerlerden vena kanı kalbe ve akciğerlere doğru dönüyor.

Diğer taraftan Bazett (12) göstermiştir ki ağır eksersizlerde aktif olan kasların üzerini örten derinin ısısı, rektal ısının yükselmesinden çok evvel yükselmektedir. Bu sebeple interkostal kaslarla arter ve vena kanları arasında ısı mübadelesi sığırın ısı regülasyonunda önemli rol oynamaktadır. Zira çevre ısısı yükselince sığırlarda şiddetli bir *polypnoea* başlar ve interkostal kaslar çok aktiftirler.

İnsanda ise sığırın gösterdiği *polypnoea* görülmez. Sıcak *stress*'inde sığırın ilk önde gelen müdafaa mekanizması *polypnoea*'dir.

5 — Çeşitli araştırmacıların çiftlik hayvanlarının ter bezleri üzerinde yaptıkları araştırmalar göstermiştir ki bunlar *apocrine* tabiatındadırlar ve kan dolaşımları zayıftır (35,36,38,46,96,97,101). Yapı karakterleri bu bezlerin evaporasyon bakımından zayıf olduklarını ve anatomik bakımdan insaninkine benzemediklerini gösteriyor. Zira insanın ter bezleri ileri derecede *eccrine* tiptedirler ve bunların esas fonksiyonları ısı kaybetmektir. Kuru havada insan saatla bir kilo vücut ağırlığı için tahminen 24 gram ter çıkarabilir (2,3,4). Sığırdaki aynı durumda bu miktar birbuçuk gramdır (Brody ve arkadaşlarına atfen Findlay ve Beakley). O halde, insanda mükemmel bir terleme mekanizması mevcuttur, sığırdaki bu mekanizma zayıftır. Dolayısıyla insan sığırdan daha iyi sığağa dayanır.

6 — İnsan elbisesini mevsime uydurarak kendisini sıcaktan, güneş ışınlarının etkisinden koruyabilir. Sığırların ise doğuştan belirli bir örtüleri ve bunun belirli bir rengi vardır. Değişmez. Sığırın derisinin ve kıllarının vasıfları da ısı kaybetme işinde önemli rol oynar. Meselâ; beyaz bir yüzey, üzerine düşen görünür güneş ışınlarının sadece % 20'sini absorbe eder. Siyah bir yüzey ise % 100'e kadar absorbe eder.

Spektrum'un üç kısmından (thermal, luminous, ve actinic) sadece luminous, yani görünür ışınlar kısmı hayvanın deri ve tüylerinin rengine göre absorbe olur ise de thermal, yani infra-kırmızı ışınları deri ve kıllar tarafından tamamiyle absorbe edilirler ve bu ışınlar absorbe edildikleri cisimlerin ısılarını arttırmaları. Findlay (37,40) hayvan tüylerinin ışınları absorbe etme derecelerini tetkik etmiş ve beyaz, sarı, ve kırmızı renkteki düzgün tüylerin hayvanı güneş ışınlarından en iyi koruduğunu görmüştür. Bizim tetkik ettiğimiz *botulismus*'lu hayvanların hemen hepsi Boz-Irk sığırlardı. Bunların örtülerinin rengi açık gri olduğuna göre hayvanı güneş ışınlarının kötü etkisinden en iyi şekilde korumamaktadır.

Findlay (37) Afrika sığırları ile Jersey sığırlarının örtü renklerine göre üzerlerine düşen güneş ışınlarının ne kadarını reflekte ettirdiklerini tetkik etmiş. Hazırladığı bir grafikte krem beyazından kül grisine kadar oniki renkten krem beyazı ışınların % 15'ini, ve en sonda bulunan kül grisi % 5'ini reflekte ettirdiği görülüyor. Bizim Boz-Irk sığırların rengi bu grafikteki renklerden en ortadakine az, çok uyuyor denebilir ki bu da ışınların % 8,5 kadarını reflekte etmektedir.

Demekki Boz - Irkın güneş ışınlarından müteessir olma derecesi vasattır. Güneş ışınlarının etkisi sığırların fizyolojisi bakımından küçümsenemeyecek kadar önemlidir. Bilhassa sıcak, kurak mevsimde bu büsbütün önem kazanır. Bir fikir vermek için şunu kaydedelim ki Riemerschmid (81)'e atfen Findlay ve Beakley'in bildirdiğine göre doğrudan doğruya güneş ışınlarına maruz kalmada kahverengi bir inekte kılların absorbe ettiği ışınların ısı, hayvanın kendi vücudunda teşekkül eden ısının üç mislidir. *Botulismus* görülen bölgede sığırların bu kurak mevsimde sadece merada otlayarak gıda aldıklarını, ayrıca bir yem verilmediğini, ve güneş altında otlamağa mecbur olduklarını, buna mukabil yeteri kadar su içemediklerini düşünürsek, güneş ışınlarının tesir derecesinin bir kat daha hayvanı kötü duruma soktuğu kendiliğinden meydana çıkar.

Bütün bu hakikatlerden çıkan mana şudur : Sığır soğuğa adapte olmuş bir hayvandır; sıcak, bu hayvan üzerinde insandakinden çok daha fazla *stress* yaratır.

Bu izahatımızın sonunda şu neticeye ulaşmak istiyoruz: *Botulismus* henüz teşhis edilmediği sıralarda bu hastalığa «yaz hastalığı» adı takılmıştı. Zira veteriner hekimleri görüyorlardı ki hastalık en sıcak ve kurak mevsimde çıkıyor; hayvanlar sıcaktan korundukları, gölgeye alındıkları ve üzerlerine ıslak bezler örtüldüğünde kendilerini daha

iyi hissediyorlar, kronik olaylarda iyileşmeye doğru daha sür'atle gidiliyordu. Normal sığırlarda bile sıcak *stress* yarattığına göre, dehidrasyon başlamış ve kanda koyulaşma başlamış *botulismus*'lu sığırdan sadece kötü etkisinin bir kat daha fazla olacağı aşikârdır.

Sığırların sıcağa tahammülü konusunda diğer bir nokta daha varki bizim köylümüzün hayvanlarını beslemeleriyle ilgilidir. Rasyonunu iyi alan bir hayvanın soğuğa iyi dayandığı malumdur. Yüksek değerli rasyon ile beslemenin hayvanlarda fazla ısı prodüksiyonuna ve deri ısısının artmasına sebep olduğu da malumdur (15). Fakat koyunlarda yapılan deneylerde (80) kötü beslenmede hayvanların sıcağa tahammül kabiliyetlerinin azaldığı görülmüştür. Findlay ve Beakley'e (39) göre açlık ihtimali hayvanın neuro - endocrinologic sistemine tesir ederek ısı kaybetme mekanizmasında bozukluk yapıyor.

Sığırlarda vücut ısısının ayarlanması hususunda anatomik ve fizyolojik özelliklerin tartışması yapıldıktan sonra şimdi çevre ısısının kan üzerine ne gibi etkileri olduğunu tartışabiliriz. Bu konuya Barbour'un (9) bir cümlesiyle başlamak münasip olur. Bu yazar, «*homeiotherm* hayvanlar, kan suyunun *homeostasis*'ini vücut ısısı *homeostasis*'i için feda etmeye meyyaldirler» diyor. O halde, sıcak kanlıların organizması, vücut ısısını normal tutabilmek için kanın suyunu feda edebiliyor.

Birçok canlı organizmalar soğuktan veya sıcaktan dolayı bunların vücutlarındaki su miktarı ve suyun dağılımında değişmeler yüzünden ölüme sürüklenirler. Birden bire sıcağa maruz kalmada, önce kan plazması sulanır (11), kan volümü artar (26). Bu durumda kanın solid maddeleri, hemoglobini ve plazma proteinleri konsantrasyonu azalır (67); serumun evaporasyon basıncı artar (8). Sıcakta 2 ilâ 6 saat çalışan bir insanda, fakat istediği kadar su içmiş insanda, gerek plazma gerek hücre volümünde % 13 kadar artma görülmüş (82). Bass ve mesai arkadaşları (11), sıcağa karşı vücut sıvılarının ilk reaksiyonu olan *hemodilution*'un sebebini, terlemeğe hazırlık için interstitial sıvının vasküler sisteme geçmesine atfediyorlar. Gene aynı yazarlar, sıcak devam ederse vücut depolarından alyuvarların ve proteinlerin sirkülasyona ilâve edildiğini ve neticede, dehidrasyon olmadığı takdirde, kanın plazma volümü artmakla beraber kan kompozisyonunda pek az değişiklik olduğunu kaydediyorlar. Bu mütalaalar insan içindir. Köpeklerde ve danalarda yapılan deneyler de biraz yüksekçe sıcağa maruz kalmada *hemodilution* görülmüştür (39). Bianca (19), altı aylık danaları 35°C'ta 2,5 saat bıraktığında hafif bir dehidrasyonun husule geldiğini müşahade etmiş. Fakat bunlarda susuzluk bahis konusu değildir.

Mamafi, hem sıcak hem de susuzluk beraber olunca durum değişmektedir. Kanter (57) köpekleri hem susuz bırakıp hem de 44° - 48°C'a 3-4 saat maruz bırakınca hem ekstrasellüler, hem intrasellüler sıvıda zalma müşahade etmiş.

Lemaire ve mesai arkadaşları (68) atlarda terleme ile dehidrasyon husule gelip gelmeyeceğini tetkik ettiler. Hayvanlar iklim şartları kontrol edilebilen odaya konuldular, üç gün su verilmedi ve odanın ısısı 24°C'ye çıkarıldı. Susuzluk devresinden evvel ve sonra kan alındı ve muayene edildi. Neticede:

kanın konsantrite olduğu, iştihanın azaldığı, kanın viskozitesinin arttığı görülmüş.

Botulismus görülen bölgelerde hayvan normal iken yeteri kadar su bulamadığı, hasta sığırların ise su içmedikleri, çevre ısısının hastalık görülen aylarda 24°C'nin üstüne çıktığı düşünülürse, bu hayvanlarda dehidrasyonun teşekkülüne sıcaklığın yardım ettiği anlaşılmış olur. (Tekirdağ meteoroloji istasyonunun resmi kayıtlarını Veteriner Müdürü bay Sabri Ürpeklî bize göndermek lütfunda bulundu. Bu listelerde, hastalığın tetkik edildiği Temmuz ayında ısının gölgede günlük ortalamasının 26°C'a kadar çıktığı ve aylık maksimal ısının 33°C olduğu görülmektedir).

Isı kaybında evaporasyon en önemli vasıta ve meselâ 33°C'ta 1 gram suyun evaporasyonu beraberinde 580 kalori götürür. Sıcakta insan daha ziyade terleme ile, sığır ise daha ziyade respirasyon yollarından evaporasyonla ısısını regüle eder. Bu sebeple sığırın sıcaklığa karşı gösterdiği ilk reaksiyon *polypnoea*'dir. Sığırın solunum adedinin bariz derecede arttığı çevre ısısı ırka göre değişiyor. Meselâ, Holştاین için bu kritik ısı 16°C, Jersey için 21°C, Brahman için 26°C'tır (39). Memleketimizdeki Boz-Irk sığırlar ne Holstein kadar soğuga, ne de Brahman kadar sıcaklığa adapte olmuştur. Belki Jersey ile Brahman arasında bir yer işgal eder; yani *polypnoea* göstermesi için kritik ısı 21° ile 26°C arasında bir yerde olsa gerek.

Sığırdaki *polypnoea*'nın husulü için tenbih yeri bazılarına göre perifer, bazılarına göre merkez, bazılarına göre de her iki yerdir. Beakley ve Findlay (14)'in deneylerinde danalar, 30°C'dan az ısıda buldukları zaman *polypnoea* göstermişler. Fakat rektal ısı artmadığı halde solunum artması, tenbihin periferde husule geldiği fikrini uyandırıyor. Lim ve Grodins (69), *hypothalamus*'un, deri altı dokusunun ve rektumun ısılarını kaydederken hayvanı sıcak hücreye koyarak yaptıkları deneylerde hem periferik, hem de sentral tenbihin *polypnoea* yarattığını, fakat sentral ısı tenbihinin daha önemli olduğunu bulmuşlar. Bligh (21) ise *ar. carotis communis*'e thermocouple yerleştirerek yaptığı deneyde, beyine giden kan henüz ısınmadan *polypnoea*'nın husule geldiğini görerek tenbihin periferde olduğu manasını çıkarıyor.

Susuz kalan hayvanların hayatlarını devam ettirebilmelerinin, idrarlarını konsantrite etme kabiliyetleri ile mütenasip olduğunu ima eden deliller vardır (28). Dicker ve Nunn (28), susuz kalan rat'larda idrarın antidiüretik aktivitesinin daimi surette arttığını buldular. Serumun antidiüretik aktivitesinin yazın artıp kışın azaldığı Macfarlane ve Robinson (70), ve keza Yoshimura ve Morishima (103) tarafından bildirilmiştir.

Memeli hayvanlar vücut suyunun ancak muayyen bir kısmının kaybına tahammül edebilirler. Literatürde bu hususa ait birbirini tutmayan kayıtlara rastladık. Adamsons ve mesai arkadaşlarına (1) göre vücut suyunun % 15 i kaybedilirse ölüm husule gelir, (fakat deve vücut suyunun % 40'ını kaybet-

tiği halde de yaşayabilir). Buna mukabil Yoshimura ve mesai arkadaşları (102), sekiz gün aç ve susuz kalan bir budist din adamının vücut suyunun % 23'ünü kaybettiğini ve yaşadığını bildiriyorlar.

Susuz kalmış insanda ve botulismus'lu sığırdaki hematokrit artışını mukayese etmiş (CETVEL 5), sığırdaki artışın daha yüksek olduğunu görmüş, ve bunun sonradan tartışılacağını kaydetmiştik. Başka araştırmacılar normal inekleri ve fareleri susuz bırakarak kanın konsantrasyon derecelerini araştırmışlar (61,99). Susuz kalan insanda, botulismus'lu (kronik ve akut) sığırdaki, sağlam inekte ve faredeki kan konsantrasyon derecelerini mukayese maksadiyle CETVEL 8 hazırlandı.

CETVEL 8.

	S u s u z K a l a n				
	Normal İnsanda 8.gün	Botulismus'lu Sığırdaki (kronik) 7.gün	Botulismus'lu İnekte (akut) 2.gün	Normal İnekte 3.gün	Normal Farede 8.gün
Hematokrit kıymeti, %	50.0	46.8	47.0	44.0	57.0
Normale nazaran artış nisbeti, %	27.2	33.7	34.2	22.0	30.0

Susuzluğun sekizinci gününde normal insanda ve normal farede kan konsantrasyon dereceleri birbirine çok yakın. İnsanda % 3 kadar daha az. İnsan üzerinde bu araştırmayı yapan yazarlar (102) dini sebeplerle aç ve susuz kalan bu insanın yatakta yatar vaziyette istirahat ettiğini ve ancak bu şekilde ileri bir dehidrasyona tahammül edebildiğini kaydediyorlar. Hayvanları böyle bir istirahate koymak imkânsızlığı, belki aynı uzunluktaki zaman zarfında biraz daha ileri dehidrasyon göstermelerinde bir faktördür. Antidiüretik hormon salınması ve idrarlarını konsantrasyon etme kabiliyetleri gibi daha karışık faktörlerin de rolü olabilir.

Sığırlarda ise dehidrasyonun daha çabuk meydana geldiği CETVEL 8 den anlaşılmaktadır. Normal inekte susuzluğun daha üçüncü günü kanın % 22 kadar konsantrasyon olması bunu gösteriyor. Botulismus'lu inekte, hastalığın akut seyrettiği olayda, susuzluğun ikinci gününde % 34 kadar kanın konsantrasyon olması, hayvanın hastalıktan önce de yeteri kadar su alamadığına ve esasen kanın bir miktar suyunu kaybettiğine delâlet eder. Zira normal ve tecrübeden önce suyunu iyi almış inekte susuzluğun üçüncü gününde bile bu derece ileri kan konsantrasyonu görülmemektedir.

Bu durum sığırlara bol ve serin suyun temin edilmesine bir daha işaret etmekte, gerek hastalıklara mukavemet, gerekse verimin artması için bunun lüzumlu olduğunun hayvan sahiplerine anlatılmasının gerektiğine bizi inandırmaktadır.

Trakya'da *botulismus* görülen bölgelerde köylüler, yaz aylarında sığırlara tuz vermediklerini bildirmişlerdir. Yazın bu bölgelerde su bulunmadığı için hayvanlarına tuz verirlerse daha fazla susayacaklarını, tuz vermemekle su içme ihtiyacını azaltacaklarını düşünüyorlardı.

İnsanlar hem sıcağa maruz kalıp hem de tuz almasalar sür'atle tehlikeli bir dehidrasyon husule gelir. Fakat sığırlar aynı şartlar altında tuzsuzluğa tahammül ederler. Zira insan sıcakta terlemekle ısı kaybeder ve ter ile tu kaybı büyüktür. Halbuki sığırlar sıcakta daha ziyade *polypnoea* göstererek solunum yollarından evaporasyonla ısı kaybederler ve bunda tuz kaybı yoktur. Kanter (55) susuz bıraktığı köpekleri sıcak odaya koyarak dehidrasyon meydana getirdiğinde, hayvanların plazma natriyum konsantrasyonunun arttığını ve dehidrasyondan sonra yalnız su içmekle kanın ozmolar düzeninin yeniden kurulduğunu görmüştür. Çünkü köpekler de sığırlar gibi *polypnoea* ile ısı kaybederler. Yalnız, köpek tecrübesinde deneyden evvel hayvanların tuz almamaları bahis konusu değildir. Trakya'da *botulismus* görülen bölgelerde hayvan sahipleri yaz boyunca sığırlara tuz vermediklerinden bahsettiler. Vakıa hayvanlara tuz vermemekle ileri derecede tuzsuzluk ârâzı meydana gelmez, zira gıdaları ile aldıkları tuz vücudun ozmotik düzeninin normal tutulması için kâfidir (64). İleri derecede tuzsuzluk ârâzı meydana gelmez ama, ileri olmıyan derecede ne gibi değişikliklerin meydana geldiğini, kan suyunun kaybına sebep olup olmadığını, oluyorsa ne derece olduğunu bilmiyoruz. Bunun Trakya'da Boz-Irk sığırlar üzerinde tetkiki gerekir.

Isının kana olan tesirinden başka diğer fizyolojik fonksiyonlara tesirlerini ve *botulismus*'lu hayvanlarda görülenleri kısaca kaydedelim. Sıcak 20°C'ı aşınca sığırlarda *polypnoea* yarattığından bahsettik. Sıcağa maruz kalan danaların solunum adedi ineklerden daha fazla artar. Bu artış hakkında bir fikir vermek için Findlay'in (41) bulduğu rakamları veriyoruz: Dört aylık Ayrshire danaları 20°, 30° ve 40°C'a maruz bırakılınca solunum sayıları dakikada 70,120,145 bulunmuş.

Çevre ısısı çok defa 25°C'ı aştığı halde muayene ettiğimiz *botulismus*'lu sığırlarda *polypnoea* görmedik. Bunun çeşitli sebepleri olabilirse de ilk akla gelen kısmi veya tam açlık ve susuzluktur. Wiggers (100) açlıkta solunum sayısının ve volümünün, oksijen kullanma ve CO₂ çıkarmanın azaldığını bildiriyor. Mamafi, dehidrasyona uğra-

miş bu hastalarda *polypnoea* görülmemesinin, evaporasyonla su kaybını azaltarak dehidrasyonu büsbütün arattırmamak gibi uzviyetin bir müdafaa mekanizması ile ilgili olması da hatıra gelir. Zira Barker ve Adolph (10) rat'larda yaptıkları deneylerde dehidrasyon arttıkça evaporasyonun azaldığını bulmuşlar.

Müşahedeler umumiyetle göstermiştir ki çevre ısısı artması, çok yüksek ısı müstesna (19), sığırdaki kalp atım sayısına tesir etmiyor (39). Sığır için optimum sayılmıyacak kadar sıcak havalarda muayene ettiğimiz *botulismus*'lu hayvanlarda kalp atımı sayısında artma müşahede etmedik.

Netice

Botulismus'lu olayların % 65'inin laktasyon devresinde bulunan ineklerden ve % 10'unun vücut inkişafı çağında bulunan genç hayvanlardan tereküp etmesi, bu fizyolojik faktörlerin yarattığı madeni maddeleri yeteri kadar alamadıklarından *osteophagia* göstermelerine ve diğer sığırlardan fazla *botulinum* toksini almalarına sebep olmaktadır. Hernekadar koruyucu aşı ile *botulismus*'un önüne geçilmekte ise de hastalığın görüldüğü trakya bölgesinde madeni maddelerin noksanlığını bertaraf edecek tedbirlerin alınması gerekir. Hayvanların sağlığı, verimlerinin artırılması ve memleket ekonomisinin korunması için bu tedbirler elzemdir.

Botulismus'a yakalanan hayvanların hematolojik muayenelerinde, hastalığın şiddetine, tipine ve seyrine göre, kanlarının hafif, orta veya ileri derecede konsantre olduğu ve bunun dehidrasyondan ileri geldiği görüldüğünden tedavi imkânları mevcut olan vak'alarda ilk iş olarak dehidrasyon durumunu düzelterek tedbirlerin alınması gerekmektedir. Kan muayeneleri ve bilhassa hücre volümü tayini ile kanın suyunu kaybetme derecesi ve kanın elektrolit durumu incelenerek dehidrasyonun düzeltilmesi, tedavinin muvaffakiyeti için şarttır.

Sıcakın sığırlar için elverişsiz olduğu, bu hayvanların soğuğa daha iyi adapte oldukları gözönüne alınırsa, esasen dehidrasyona uğrayan *botulismus*'lu hayvanların sıcaktan korunmasına lüzum vardır.

Botulismus'te sindirim kanalındaki *atonía* sebebiyle olayların hemen hepsinde *constipation* görülmektedir. *Atonía* ve *constipation*'un bertaraf edilmesi hastaların tedavisinde önemli rol oynayacağı tabiidir. Bu cihet esasen bilinmekte ve klasik kitaplarda bile tavsiye edilmektedir. Fakat dehidrasyonun düzeltilmesi gerektiğine dair bir kayda rastlamadık. Dehidrasyon düzeltilmedikçe sindirim salgıları düzelmeyeceğinden diğer tedaviler neticesiz kalır. Sindirim kanalı tekrar normal fonksiyonuna başlayınca hayvanın yeme ve içmesi yavaş, yavaş başlayabilir ve dehidrasyon tabii yoldan düzelmeye başlar.

Trakyanın *botulismus* görülen kurak bölgelerinde hayvanların yeteri kadar içecek su bulamamaları, hasta olmasalar bile kan suyunu kaybetmelerine sebep olmaktadır. Hiç şüphe yoktur ki susuzluk hayvanların her çeşit verimlerine kötü tesir eder. Nitekim *botulismus*ta dehidrasyon ilerleyince süt salınması tamamen durmaktadır.

Ö Z E T

1. Trakya bölgesinde sığırlarda 20 - 25 seneden beri görülen mahiyeti meçhul bir hastalığın sebebini bulmak üzere yapılan araştırmada hematolojik muayeneler yapıldı. Başlangıçta hastalığın mahiyeti bilinmediği için hematolojik muayeneler belirli bir amaca yöneltilemeyeceğinden umumi kan muayeneleri tatbik edilerek bir ipucu elde edilmek istendi.

2. Komisyonumuzun tetkikinden sonra hastalığın *Clostridium botulinum*'un D tipinden ileri gelen *botulismus* olduğu tesbit edildi. Yalnız Tekirdağ bölgesinde 40.000 kadar hayvana koruyucu aşı tatbik edilince hastalığın tamamen durması, teşhisin doğruluğunu kesin olarak ispat etti.

3. Rossi ve Vigel'e ait literatürden başka hayvan *botulismus*'unda kan muayenesine ait literatüre rastlamadık. Bu yazarlar alyuvarların azaldığını, *monocyte*'lerin fevkalâde arttığını bildiriyorlar. Bizim buluşlarımız ise bilâkis alyuvarların, dehidrasyon sebebiyle, arttığını, *monocyte*'lerde kayda değer bir değişiklik olmadığını gösterdi.

4. Muayene edilen *botulismus*'lu hayvanların % 85'inin dişi ve bunların % 65'inin süt veren buzağılı inek olması, laktasyonun bu hastalığın *epizootologie*'sinde önemli bir faktör olduğunu göstermiştir.

5. Olayların seyrine ve dehidrasyonun derecesine göre kan viskozitesinin arttığı görüldü.

6. Gene dehidrasyonun derecesine göre, alyuvar, hemoglobin ve hematokrit kıymetlerinin arttığı görüldü. Hematokritin artması sebebiyle sedimantasyon hızı yavaşlamıştı.

7. Dehidrasyon, dolayısıyla hemokonsantrasyon arttıkça renk indeksinin ve ortalama korpüsküler hemoglobinin azaldığı görüldü. Alyuvar sayısı 11 milyonu aşan olaylarda renk indeksi ve ortalama korpüsküler hemoglobin kıymetleri normal hudutların dışında kaldı.

8. Olayların ekserisinde (% 73'ünde) ortalama korpüsküler volüm normal ortalama kıymetlerden düşük bulundu. Bu volüm küçülmesi dehidrasyon dolayısıyla alyuvarların su kaybetmelerine atfedildi.

9. Olayların yarısında *neutrophilia* ve *lymphopenia* görüldü. Bilhassa bariz *eosinopenia* gösteren 6 olayda *lymphopenia* ve *neutrophilia*'nın da beraber bulunuşu stress reaksiyonuna atfedildi. Stress sebebinin açlık, susuzluk, dehidrasyon ve hastalığın meydana getirdiği diğer arzuların olabileceği münakaşa edildi.

10. *Botulismus* görülen bölgelerde yazın kurak mevsimde hayvanlar yeteri kadar içecek su bulamadıklarından ve çevre ısısı yüksekliğinin buna inzımanı sebebiyle, hastalıktan önce bile, hayvanların bir miktar kan sularını kaybettikleri, hastalığın bunu büsbütün artırdığı kanaatine varıldı.

11. *Botulismus*'ta görülen semptomlar ile yakın ilgisi dolayısıyla dehidrasyon ve vücut ısısı ayarlanması hakkında özel referans verildi. Sıcağa tahammül bakımından insan ile sığırın farkları belirtildi.

12. Çevre ısısı sığırda *polypnoea* yaratacak kadar yükseldiği halde, *botulismus*'lu sığırlarda *polypnoea* müşahade edilmedi. Bunun muhtemel üç sebebi olabileceği düşünüldü: a) Boz-Irk sığırın sıcağa iyi adapte olması, b) açlık ve susuzluk, c) esasen mevcut dehidrasyonu evaporasyonla büsbütün artırmamak için uzviyetin bir müdafaa reaksiyonu.

13 Umumiyetle *botulismus*'lu sığırların kalp atım sayısında kayda değer bir değişme görülmedi.

S U M M A R Y

HEMATOLOGICAL STUDIES IN BOVINE BOTULISM
AND THE EFFECTS OF DEHYDRATION AND ENVIRONMENTAL
TEMPERATURE ON THE BLOOD OF CATTLE

1. Several years ago a research committee was appointed to study an undiagnosed disease which had caused serious losses among cattle in Terracia, Turkey for about 20 to 25 years. As a member of this committee the author made examinations of blood and urine of both affected and apparently normal cattle of the area. The first of these studies were directed toward finding a clue as to the cause of the trouble. They included the tests and determinations that are made in routine blood and urine examinations.

2. The disease was diagnosed by the committee as botulism caused by the toxin of *Clostridium botulinum* type D. Preventive vaccination of 40,000 cattle against botulism prevented the disease, thus confirming the diagnosis.

3. Only one reference was found in the literature to blood studies in botulism in domestic animals (Roßi and Vigel). They reported a reduction in the number of red blood cells and a great increase in the percentage of monocytes. The author, on the contrary, found an increase in the number of red blood cells due to dehydration and no definite change in the percentage of monocytes.

4. Eighty five per cent of the cases were in females and 65 % of these were lactating, thus indicating that lactation is an important factor in the epidemiology of bovine botulism. (Most of the cases were in Grey - Steppe cattle).

5. Hematological studies showed apparently normal cattle in the area were moderately dehydrated. This was due to a shortage of drinking water and to high environmental temperatures during the dry summers.

6. The cattle suffering from botulism were moderately to severely dehydrated.

7. The viscosity of the blood increased as the dehydration increased.

8. The number of erythrocytes, the hemoglobin value, and the packed cell volume increased as dehydration increased. The sedimentation rate decreased as the packed cell volume increased.

9. As the hemoconcentration increased the color index and the mean corpuscular hemoglobin decreased. Both these were below the normal range in those cases in which the red blood cell counts exceeded 11 million per cubic millimeter.

10. In 73 % of the cases the mean red cell volume was less than normal. This was attributed to loss of water due to dehydration.

11. Neutrophilia and lymphopenia were seen in about 50 % of the cases. Six animals with pronounced eosinopenia showed neutrophilia and lymphopenia. This was attributed to stress reaction. The stress was thought to be due to fasting, dehydration, and/or other changes due to disease.

12. Special attention was given to dehydration and body temperature regulation because of close relations between these and the occurrence and symptoms of botulism. The differences between man and cattle in tolerating high environmental temperatures were discussed.

13. Polyphoea was not observed in the botulism cases although environmental temperatures reached the critical level (day's average in shade 75-80 F.). Possible causes for this phenomenon are thought to be (a) Grey-Steppe cattle are well adapted to the climate; (b) fasting; and (c) a possible defense mechanism of the body which prevents an increase by evaporation of an already existing dehydrated state.

REFERENSLER

1. Adamsons, K.; Engel, S. L.; van Dyke, H. B.; Schmidt - Nielsen, B., and Schmidt - Nielsen, K.: *Endocrinology*, **58**: 272 (1956).
2. Adolph, E. F.: *Amer. J. Physiol.*, **123**: 486 (1938).
3. Adolph, E. F., and Dill, D. B.: *Amer. J. Physiol.*, **123** : 369 (1938).
4. Adolph, E. F.; Rahn, H.; Gosselin, R. E.; Brown, A. H.; Rothstein, A.; Tawbin, A. J.; Wills, J. H., and Molnar, J. W.: *Physiology of man in the desert*. Interscience Publishers, New York, N. Y., (1947).
5. Aygün, S.T.: Bulaşık ve salgın hastalıklar bilimi. Sümer Matbaası : Ankara, IV Bölüm. Sayfa 79-93 (1947-48).
6. Barbour, H. G.; Loomis, N. M.; Frankmann, R. W., and Warner, J. H.: *J. Physiol.* **59**: 300 (1924).
7. Barbour, H.G.; Dawson, M. H., and Neuwirth, I.: *Amer. J. Physiol.*, **74** : 204 (1925).
8. Barbour, H. G., and Gilman, A.: *Amer. J. Physiol.*, **107**: 70 (1934).
9. Barbour, H. G.: *Temperature - its measurement and control in science and industry*. New York: Reinhold Publishing Co., (1941).
10. Barker, J. P., and Adolph, E.F.: *Amer. J. Physiol.*, **173**: 495 (1953).
11. Bass, D. E., and Henschel, A.: *Physiol. Rev.*, **36**: 128 (1956).
12. Bazett, H. C.: *Physiol. Rev.*, **7**: 531 (1927).
13. Bazett, H.C.: *The physiology of heat regulation and the science of clothing*. London: W. B. Saunders Co., (1949).
14. Beakley, W. R., and Findlay, J. D.: *J. agric. Sci.*, **45**: 452 (1955).
15. Benedict, F. G., and Ritzman, E. G.: Findlay ve Beakley (1954) den site edildi.
16. Best, C. H., and Taylor, N. B.: *The physiological basis of medical practice* 3rd. Ed. The Williams and Wilkins Co.: Baltimore, (1950) P. 149.
17. Berry, B. E. L.: *A. M. A. Arch. Surg.*, **67**: 408 (1953).
18. Beutler, M.: *Schweiz. Arch. Tierhk.*, **97**: 465 (1955).
19. Bianca, W.: *Schweiz. Arch. Tierhk.*, **95**: 451 (1953).
20. Bibile, S. W. J.: *Endocrinol.*, **9**: 357 (1953).
21. Bligh, J.: *J. physiol.*, **136**: 413 (1957)
22. Breuer, G.: *Tierarzt. Umschau*, **4**: 303 (1949).
23. Brody, S.: *Bioenergetics and growth*. New York: Reinhold Publishing Co., (1945).
24. Cape, B. D. T.: *Edinb. med. J.*, **59**: 374 (1952).
25. Coffin, D. L.: *Manual of veterinary clinical pathology*. 3 rd. Ed. Comstock Publishing Co., Inc., Ithaca, N. Y. (1953).
26. Dade, H. E.; Burge, G. J., and Brodys, S.: *Amer. J. vet. Res.*, **18**: 97 (1957).
27. Dempsey, E. W., and Astwood, E. B.: *Endocrinol.*, **32**: 809 (1948).
28. Dicker, S. E., and Nunn, J.: *J. Physiol.*, **136**: 235 (1957).

29. Dougherty, T., and White, A.: *J. Lab. and Clin. Med.* **32**: 584 (1947).
30. Dukes, H. H.: *The physiology of domestic animals*. 6 th. Ed. Comstock Publishing Co., Inc., Ithaca, New York (1947).
31. du Toit, -: Meier, K. (1927) den site edildi.
32. Elkinton, J. R., and Taffel, M.: *J. Clin. Invest.*, **21**: 787 (1942).
33. Everett, M. R.: *Medical biochemistry*. Paul B. Hoeber, Inc., New York - London. 2 nd. Ed. (1946).
34. Fiennes, R. N. T. - W -: *Nature*, London, **170**: 934 (1952).
35. Findlay, J. D., and Yang, S. H.: *Nature*, London, **161**: 1012 (1948).
36. Findlay, J. D.; Goodall, A. M., and Yang, S. H.: *J. Dairy Res.*, **17**: 22 (1950).
37. Findlay, J. D.: *Bull. Hannah Dairy Res. Inst.*, No. 9 (1950).
38. Findlay, J. D., and Yang, S. H.: *J. agric. Sci.*, **40**: 127 (1951).
39. Findlay, J. D., and Beakley, W. R.: *Environmental physiology of farm mammals*. A chapter in progress in the physiology of farm animals. Edited by Hammond. J. Vol. 1. pp: 252 - 298. London: Butterworths Scientific Publications (1954).
40. Findlay, J. D.: *Met. Monogr.*, **2**: 19 (1954).
41. Findlay, J. D.: *J. Physiol.*, **136**: 300 (1957).
42. Garner, R. J., and Uhsworth, K.: *Veterinary Rec.*, **65**: 228 (1953).
43. Gamble, J. L.: *Chemical anatomy, physiology and pathology of extracellular fluid* Harward Univ. press: Cambridge, Massachusetts (1947).
44. Geurden, L. M. G.: *Botulism in men and animals*. Report of the 14. International Vet. Congr. London, **3**: 326 (1949).
45. Glaser, E. M.; Berridge, F. R., and Prior, U. M.: *Clin. Sci.*, **9**: 181 (1950).
46. Goodall, A. M., and Yang, S. H.: *J. agric. Sci.*, **42**: 160 (1952).
47. Goodall, A. M., and Yang, S. H.: *J. agric. Sci.*, **44**: 1 (1954).
48. Gürtürk, S.: *Türk Vet. Hek. Dern. Derg.*, **24**: 1612 (1954).
49. Halfner, E.: *Inaug. - Diss.*, Berlin (1925).
50. Hâkiöglü, F.: *Dtsch. tierärzt. Wschr.*, **64**: 421 (1957).
51. Hammond, J.: *Progress in the physiology of farm animals*. London, Butterworths Scientific Publications (1954).
52. Hoff, F.: Karg, H. (1955) den site edildi.
53. Holman, H. H.: *Brit. Vet. J.*, **111**: 440 (1955).
54. Ittner, N.R.; Kelly, C. F., and Bilbert, H. R.: *J. Anim. Sci.*, **10**: 742 (1951)
55. Jacquet, J., et Prévot, A. R.: *Bull. L'academie Vét. France*, **26**: 133 (1953).
57. Kanter, G. S.: *USAF School of Aviation Medicine, Project No. 21 - 1202 - 0002*. Report No. 1, July (1954).
58. Karg, H.: *Zentrabl. f. Veterinärmedizin*, **2**: 682 (1955).
59. Kelly, C. F.; Bond, T. E., and Ittner, N. R.: *Agric. Engng.*, **31**: 601 (1950).
60. Kelly, C. F., and Ittner, N. R.: *J. Anim. Sci.*, **10**: 601 (1950).
61. Kovács, E.; Bachroch, D.; Jacobovits, A.; Horáth, E., and Korpássy, B.: *Endocrinol.*, **31**: 17 (1954).
62. Kramár, J.; Wilhelmj, C. M.; Meyers, V. W.; Milani, D. P.; Gunderson, D. E.; Shuput, D.; Bacher, E. M., and Mahoney, P. S.: *Amer. J. Physiol.*, **178**: 486 (1954).
63. Kramár, J.; Meyers, V. M., and Peetz, D. J.: *J. Lab. Clin. Med.*, **33**: 395 (1954).
64. Lang, K., und Schoen, R.: *Die Ernährung, Physiologie, Pathologie, Therapie*. Sahife 106. Springer Verlag: Berlin (1952).
65. Langendorff, H., and Tonutti, E.: *Aerzt. Forschung*, **3** : 197 (1950.)
66. Lapcevig, E.: *Off. Int. des epizooties. Rapport à la 22. session*. No. 336 (1954).
67. Lee, D. H. K., and Mulder, A.G.: *J. Physiol.*, **84**: 410 (1935).

SİĞİR BOTULİZMUS'U

68. **Lemaire, R.; Busson, F., et Orue, J.:** Bull. Sté. Chim. Biol., **35:** 1027 (1953).
69. **Lim, P. K., and Grodins, F.S.:** Amer. J. Physiol., **180:** 445 (1955).
70. **Macfaylane, W. V., and Robinson, K. W.:** J. Physiol., **135:** 1 (1957).
71. **Malkmus, B.:** Clinical diagnostics of the internal diseases of domestic animals. 11 th edition, Alex eger, Inc., Chicago. (1944). P. 311.
72. **Manninger, B., und Mòcsy, J.:** Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere. 11. ungearbeitete Auflage. Band 2. Veb Gustav Fischer Verlag-Jena (1959).
73. **Meier, K.:** Inaug. - Diss., Hannover (1927).
74. **Mullick, D. N.; Murty, V. N., and Kehar, N. D.:** J. Anim. Sci., **11:** 42 (1952).
75. **Noyan, A.:** A. Üniv. Veteriner Fakültesi Dergisi, **6 :** 11 (1959).
76. **Özgen, H., ve Özcan, C.:** A. Üniv. Veteriner Fakültesi Dergisi, **1:** 1 (1954).
77. **Pamukçu, A. M.:** Zentralbl. f. Veterinärmed., **1:** 705 (1954). Ve Türk Vet. Hek. Dern. Dergisi, No. 96-97: 1711 (1954).
78. **Pincus, G., and Elmadjian, F.:** J. Clin. Endocrinol., **6:** 295 (1946).
79. **Pincus, G.:** Recent Progres in Hormone Res., **1:** 123 (1947).
80. **Rieck, R. F.; Hardy, M. H.; Lee, D.H.K., and Carter, H.B.:** Aust. J. agric. Res., **1:** 212 (1950).
81. **Riemerschmid, G.:** J. S. Afr. vet. med. Assn., **14:** 221 (1943).
82. **Robinson, S.:** Physiology of heat regulation and the Science of Clothing. London: W. B. Saunders Co., (1949).
83. **Rossi, -, et Vigel,-:** Curasson, G. Maladies infectieuses des animaux domestiques. Tome second, Vigot frères, Editeurs. Paris (1947)'den site edildi.
84. **Selye, H.:** Endocrinology, **21:** 169 (1937).
85. **Selye, H.:** J. Clin. Endocrinol., **6:** 117 (1946).
86. **Selye, H.:** Montreal, Acta Inc., 822 pp. (1950).
87. **Söylemezoğlu, M., and Wells, J. A.:** Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., **77:** 43 (1951).
88. **Sterne, M., and Wentzel, L.M.:** Reports of 14 th International Vet. Cong., London, **3:** 329 (1949).
89. **Steyn, D.G.:** J.S. Afr. vet. med. Assn., **21:** 81 (1950).
90. **Ströhle, O.:** Inaug.- Diss., München (1950).
91. **Swingle, W.W.; Eisler, M.; Ben, B.; Maxwell, R.; Baker, C., and le Brie, S. J.:** Amer. J. Physiol., **178:** 341 (1954).
92. **Theiler, A., und Robinson, E.M.:** Zeitschr. f. Infektionskrankheit, parasitaere Krankheit, u. Hyg. d. Haustiere, **31:** 165 (1927).
93. **Ubertini, B., et Bianchi, E.:** Off. Int. des epizoot., Rapport à la 27. session. No. 328 (1954).
94. **Van Zijl, W. J.:** Onderzoekingen verricht in het Laboratorium voor Veterinaire Physiologie der Rijksuniversiteit te Utrecht, **5:** 485 (1950).
95. **Verge, J.:** Recuil de Méd. Vet., **127:** 767 (1951).
96. **Villares, J. B., and Berthet, L. A.:** Findlay and Beakley (1954)'den site edildi.
97. **Villares, J.B., and Berthet, L.A.:** Findloy and Beakley (1954)'den site edildi
98. **Wachholder, K., und Theile-Schlüter, R.:** Pflügers Archive f. die Gesamte physiol. des Menschen u. der Tiere, **264:** 335 (1957).

99. **Wehmeyer, P.:** Acta path. microbiol. Scand., **34:** 518 (1954).
 100. **Wiggers, C. J.:** Physiology in health and diseases. 4 th edition, Lea and Febiger: Philadelphia (1946) p. 977.
 101. **Yang, S.H.:** J. agric. Sci., **42:** 156 (1952).
 102. **Yoshimura, H.; Inoue, G.; Yamamoto, M.; Yamaji, R.; Tanimura, Y.; Oohara, S.; Takaoka, W.; Koishi, H.; Funaki, H., and Hayashi, M.:** J. Biochem., **40:** 361 (1953)
 103. **Yoshimura, H., and Morishima, M.:** Transactions of the First Asia and Oceania Regional Congress of Endocrinology (1). 35. November 1-2 (1959). Kyoto, Japan.
 104. **Zimmerli, J.:** Diss., Bern (1954). Beutler, M. (1955) den site edildi.
-