

**VETERİNER HEKİMLİĞİ SAHASINDA TATBİK EDİLMEKTE
OLAN YENİ BİR SULFONAMİD ÜZERİNDE YAPILAN İNVİTRO
DENEMELER**

Prof. Dr. Ömer ERTÜRK

Araştırma sahasındaki son gelişmeler sonucunda sulfonamid'lerin enfeksiyon etkenlerine karşı selektiv aktiviteye sahip oldukları görülmüş ve bunlar hastalık etkenlerinin içinde bulunduğu organizmaya zarar vermeden bu etkenlerin ortadan kaldırılması için kullanılmaya başlanmıştır. Bu gün gerek insan hekimliği ve gerekse veteriner hekimliği sahasında çeşitli isimler altında bir çok sulfonamid'ler terapötik maksatlarla kullanılmaktadır. Veteriner Hekimliği sahasında son senelerde kullanılmaya başlanan bu sulfonamid'in tesir sahası hakkında meslektaşlarımıza bir bilgi verebilmek amacı ile bu araştırma yapıldı. Bir başlangıç olarak yaptığımız bu araştırmaya tamamlayıcı olarak ileride yapılacak olan klinik tatbikat sonuçları da istenilen gayeyi sağladığı taktirde, bu yeni sulfonamid memleketimizde de geniş bir tatbikat sahası bulmuş olacaktır.

Gantrisin (Sulfisoxazole, 3,4-Diméthyl - 5 - sulfanilamido - isoxazol, NU-445 veya Gantrosan) isimleri ile literatürlerde bildirilen bu yeni sulfonamid'in özellikleri şu şekilde hülâsa edilmektedir : (2).

1) Organizma içindeki sıvılarda büyük bir erime kabiliyetine malik olması dolayısıyla hiç bir zaman böbrek Kristalizasyonu husule gelmemektedir.

2) Çok az toksik tesiri olması.

3) Kanda yüksek konsantrasyonda mevcut bulunması.

4) Tesir sahasının geniş olması.

Bundan önce yapılan araştırmaların sonuçlarından anlaşılmaktadır ki, bazı normal sığırlarda beden ağırlığının Kgr. başına 0.5 gr. miktarında tek bir doz halinde verilen sulfisoxazole kanda arzu edilen Konsantrasyonu elde etmeye kâfi gelmektedir. Diğer sığırlarda ise günde üç defa Kgr. başına 0,3 gr. olarak verilmesi lâzım geldiği anlaşılmıştır (4). Normal köpeklerde yapılan araştırmalar göstermiştir ki, vakaların ekserisinde günde tek bir doz halinde Kgr. başına 0.8 gr. sulfisoxazole verilmekle istenilen netice elde edilmektedir. Köpeklerde başlangıç doz olarak Kgr. başına 0.8 gr. ile başlayarak sekiz saatte

bir 0,3 gr. vermeye devam etmekle kanda daimi yüksek bir Konsantrasyon elde edilmiştir (4).

Cairy (2) bu yeni sulfonamid'in tosisitesi, tesiri ve kandaki konsantrasyonunu meydana çıkarmak üzere 12 köpek ve bir baş sığır üzerinde yaptığı araştırma sonucunda, kandaki Konsantrasyonu devam ettirmek için bu sulfonamid'in günde bir kaç defa verilebileceğini, kısa zamanda kanda istenilen Konsantrasyonu sağlamak için başlangıç doz olarak Kgr. başına 0,5 gr. dan daha yüksek bir dozun verilmesi lâzım geldiğini ve bu esnada toksisite tesirini belirtecek hiç bir semptomun görülmediğini bildirmektedir. Araştırmacı bu sulfonamid'in tatbik ettiği vakalarda tesirli olduğu kanaatine îa varmıştır.

Bierschwal (1) yaptığı klinik araştırmalarında, tavsiye edilen Kgr. başına 0,8 gr. sulfisoxazole'in sığırlarda terapötik bir tesire malik olmadığını görmüştür. Florestano ve arkadaşları ise (5) yaptıkları denemelerde sulfisoxazole'in organizmadan çabuk itrah edilmesi dolayısıyla kanda arzu edilen Konsantrasyonu muhafaza etmek için bu sulfonamid'in sık sık verilmesi icabettiği sonucuna varmışlardır.

Dale ve Uren (3) sığırlarda yaptıkları denemelerde yetişkin sığırlarda Kgr. başına 0.8 gr. hesabı yalnız intravenöz yolla verildiği zaman Klinik bakımından tesirli bir Konsantrasyonun kanda elde edildiğini, oral ve intraperitoneal yolla verildiği zaman bu Konsantrasyonun husule gelmediğini görmüşlerdir.

Stowe (6) sığırlarda yaptığı denemelerde, intravenöz yolla Kgr. başına 1.5 gr. olarak sulfisoxazole verildiğinde 4-6 saat süre ile 100 cc. kanda 5 mgr. nispetinde bulunduğunu, peros olarak verildiğinde ise 6 saat içerisinde kanda en yüksek Konsantrasyon halinde (100 cc. kanda 4-6 mgr.) bulunduğunu ve sonra yavaş yavaş bu Konsantrasyonun düştüğünü, intravenöz yolla verildiğinde idrar ile çok çabuk atıldığı için idrar yolları enfeksiyonunda sulfisoxazole ile tedavinin pek bahis konusu olamayacağı sonucuna varmıştır.

MATERYAL VE METOD

Veteriner Hekimliği sahasında tatbik edilen çeşitli isimlere malik bu yeni sulfamid'in invitro tesir sahası üzerinde bir fikir edinmek için gram negatif ve gram pozitif mikroplardan teşekkül etmek üzere 9 nevi mikrop üzerinde sensitivite denemeleri yaptık. Bu denemelerde sulfonamid'in aktivitesini invitro olarak meydana çıkarmak için sulandırma ve test metodlarından faydalandık. Denemelerde kullandığımız mikroplar; Micrococcus pyogenes var. Albus, E. Coli, Tifo, Micrococcus citreus, Aerobacter aerogenes, Br. Abortus Bang, Br. Melitensis, Pullorum, Salmonella gallinarum ve pasteurella aviumdur.

DENEYLER

1) Sulandırma metodu : Burada seri halinde tüpler alınarak içerisinde yukarıda isimlerini açıkladığımız dokuz nevi mikrobu 24 saatlik taze buyyon kültüründen 0,2 cc. kondu. Yalnız Brucella gurubuna dahil mikroplar için PH sı 8 olan serumlu kalb buyyonu kullanıldı. İçerisine 0,2 cc. kültür konan tüplerden bir serisine 5 cc. sinde 2 gr. gantrisin bulunan ampullerdeki mahlülden 0.1,0.2,0.3,0.4,0.5. cc. kondu. Bütün mikrop neveleri için aynı seriler kullanıldı. Bundan sonra bütün tüplere 2 cc. âdi buyyon, Brucella gurubundakilere ise yine aynı miktar kalb buyyonu ilâve edildi. Tüpler etüve konuldu ve çeşitli saatler sonunda üreme olup olmadığı kontrol edildi. Hangi nispette üreme olup olmadığını okumak için kendisinde hiç üreme olmamış tüple kendisinde gözlü üreme farkedilebilen tüpleri ele aldık. Sulandırma metodu ile elde edilen deneme sonuçları aşağıdaki 1 No. lu cedvelde gösterilmiştir :

CETVEL (1)

Sulandırma metodu ile çeşitli mikrop neveleri üzerinde yapılan invitro sensitivite deneme sonuçları :

Gantrisin miktarı	0,1 cc	0,2 cc	0,3 cc	0,4 cc	0,5 cc
Mikrobun nevi					
Micrococcus citreus	—	—	—	—	—
Tifo	+	+	+	+	+
Micrococcus pyogenes var. albus	++	++	+	—	—
Aerobacter aerogenes	+	+	+	+	+
Brucella abortus Bang	+++	++	+	+	+
Brucella melitensis	++	+	+	—	—
Pullorım	+++	+++	++	+	+
Salmonella gallinarum	+++	+	+	+	—
Pasteurela avium	—	—	—	—	—

1) — İşareti üreme olmadığını göstermektedir.

2) + İşareti üremenin mevcut olduğunu ve derecesini göstermektedir.

1 No.lu cédvel incelendiği zaman görülmektedir ki, *Micrococcus citreus*, *Micrococcus pyogenes* var. *Albus*, *Pasteurella avium* ve *Brucella melitensis* mikrobları hariç diğer nevi mikropların, içerisinde gantrisin'in çeşitli miktarları bulunan kültürlerinde çeşitli derecelerde üremeler meydana gelmiştir. Elde edilen sonucun dikkati çeken tarafı, *Brucella abortus* Bang mikrobu'nun kültürüne gantrisin'in inhibe edici tesiri görülmemesine mukabil bu tesirin *Brucella melitensis* kültürlerinde görülmesidir.

2) **Test Metodu** : Bu metodu yapmak için denemelerimizde kullandığımız mikrop nevi adedi kadar steril petri kutusu alındı. Bunlar içersine iki tanesi, hariç olmak üzere 10 cc. steril erimiş agar konup iyice yayılması sağlandı. Ayrılan iki adet steril petri kutusu içine de *Brucella abortus* Bang ve *Brucella melitensis* mikroplarının kültürü için kullanılmak üzere yine 10 cc. miktarında PH sı 7,4 olan *Tripticase* soy agar kondu ve iyice yayılması sağlandı. Bu şekilde hazırlanan petri kutuları bir gece buz dolabında bırakıldı. Ertesi gün *Brucella*'lar hariç bütün mikropların 24 saatlik buyyon kültürü 1/50 nispetinde 48° derecedeki agarda sulandırıldı ve ince bir tabaka teşkil edecek şekilde agar plakları üzerine döküldü. Aynı işlemi *Brucella* grubu mikroplarda yapmak üzere âdi buyyon yerine serumlu kalb buyyonu, âdi agar yerine de *Tripticase* soy agar kullanıldı. Bundan sonra her petri kutusuna ayrı ayrı olmak üzere içerisinde 0,5 gr. gantrisin bulunan tabletlerden bir adet petri kutusu kapağı kaldırılarak ortasına kondu ve petri kutularının kapakları kapatılarak 37° derecelik etüvde 12-24 saat bırakıldı. *Brucella* kültürleri ise 48-72 saat etüvde bırakıldı. Tablet'in tesir ettiği bölgede bazı kültür vasatlarında üremenin mevcut olmadığı görüldü. Petri kutularında üreme olmayan bölgenin büyüklüğüne göre tesir hakkında bir fikir edinildi. Test metodu ile elde edilen deneme sonuçları aşağıdaki 2 No.lu cetvelde gösterilmiştir:

2 No. lu cedvel de incelendiği zaman görülür ki, test metodu ile yapılan denemeden alınan sonuç sulandırma metodu ile yapılan denemeden alınan sonucun aynıdır. Yani *Micrococcus citreus*, *Micrococcus pyogenes* var. *albus*, *Pasteurella avium* ve *Brucella melitensis* hariç diğer nevi mikropların kültür vasatlarında gantrisin tableti etrafında üreme olmayan bir bölge tespit edilememiş buna karşılık yukarıda isimleri bildirilen mikropların kültür vasatlarında gantrisin tableti etrafında mikrop nevelerine göre çeşitli genişlikte üreme olmayan bir bölgenin mevcudiyeti tespit edilmiştir.

GANTRISİN

CETVEL (2)

Test metodu ile çeşitli mikrop nevlere üzerinde yapılan invitro sensitivite deneme sonuçları :

Mikrop Nevi	Üreme olmayan bölge
Micrococcus citreus	25 mm.
Tifo	—
Micrococcus pyogenes var. albus	10 mm.
Aerobacter aerogenes	—
Brucella abortus Bang	—
Brucella melitensis	10 mm.
Pullorum	—
Salmonella gallinarum	—
Pasteurella avium	25 mm.

TARTIŞMA

Araştırmamızın giriş bölümünde bildirdiğimiz literatür bilgi tetkik edildiği zaman görülür ki, bunlardan biri istisna edilmek şartıyla (2) diğerlerinde gantrisin'in toksisitesi, kandaki yüksek konsantrasyonu ve bu konsantrasyonun devamlı olarak nasıl temin edileceği hakkında bilgi verilmesine rağmen, tesir sahası hakkında arzu edilen bilgiye rastlanmamaktadır. Halbuki terapötik gaye ile bir sulfamidin kullanılırken diğer özelliklerle beraber bilhassa Klinik tatbikatı sırasında hangi vakalara karşı kullanılabileceğini bilmek, istenilen başlıca noktalandır. Klinik tatbikatını ve sonuçlarını ilgililere bırakarak çok geniş olmayan bu araştırmamızda çeşitli isimlerle tanılan bu sulfamidin invitro olarak micrococcus citreus, micrococcus pyogenes var. albus, Brucella melitensis ve Pasteurella avium mikroplarına karşı tesirli olduğu görülmüştür. Gençlik hastalığı, septik metritis, peritonitis ve septik

mastitis enfeksiyonlarında bu sulfamidin klinikte tatbik edilerek ekseri vakalarda iyi neticeler alındığı bildirilmesine rağmen (2) veteriner hekimlikte diğer önemli enfeksiyonlara karşı tesirinden bahsedilmemektedir. Bizim yaptığımız araştırmada kanaatımızca en önemli nokta, bu sulfamidin *Brucella abortus* Bang mikrobuna karşı inhibe edici bir tesiri olmadığı halde *Brucella melitensis* mikrobuna karşı bu tesirin mevcud olmasıdır. Araştırmamızı tamamlayacak olan klinik tatbikat sırasında diğer başka enfeksiyonlara karşı tesir edip etmediği ve tesiri için hangi yolların tercih edileceği meydana çıkacağı gibi, yüksek dozlar yüksek ve devamlı konsantrasyon kanda temin edilmek şartile bu gün için bilinmeyen ve tespit edilemeyen diğer başka önemli enfeksiyonlara karşı da tesirli olup olmadığı anlaşılacaktır.

Ö Z E T

- 1) Son senelerde veteriner hekimliği sahasında tatbik edilmekte olan ve literatürde çeşitli isimler altında tanılan Gantrisin'in dokuz nevi mikroba karşı invitro tesiri araştırıldı.
- 2) İnvitro denemeler sulandırma ve test metodları tatbik edilerek yapıldı.
- 3) Gerek sulandırma metodu ve gerekse test metodu ile alınan sonuçların birbirinin aynı olduğu görüldü.
- 4) Denemeler sonucunda *micrococcus citreus*, *micrococcus pyogenes* var. *albus*, *Brucella melitensis* ve *Pasteurella avium* mikroplarına karşı Gantrisin'in çeşitli miktarlarının kültür vasatlarında üremelerini inhibe edici tesiri olduğu görüldü.

S U M M A R Y

- 1) It was studied invitro the effect of Gantrisin which is used in Veterinary medicine in recent years and known with different names in literatures, against nine different microbes.
- 2) The experiments invitro were made through diluted and test methods.
- 3) It was obtained the same resultes with both methodes.
- 4) It was found that Gantrisin is effective in different quantity against *micrococcus citreus*, *micrococcus pyogenes* var. *albus*, *Brucella melitensis* and *Pasteurella avium*.

B İ B L İ O G R A F İ E

- 1 — Bierschwal, C.J., : Private cummnication. Ref.: H.E. Dale, and W. Uren.: (1954) *Veterinary Med.* 49, No. 1
- 2 — Cairy, Clyde F. : (1953) A new sulfonamide for Veterinary use. *J. A. V. M. A.*, 122, No. 915.

GANTRISIN

- 3 — Dale, H.E., and A. W. Uren. : (1954) Blood concentration of Sulfisoxazole Following administration of a standard dose to cattle. Veterinar Med. 49, No. 1.
- 4 — Edds, G. T., Hancock, B.B., and King, S.J. : (1952) New therapy for greater Production in the Cattle Industry. J.A.V.M.A., 121, 446—452.
- 5 — Florestano, H.J., Bahler, M.E., Blair, H.E., and Burch, G.R., : (1953) Blood concentrations of sulfonamides in Dogs, Swine, and Cattle. N. Am. Vet., 34 : 17.
- 6 — Stowe, C.M. : (1953) Sulfisoxazole - some aspects of its Pharmacology in Dairy Cattle. J.A.V.M.A., 122 : 315 - 318.