

## YAYGIN DAMAR İÇİ PIHTILAŞMASI ÜZERİNDE DENEYSEL ÇALIŞMALAR

### I. SCHWARTZMAN REAKSİYONU VE SALMONELLA ENDOTOKSİNİNİN HAZIRLANMASI\*

Dr. Gülten TANYERİ\*\*

#### ÖZET

*Swartzman reaksiyonu ve hayvan deneylerinde kullandığımız Salmonella endotoksininin hazırlanması hakkında bilgi verildi.*

#### GİRİŞ

Klinikte rastladığımız yaygın damariçi pıhtılaşmasının benzeri hayvanlarda deneysel olarak gösterilebilen Schwartzman reaksiyonudur. Bilindiği gibi meningokok, E. Coli, B. Proteus gibi bazı gram negatif organizmalar öldüklerinde endotoksin salgırlar. Bu bakteriyel endotoksinler hayvanlar üzerinde değişik etkiler husule getirirler. Bunlar arasında önemlilerinden biri küçük damarlarda görülen mikrotrombuslar-

dır. Tavşanlara intravenöz olarak 1 mg. veya daha fazla endotoksin zerkinden sonra hayvanların bir kaç saat içerisinde öldükleri tesbit edilmiştir. Letal endoksin dozlarının zerki ile adı geçen mikroskobik trombozlara rastlanmaz. Endotoksin etkisi ile küçük damarlarda husule gelen emboliler Shwartzman reaksiyonu ile ilgilidir. Schwartzman reaksiyonu iki safhalı bir olaydır. Lokal veya jeneralizedir (1-4).

(\*) Çocuk Hematolojisi İmmunolojisi Kongresi, 16-21 Temmuz 1973 İstanbul'da bildirilmiştir. Çalışma Ankara Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü ile Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Labratuvarlarından faydalanılarak yapılmıştır.

(\*\*) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Doçenti.

**Lokal Schwartzman Reaksiyonu :** Tavşanlara intradermal olarak bakteri veya uygun şekilde hazırlanmış endotoksinlerin enjeksiyonundan 12-24 saat sonra enjeksiyon yerinde lokal inflamatuvar bir reaksiyon husule gelir ve bu reaksiyon üç gün içerisinde kaybolur. Eğer aynı bakteri veya endotoksin bu kere damar içerisine zerkedilecek olursa önceki enjeksiyon yerinde önce bir peteşi dikkati çeker. Peteşi zamanla genişleyerek enjeksiyondan 3-6 saat sonra hemorajik nekrotik bir lezyona dönüşür. Lokal Shwartzman reaksiyonundaki intradermal zerk hazırlayıcı (preparatory), damar içi zerk ise provokatiftir. Hazırlayıcı enjeksiyon parçalı lökositlerin diapedesisine ve damarlar etrafında toplanmasına yol açar. Provokatif zerkten 1 saat sonra küçük damarların pek çoğunun lümeninde lökosit ve trombosit kümeleri teşekkül ederek tıkanır. Bu tıkanmayı takriben ilk 1-2 saatte, tıkanan küçük damarlar bölgesinde nekroz husule gelir. Daha sonraki devrede bu damarlarda fibrin toplanır, damarlar ileri derecede dilate olmuştur. Eritrositler damar dışına çıkarlar (extravasation).

Provakatif enjeksiyondan önce hayvanların heparinize edilmesi ile reaksiyonun önlenemediği deneysel olarak gösterilmiştir (5).

**Generalize Shwartzman Reaksiyonu :** Uygun aralıklarla damarına iki defa bakteri endotoksini zerkenden sonra husule gelir.

Teşekkül eden trombus daha değişiktir. Aynen lokal Shwartzman reaksiyonunda olduğu gibi jeneralize Shwartzman reaksiyonunda da birinci endotoksin zerk hazırlayıcısı, ikincisi ise provokatiftir. İkinci enjeksiyon için en uygun zaman birinci enjeksiyondan 24 saat sonradır. 6-72 saatler arasında verilen zerklerle benzer sonuçlar alınabilir. İlk enjeksiyon genellikle herhangi bir reaksiyon husule getirmeyen veya husule gelecek reaksiyon pek hafiftir. Bununla beraber ilk enjeksiyondan sonra mikroskopik muayene ile akciğerlerin bazen de karaciğerin küçük damarlarında lökosit ve trombosit kümelerine rastlanabilir. İlk 3-4 saat içerisinde bu lökosit ve trombosit tıkaçlar kaybolmağa yüz tutar yerini pek çok fibrin trombusları alır. Trombuslara dalağın kırmızı pulpasında ve karaciğerin santral veninde ve sinuzoidlerinde rastlanır.

İkinci endotoksin zerkinden 24 saat sonra dalak, karaciğer ve akciğerlerdeki trombuslar artar. Dört saat içinde trombuslara yeni bir lokalizasyonda, başlıca böbreklerde rastlanır. Glomerul kapillerleri fibrin trombusları ile tamamen tıkanır. Eğer hayvan yaşayacak olursa 8 saat geçtikten sonra bilateral renal kortikal nekroz husule gelir. Bu sırada protrombin, faktör V, VIII ile fibrinojen kullanıldığından plazmadaki seviyeleri az veya çok miktarlarda düşer.

Yaygın damar pıhtılaşması klinikte çok ağır seyrederek ve ge-

nellikle ölümlerle sonlandığından deneysel çalışmaların hayvanlar üzerinde yapılması gerekir. Biz bu amaçla yaptığımız deneysel çalışmalarda tavşanları, endotoksin olarak da salmonella endotoksinini kullandık. Bu yazıda deneysel çalışmalarda kullandığımız salmonella endotoksininin hazırlanışı sunulacaktır.

### **Materyal ve Metod**

Lister Institute Preventive Medicine'den temin edilen liyofillize Salmonella Typhi TY2 Felix suşu, buyyon besiyerine ekildi. 37 C. derecede 24 saat bekletildi. 15 gr. pepton, 0.5 gr. tuz, 250 gr. agar agar, et (dana eti) suyu ile 1000 grama tamamlanarak, pH 7,4 ayarlandı. 120 C. derecede otoklavda 20 dakika süre ile sterilize edilerek katı besiyeri hazırlandı. Üreyen salmonellalardan katı basiyerine ekim yapıldı. 37 C. derecede 24 saat üretildikten sonra 20-30 cc. % 0.85 lik steril tuzlu su eklenecek şekilde çalkalandı.

Çalkalama mayisinde bakteri sayısı  $cm^3$  de  $54 \times 10^8$  civarında idi. Bu süspansiyon 56-58 C. derecede bir saat süre ile tutularak bakteriler öldürüldükten sonra eşit miktarda % 1 lik fenollü fizyolojik su ile karıştırıldı. Elde edilen yeni süspansiyonun  $5 \times 10^7$  bakteri ihtiva eden miktarının 16-18 gr. ağırlığındaki farelere,  $5 \times 10^8$  bakteri ihtiva eden miktarının 300 gr. ağırlığındaki kobaylara zerki ile 2 hafta içerisinde hayvanlarda bir hastalık bulgusu, kilo kaybı veya ölüm görülmediği, Salmonella Typhi TY2 antiserumu ile yüksek titrasyon verdiği, uygun besiyerlerine ekildiğinde bakteri veya mantarların üremediği tesbit edildi. Steril şartlarda, içerisinde 2 mm. çapında cam boncuklar bulunan balon jöle içerisinde 3 saat süre ile çalkalandı. Elde edilen bu süspansiyon doğrudan doğruya veya steril serum fizyolojik ile sulandırıldıktan sonra tavşanlara zerkedilmek üzere buzdolabında saklandı.

### **SUMMARY**

#### **EXPERIMENTAL STUDIES ON DISEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION :**

##### **I. THE SHWARTZMAN REACTION AND THE PREPARATION OF SALMONELLA ENDOTOXIN**

Generalized Shwartzman reaction and the preparation of Salmonella endotoxin which we

used for experimental studies were discussed.

## KAYNAKLAR

1. Shwartzman, G.: Phenomenon of local tissue reactivity and its immunological pathological and clinical significance. New York, 1937. Hober.
2. McKay, D.G.: Disseminated intravascular conglutation: an intermediary mechanism of disease, Hoeber Medical Division, Harper and Row Publishers Inc, Newyork, 1965, pp. 214-243.
3. Tanyeri, G. Yaygın damar içi pıhtılaşması üzerinde bir araştırma. Atatürk Üniversitesi Yayınları. No. 295, Tıp Fakültesi Yayınları No. 19, Sevinç Matbaası, Ankara, 1973.
4. Tanyeri, G., Tanyeri, K.: Yaygın damar içi pıhtılaşmasında kortikosteroidlerin rolü üzerine deneysel bir çalışma. Çocuk Hematolojisi ve İmmunolojisi (16-21 Temmuz 1973, İstanbul) kitabı, Say. 385-389.
5. Cluff, L. E., Berthrong, M.: The inhibition of the local Shwartzman reaction by heparin. Bull. Hopkins Hosp. 92: 353,1953.