

ANTHRAX'IN PATOJENİTESİ

Dr. M. Nabi EMRE (*)

İnsan, çeşitli evcil ve vahşi hayvanlarda ekseriya akut, septik-karakterde seyreden anthrax hastalığı bilhassa çift tırnaklı hayvanlarda ani ölüm husule getirir. Ot yiyen hayvanlar bu hastalığa daha çok yakalanırsada hayvanat bahçelerinde ki birçok domuz, mink, fil, deve kuşu, köpek ve diğer karnivorlar arasında hastalık çıktığı tesbit edilmiştir. Sterne (25) kuşların ve hatta kurbağa ve balıklarında infekte edilebileceklerini bildirmiştir. Bu hastalığa karşı çeşitli hayvan türlerinin hassasiyetleride değişiktir. Sterne (25) diğer koyun ırklarının aksine cezair koyunlarının ve domuzların anthrax'a karşı oldukça dirençli olduklarını, Walker ve arkadaşları (28) domuzların özellikle üzerinde yaptıkları tecrübeler göre cüce domuzların bu hastalığa karşı dirençli olduklarını ve bu hayvanlarda sporların çoğalmasını önleyici bir faktörün mevcut olduğunu bildirmişlerdir.

Son zamanlara kadar anthrax'ın konakçıyı öldürme mekanizması pekaz bilinmekteydi. Anthrax'ın patojenitesinde basillerin kan damarlarını tıkaması teorisi 19. cu asır sonlarında bazı araştırmacılar tarafından bildirilmiş ve bu teori daha sonra diğer bazı araştırmacılar tarafından geliştirilmiştir. Daha önceki bir çok araştırmacılar basillerin doku ve kanda çok sayıda artması neticesi vücudun oksijen yoksunluğuna sebep olması ve bunun neticesi ölümün husule geldiği fikrini savunmuşlardır. Fakat bu zamanda felç neticesi, bir bakteriyemi husule gelmeksizin de ölümlerin olduğuda bilinmekteydi.

(*) Etilik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Anthrax Lab. Şefi.

De Moulin (7) bakteriyemi husule gelmeden ve organlarda basiller bulunmadan çok önce karaciğer ve akciğerlerde dejeneratif değişmeler olduğunu tesbit etti ve otopsi bulgularına göre merkezi sinir sistemindedeki sekonder olarak dejeneratif değişmelerinde olduğunu bildirdi. Ross (21) sporların inhalasyonu ile hakiki bir solunum anthrax'ının husule gelmediğini ancak akciğerlerin alveollerinde toplanan anthrax sporlarının hareketli fagositler tarafından hazmedildiğini ve bu fagositlerin lenf yoluyla akciğerlerin alveolar membranlarından göç ettiği zaman vücuda bu sporları taşıyacağını gösterdi. Sporların vücudun neresinde çoğaldıkları kat'i olarak bilinmemekle beraber, sporların akciğerlerde uzun zaman kaldıklarını Young ve arkadaşları (30), Barnes (2) ve Henderson ve arkadaşları (11) bildirmişlerdir. Albrink (1) sporların alveollerde makrofajlar tarafından fagosite edildiği ve böylece lenf'e karıştığını hakiki bir solunum infeksiyonunun olmadığını, Heppleston (12) fagozitler tarafından hazmedilen spor veya basillerin fagozitlerin ölümü ile serbest kaldıklarını bildirmişlerdir. Gleiser ve arkadaşları (9) anthrax sporlarının inhalasyonu ile köpek ve domuzlarda septisemi meydana getiremediklerini ancak akciğer ve akciğer lenf yumrularında değişik lesionlar tesbit ettiklerini bildirmişlerdir. Lincoln ve arkadaşları (15) B. anthracis'in diğer bakteriler gibi fagozitler tarafından hazmedildiklerini, fakat fagozitlerde canlı kaldıklarını, fagosit hücrelerin içinde veya fagositten ayrıldıktan sonra çoğalabildiklerini ve lenf yumrusundaki bir basilin diğer lenf yumrusuna geçerek çoğalmasına devam ettiğini, böylece çoğalmanın en yüksek seviyeye ulaşmasına yakın kana geçtiklerini ve bu devreye kadar dokulardaki reaksiyonun normal olduğunu ve doku harabiyetinin mevcut olmadığına dikkati çekmişlerdir. Eprüvenin intraperitoneal, subcutan, veya intradermal şekillerinden hangisinde olursa olsun basiller kanda bulunmasından önce lenfte tesbit edilmiştir. Trnka ve arkadaşları (27) yaptıkları tecrübede anthrax basillerini kanda bulunmasından 10 - 16 saat önce lenf'te tesbit etmişlerdir. Böylece organizmler lenf yoluyla hareket ederek kana ve daha sonrada kan yoluyla sekonder bir yere yerleşir.

İnkübasyon devri esnasında infeksiyonun retiküloendotelial sistemdeki yeni odaklarında ki basil sayısında belirli bir artma vardır. Vücut müdafaası ile basillerin tahrip edilmesi, basillerin üremesinden daha azdır. İnkübasyon devrinin uzunluğu organizmin virulansı, dozu ve konakcının hassasiyetine bağlıdır. İnkübasyon

devri esnasında retikülo endotelial sistemden anthrax basillerinin serbest kalması infeksiyonun sekonder odaklarının meydana gelmesine sebep olur. Böylece herhangi bir doku infekte olabilir.

Hastalık septisemi veya toxemi ile sonuçlanır.

a) *Septisemi* :

Anthrax'ta ölüm ekseriya şiddetli bir septisemiyle olur, lenf ve kan devaranında organizmin çoğalması hayvanın ölümüne kadar devam eder. Burrows ve arkadaşları (6) a göre sığır ve koyun gibi çok hassas hayvanlarda hastalık akut seyreder ve % 80 ölüme sebebiyet verir. Hastalık tipik septisemi karakterinde olup ekseriya mikrobun girdiği yer belli olmaz. Basillerin kanda çok artması iç organlarında etkiler, dalak ve karaciğerin histopatolojik kesitlerinde kapillarları basil kümelerinin tıkadığı görülür.

Berdjis ve arkadaşları (4) interadermal olarak infeksiyona maruz tuttıkları maymunlarda yaptıkları tecrübelerde şu neticeleri meydana çıkarmışlardır. Muhtemelen sporlar ilk girdiği infeksiyon mahallinde ürer, basiller çoğalarak bir lokal lesion husule getirir, basiller lenf ve kana karışarak, dalak ve lenf yumrularına bulaşır ve şiddetli bir hemoraji, kanama ve nekrozlara sebeb olur. Yüksek dozda verilen sporlarla 1-5 gün içerisinde septisemi husule gelir. Septisemi ekseriya pleura boşluğuna veya akciğer parankimasına mayilerin hücumu gibi solunum komplikasyonları ile beraber seyrettiğini ve küçük dozlarla umumiyetle 3-17 gün arasında septiseminin husule geldiğini ve ekseriya karaciğer ve böbrek lezyonlarının iştiraki ile ölümün husule geldiğini bildirmişlerdir. Anthrax'ın septisemi devri esnasındaki basillerin üreme nisbeti bağışıklık, suşun virulansı, inokülasyon miktarı, ve inokülasyon yerine bağlı olmaktadır. Keza bazı araştırmacılara göre ırkın etkisinde olduğu kabul edilirse bazıları konakçının ırkının hiç bir etkisi bulunmadığını kabul etmektedirler. Rhian ve arkadaşları (20) eprüve edilecek suşların yumurta sarısı ile muamele edilmesinin virulansı artırdığını bildirmişlerdir. Sawyer ve arkadaşları (22) yumurta sarısının içerisindeki phosphatidyl ethanolamin, phosphatidyl serin veya inositol'un anthrax'ın patojenitesini artırmada rolü olduğunu tesbit etmişlerdir. Klein ve arkadaşları (13) ancak konakçı bağışıkça basillerin üreme nisbetinin çok düşük olacağını, bundan başkada bu üreme nisbetini düşürecek hiç bir sebep bulunmadı-

ğını bildirmişlerdir. Yine Klein ve arkadaşları (14) spesifik bir dozda vegetatif basillerin sporlardan daha kısa bir zamanda konakçıyı öldürdüklerini ve konakçıyı öldürme zamanının, konakçının kanında anthrax basillerinin çoğalmasına karşı dirençlik göstermesi ve toksine karşı hassasiyetine bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Kapsülsüz olarak vücuda giren spor hareketsiz olup, konakçının reaksiyonuna sebep olur, kanda serbest anthracidal maddeler belirir. Bu anthracidal maddeler husule gelen anthrax basillerini tahrip eder, burada fagositosis pek az önem taşır, böylece hastalık husule gelmez. Bloom ve arkadaşları (5) köpek lökositlerinden, domuz pankreasından ve danaların Thymusundan aktif ekstraktlar elde ettiler. Lysine ihtiva eden bu ekstraktlardan basik bir polypeptide izole ettikleri bunun invitro ve invivo B. anthracis'e karşı aktif olduğunu gördüler. Bir çok araştırmacılar normal kan serumundaki anthracidal kuvvetin anthrax'a karşı hassas hayvanları koruduğunu bildirmişlerdir. Preisz (18) Anthracomucin olarak isimlendirdiği kapsüllü anthrax kültürlerinin ekstraktlarının, invitro olarak normal serumun anthracidal aktivitesini nötralize ettiğini gösterdi. Böylece Polyglutamik asit olan kapsül anthracidal maddelere karşı basilleri korur. Bu sebeble anthrax'ta viruslans için kapsülün bulunması şarttır.

Septiseminin meydana gelmesine dair hipotezler :

Lincoln ve arkadaşları (15) na göre bir septiseminin meydana gelmesi çok karışık olduğundan tam manası ile izah edilememiştir. Bir septisemi basillerin saf olarak artması ile meydana çıkar. Bu artışı şöyle özetleyebiliriz : 1) Anthrax basilleri fagosit hücrelerden kurtulur. (Fagositler onları ne fazla tutabilir, nede hazmeder.) 2) Lenflerde çoğalarak kan devaranına geçer. 3) Kanda da çoğalarak basil sayısı artar. Fakat bu esnada Retikülo endotelial sistem tarafından az miktarda da olsa fagosite edilerek veya anthracidal maddelerle tahrip edilerek sayıları azalırsada basillerin üremesi daha fazladır. Hakikatte bir bakteriyemi eprüveden sonra saatlerce müşahade edilemez fakat R.E.S. de kalan basillerin sayıları ölümden bir kaç saat önce kanda pek çoğalır. R.E.S. in fagositik kapasitesi çok arttığı zaman septiseminin başladığına işarettir. Bu zamanda basiller arizi olarak R.E.S. hücreleri tarafından tutulsada fazla kalamaz veya tekrar fagosite edilemez, basiller hazmedilmeden doğrudan doğruya veya ölü fagositik hücre-

lerden kurtulabilir. Bu kurtulma Hydrocortison injeksionu veya irradiasyonla teşvik edilebilir. Yumurta sarısının virulansı artırma etkisinde fagositosu azaltması ve şiddetli bir kapsül teşkiline sebebiyet vermesinden dolayıdır. Tabii infeksiyonda septiseminin işaretleri keza R.E.S. hücrelerine etki yapan toksin seviyelerinde bağlıdır. Kafi miktarda toksin verildiği zaman fagositik hücreler fagositte edilmiş bakterileri serbest bırakır. En çok rastlanan biyolojik işlemlerde olduğu üzere fagositik hücrelerin sayısı maksimum seviye ye ulaştığı zaman herbir hücre içindeki müesseriyyette artar, bundan sonra bu maksimum seviye azalarak kandaki basil sayısı logaritmik olarak artar ve böylece şiddetli bir septimesiye sebep olur.

b) Toxemi :

Burrows ve arkadaşlarının (6) bildirdiklerine göre anthrax basilinin kültürleri adi şartlar altında bir exo toksin hasil etmez, keza mikroorganizmin kendisinde toksik değildir. Bu sebeble öldürülmüş basillerle hazırlanmış aşularla tesirli bir bağışıklık hasil edilemez. Anthrax basilinin yüksek virulansı ve infeksiyonun delili için toxeminin etkisi senelerce anlaşılamamıştır. Toksisite ancak infekte hayvanların dokularında uygun şartları altında üreyen mikroorganizmler tarafından hasil olur. İlk olarak Watson ve arkadaşları (29) infekte hayvanların dokularından yangısal aktiviteye sahip bir madde izole ettiler ve yaptıkları deri testlerinde bu yangısal faktörün bir dokuyu tahrip edecek kapasitede olduğunu tesbit ettiler.

Hakiki bir toksin mevcudiyeti ilk olarak 1955 de Smith ve arkadaşları (23) tarafından meydana çıkarıldı. Anthrax'tan ölen koyalara kanlarında toksinlerin mevcut olduğunu, daha sonra aynı araştırmacılar anthrax'tan ölen koyalara plasmalarındaki spesifik toksinin en az 2 komponentten ibaret olduğunu tesbit ettiler. Anthrax'tan hasta olan hayvanlara streptomycin ve penicillin gibi antibiyotikler vererek kan ve dokuların tamamen steril edilmesine rağmen biraz geçte olsa bu hayvanların öldüğünü birçok araştırmacılar görmüşlerdir. İşte böyle bir hayvanın ölümünün toksinin karaciğer ve böbrekte husule getirdiği dejeneratif değişmelerden ve nihayet akut böbrek yangısı ve anuria'dan olduğu tesbit edilmiştir.

İlk olarak invitro toksin istihsalinin Harris-Smith ve arkadaşları (10) bazı şartlar altında başarmışlardır. Thorne ve arka-

daşları (26) invitro olarak elde edilen toksinin letal aktivitesini ve bu toksinin birbirlerini tamamlayan 2 komponentten teşekkül etmiş olduğunu meydana koydular. Daha sonra Stanley ve Smith (24) ve Beall ve arkadaşları (3) anthrax toksininin 3 komponentten ibaret olduğunu tesbit ettiler. Bu komponentlere İngiliz araştırmacıları I, II, ve III, Amerikan araştırmacıları ise ödem yapıcı faktör, koruyucu antijen ve letal faktör olarak isimlendirmişlerdir. Bu 3 komponentin hiç biri yalnız başına letal aktivite göstermemiş, ancak I ve II beraber verildiklerinde toksiktirler, koyalara subcutan verildiğinde ödeme sebebiyet verirler. II ve III keza beraber toksik olup Fisher 344 ratlarına intravenöz verildiği zaman öldürür. Şüphesiz anthrax toksinini mütalaa ederken bu 3 faktörün ham karşımını bir arada düşünmek icabeder. Klein ve arkadaşları (14) invitro olarak elde edilen steril toksinlerin maymunları öldürdüğünü ve spesifik olarak hazırlanmış serumla toxeminin önlenebileceğini gösterdiler. Lincoln ve arkadaşları (15) kan ve lenfte ölümden saatlerce önce toksin konsantrasyonunun arttığını ve ölüme yakın maksimum seviyeye ulaştığını tesbit ettiler. Hastalığın meydana gelmesinden sonra basillerin üremesiyle hasıl olan anthrax toksinlerine dayanıklılık arasında bir ayırım mevcut olup organizm nisbeti ölüm zamanında artarken, anthrax toksini azalmaktadır.

Toksinlerin Patofizyolojik Etkileri :

Anthrax toksininin konakçı üzerinde yapmış olduğu etkiler tam manası ile aydınlığa kavuşturulamamıştır. Smith ve arkadaşları (23) a göre ölüm, hastalığın orta safhasında tedavi edilmeyen hayvanlarda kan basıncının, vücut derecesinin, ve plasmadaki glucos seviyesinin ani düşüşleri gibi tezahür eden «Sekonder bir Şok» dan ileri gelmektedir. Keza streptomycin ile tedavi edilen hayvanlarda akut böbrek bozukluklarının karakteristik olarak meydana çıktığını ve bunu takiben önlenemiyen bir şok husule geldiğini bildirdiler.

Fitzpatrick ve arkadaşları (8) ve Lincoln ve arkadaşları (15) nın müşahedelerine göre ise yukarıda bildirilen hususların kıymeti olmakla beraber esas toksin merkezi sinir sistemine etki yapmaktadır. Esasen anthrax'ın semptomları merkezi sinir sisteminde husule gelen bozuklukları içine almaktadır. İnsanların deri anthrax'ında husule gelen lesionların çok yangısal ve şişliklerle seyretmesine rağmen diğer pyogenik infeksiyonların aksine dokunulmadığı müddetce

ağrısızdır. Bu durum sinir liflerindeki lokal degeneratif değişmelerin bir delilidir. Ani «beklenmeyen» ölümün anthrax'ta çok görülmeside keza merkezi sinir sistemini etkilediğini işaret eder. Aynı araştırmacılar elde ettikleri toksinleri letal veya letale yakın dozlarda maymunlara ve tavşanlara intravenöz olarak vermişler ve bunlarda merkezi sinir sisteminde husule gelen bozuklukları görmüşlerdir. Şöyleki : gerek maymun ve gerekse tavşanların ön bacaklarında bir spaztik paralisıs husule gelmiştir. Ancak maymunlarda ölümden saatlerce önce husule gelen gevşek tip bir paralisıs olup muhtemelen oksijen yoksunluğundan dolayı bacak adalelerindeki yorgunluktan, tavşanlarda ise ölümden kısa bir zaman önce spaztik bir paralisıs şeklinde belirlediği bildirilmiştir, Hasta veya toksin verilen bir çok hayvanların ses ve dokunmalara karşı aşırı bir hassasiyet göstermeleride yine toksinin merkezi sinir sistemini etkilediğine ait delillerdir. Hypothalamus'taki fizyolojik merkeze etkisi ile böbrek ve lenf yumrusuna olan dahili etkininde toksinden ileri gelmesi mümkündür. Vücuttaki Ca müvazenesi ile heyecana kapılma arasında zıt bir ilgi vardır. Kalsium neuromuscular heyecanın derecesinin tanziminde rol oynadığı gibi kazanın pıhtılaşması içinde lüzumludur. Popovic - Sabo (17) anthrax'lı hayvanlarda kanda Ca nisbeti azalırken K nisbetinin arttığını tesbit etmiştir. Böylece anthrax'ta kandaki Ca değerinin düşmeside Toksinin merkezi sinir sistemini etkilediğine dair diğer bir delildir.

Lincoln ve arkadaşları (15) a göre kandaki oksijenin azalması diğer dokulardan ziyade sinir sistemi ile ilgilidir. Normal vücudun ihtiyacı olan oksijenin toplamının % 25'i beyin için lüzumludur, diğer organlarda bu nisbet ancak % 2 dir. Oksijen azlığına karşı böbrek ve karaciğerin son derece hassas olduğu tecrübevi şoklarla gösterilmiştir. Nordberg ve arkadaşları (16) eskiden beri bilinen anthrax'ta oksijen konsantrasyonunun çok düşük olduğunu ve hayvanların asfeksiden öldüklerini ve burada hemolysis'in ancak yardımcı bir faktör olduğunu çalışmalarını ile göstermişlerdir. Anthrax'ta oksijenin azalması yukarıda zikredilen Patofizyolojik değişmelerden ileri gelir. Anthrax'lı hayvanların koyu kanı erlenmayerde yavaş yavaş çalkalanarak hava ile temasa tutulursa, siyah kan oksijeni alarak normal rengini kazanır. Oksijen yoksunluğu normal kemik iliğininde tenbih ederek eritrositleri artırır, adrenal cortical sekresyonu, kan eosinophilleri ve lenfositleri harekete getirir, ve böylece neutrophillerin sayılarında da yükselme yapar.

Eski bazı araştışıcılar anthrax'tan ölen değişik hayvanların vegetatif sinir sistemi ile Cerebrospinalerinde lesion ve tahribata ait bazı işaretler bulmuşlar, keza koyun ve atların sempatik sinir sisteminin bazı kısımlarında degenaratif değişmeler bulmalarıda toksinin merkezi sinir sistemini etkilediğine dair kanaatleri kuvvetlendirmektedir.

Yalnız başına steril anthrax toksini ile eprüveden sonra, tabii infeksiyona yakalanmış hayvanlarda olduğu gibi kanın celular ve kimyevi yapısında aynı patofizyolojik değişmeler olmaktadır. Remmele ve arkadaşları (19) anthrax infeksiyonuna yakalanmış Rhesus maymunlarının cerebro spinal mayilerindeki toksinin ilk olarak Merkezi sinir sistemi yoluyla vücudun fizyolojisini değiştirdiğini ve merkezi sinir sistemi ile vasıtalı olarak terminal oksijen yoksunluğundan hayvanın öldüğünü bildirdiler.

Böylece anthrax'ın patojenitesinde toksinin önemli rol oynadığı aydınlığa kavuşmuş olduğundan septisemik anthrax'ın tedavisi için yalnız penicillin ve streptomycin gibi antibiyotiklerin verilmesi kafi değildir. Zira bu antibiyotikler hernekadar bactericidal cepheyi kontrol için lüzumlu isede, mümkün olduğu kadar çabuk serbest toksinleri nötralize için de spesifik antiserum verilmek mecburiyeti vardır. Toksik semptom delilleri geçtikten sonra hydrocortisonla tedavi yapılmalı ve yan tesirleri gidermek için oxygen, mineraller, kan ve mayi verilmelidir.

S U M M A R Y

(Pathogenesis of Anthrax)

It has been given details about the principal factors in the pathogenicity of anthrax and the mechanism of anthrax infection.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — Albrink, W.S., 1961 : Pathogenesis of inhalation anthrax. - Bact. Rev. 25, 268 - 273.
- 2 — Barnes, J.M., 1947 : The development of anthrax following the administration of spores by inhalation. - Brit. Exp. Path. 27, 385 - 394.

Anthrax'in Patojenitesi

- 3 — **Beal, F.A., Taylor, M.J. and Thorne, C.B. 1962** : Rapid lethal effect in rats of a third component found upon fractionating the toxin of *B. anthracis*. *J. Bact.* 83, 1274 - 1280.
- 4 — **Berdjis, C.C., Gleiser, C.A., and Hartman, H.A., 1963** : Experimental parenteral anthrax in *Macaca Mulatta*. - *Brit. J. Exp. Path.* 44, 101 - 115.
- 5 — **Bloom, W.L., McGhee, W.J., Cromartie, W.J. and Watson, D.W., 1947** : Studies of infection with *B. anthracis* VI. Physiological changes in experimental animals during the course of infection with *B. anthracis*. - *J. of infect. Dis.* 50, 137 - 144.
- 6 — **Burrows, W., Moulder, J.W., Lewert, R.M., 1963** : *Bacillus*. - The spor forming Aerobes in *Textbook of Microbiology*. - 7th edition. - W.B. Saunders Company. - Philadelphia and London. P. 688 - 696.
- 7 — **De Moulin, F. W.K., 1936** : *Ned. Ind. Bl. Diergeneesk.* 48, 126. cited by Sterne M., 1959, *Anthrax in infectious Diseases of animals Diseases due to bacteria* by Stableforth, A.W., and Galloway, I.A. - *Butterworths Scientific Publication London*, 1, 16 - 52.
- 8 — **Fitzpatrick, D.F., Walker, J.S., Rhian, M.A., Klein, F. and Lincoln, R.E., 1962** : Changes in blood constituents and evidence of central nervous involvement resulting from anthrax toxin. - *J. the Tennessee - Academy of Sciences.* 38, 67.
- 9 — **Gleiser, C.A., Gochenour, W.S., Jr., and Ward, M.K., 1968** : Pulmonary lesions in dogs and pigs exposed to a cloud of anthrax spores. - *J. Comp. Path.* 78, 445 - 448.
- 10 — **Harris - smith, P.W., Smith, H. and Keppie, J., 1958** : Production invitro of the toxin of *Bacillus anthracis* previously recognized invivo. - *J. of Gen. Microb.* 19, 91 - 103.
- 11 — **Henderson, D.W., Peacock, S. and Belton, F.C. 1956** : Observations on the prophylaxis of experimental pulmonary anthrax in monkey. - *J. of Hygiene.* 54, 28 - 36.
- 12 — **Heppleston, A.G., 1963** : The disposal of inhaled particulate matter; a unifying hypothesis, - *Amer. J. of Path.* 42, 119 - 135.
- 13 — **Klein, F., Mahlandt, B.G., Lincoln, R.E., De Armon, I.A., Jr., and Fernelius, A.L., 1960** : Immunization as a factor affecting the course of septicemic anthrax. - *Science.* 133, 1021 - 1022.
- 14 — **Klein, F., Haines, B.W., Mahlandt, B.G., DeArmon, I.A., Jr., and Lincoln, R.E., 1963** : Dual nature of resistance mechanisms as revealed by studies of anthrax septicemia. - *J. of Bact.* 85, 1032 - 1038.
- 15 — **Lincoln, R.E., Walker, J.S., Klein, F. and Haines, B.W., 1964** : Anthrax. - *Advances in Veterinary Science.* 9, 327 - 368.
- 16 — **Nordberg, B.K., Scmitterlow, G.G., and Hansen, H.J. 1961** : Pathological investigations into the terminal course of experimental anthrax in the rabbit. - *Acta Path. Microbiol. Scand.* 53, 295 - 318.
Ref. *Vet. Bull.* 32, 1962, 1732.

- 17 — **Popovic - Sabo, M., 1958** : (Biochemical study of the action of *Bacillus anthracis*.) - *Veterinaria, Sarajevo.*, 7, 335 - 340.,
Ref. Vet. Bull., 1959, 923.
- 18 — **Preisz, H., 1909** : *Zbl. Bact.* 1, orig. 49, 341. cited by Sterne M., 1959.
Anthrax in infectious diseases of animals; Disease due to bacteria by
Stableforth, A.W., and Galloway, I.A. - Butterworths Scientific publica-
tions, - London 1, 16 - 52.
- 19 — **Remmele, N.S., Klein, F., Vick, J.A., Walker, J.S., Mahlandt, B.G. and Lin-
coln, R.E., 1968** : Anthrax toxin, primary site of action. - *J. Infect. Dis.*
118, 104 - 113.
- 20 — **Rhian, M., Riley, J.M., Wolfe, V.L., and Simmons, A.H., 1963** : Change
in virulence of *Bacillus anthracis* spores as affected by solids and Challenge
route. - *J. Infect. Dis.* 112, 187 - 193.
- 21 — **Ross, J.M., 1957** : The pathogenesis of anthrax following the adminis-
tration of spores by the respiratory route. - *J. path., Bact.* 73, 485 - 494.
- 22 — **Sawyer, W.D., Kuehne, R.W. and Gochenour, W.S., Jr., 1965** : Effect of
egg yolk and phosphatides on anthrax infection of rats and guinea - pigs.
- *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 118, 105 - 108.
Ref. Vet. Bull. 35, 1965, 2083.
- 23 — **Smith, H., Keppie, J., and Stanley, J.L., 1955** : The chemical basis of vi-
rulence of *Bacillus anthracis*. V. The specific toxin produced by *B. anthracis*
in vivo - *Brith J. Exp. Path.* 36, 460 - 472.
- 24 — **Stanley, J.L., and Smith, H., 1961** : Purification of factor I and recog-
nition of a third factor of anhrax toxin. - *J. of Gen. Microbiol.* 26, 49-66.
- 25 — **Sterne, M., 1959** : Anthrax in Infectious Disease of Animals, Diseases due
to bacteria» by Stableforth, A.W., and Galloway, I.A., - Butterworths
Scientinfic Publications. - London 1, 16 - 52.
- 26 — **Thorne, C.B., Molnar, D.M., and Strage, R.E., 1960** : Production of toxin
in vivo by *B. anthracis* and its separation into two components. - *J. of*
Bact. 79, 450 - 455.
- 27 — **Trnka, Z., Mâlek, P., Sterzl, J. and Kolc, J., 1958** : (Experimental con-
tributions to the lymphatic pathogenesis of anthrax infection). - *Schweiz.*
Z. Allg. Path. 21, 1082 - 1095. Ref. Vet. Bull., 29, 1959, 1281.
- 28 — **Walker, J.S., Klein, F., Lincoln, R.E. and Fernelius, A.L., 1967** : A unique
defence mechanism against anthrax demonstrated in dwarf swine. - *J.*
Bact. 93, 2031 - 2032.
- 29 — **Watson, D.W., Cromartie, W.J., Blom, W.L., Kegeles, G. and Heckley, R.J.,**
1947 : Studies on infection with *Bacillus anthracis* III. Chemical and im-
munological properties of the protective antigen in crude extracts of skin
lesions of *B. anthracis*. - *J. of. Infect. Dis.* 80, 27 - 40.
- 30 — **Young, G.A., Jr., Zelle, M.R., and Lincoln, R.E., 1946** : Respiratory Pat-
hogenicity of *Bacillus anthracis* spores. I. Methods of study and observa-
tions on pathogenesis. - *J. of Infct. Diseas.* 79, 233 - 246.