

T. C.

Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı
Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha
Enstitüsü

T Ü R K
H İ J İ Y E N v e T E C R Ü B İ
B İ Y O L O J İ D E R G İ S İ

Cilt : XXXI — Sayı : 3
(1971)

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

●
REVUE TURQUE D'HYGIÈNE ET DE BIOLOGIE EXPERIMENTALE

●
TÜRKISCHE ZEITSCHRIFT FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE BIOLOGIE

TÜRK HİJ. TEC. BİYOL. DERG.

Cilt : XXXI — Sayı : 3

ISSUED BY
PUBLIÈ PAR
HERAUSGEGEBEN VOM

REFİK SAYDAM MERKEZ HIFZISSIHHA ENSTİTÜSÜ (ANKARA)

Senede Üç defa çıkar

The Bulletin is issued three times a year.

Revue paraissent trois fois par an.

Die Zeitschrift erscheint dreimal Jaerlich.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
1 — Dr. Orhan SİPAHİ	
Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü 1971 yılı çalışmaları	165
Summary of the yearly activities of the Refik Saydam Central Institute of Hygiene in 1971	174
2 — Dr. Firuz BAYSAL	
Kobay sistematik arter basıncı üzerine bazı prostaglandinlerin etkisi	183
The effects of some prostaglandins on the blood pressure of Guinea - pig	202
3 — Dr. Orhan N. YALÇINDAĞ	
Bazik azot atomu taşıyan bazı yeni organik ilâçların mikrokristalloskopik ve kimyevî idantifikasyonları	205
Identification microcrystalloscopique et chimique de certains medicaments nouveaux organique contenant de l'atome D'Azote basique (VIII. communication)	209
4 — Dr. Elhan ÖZLÜARDA	
Bulaşıcı hastalıkların epidemiyolojik sürveyansı ...	214
5 — Muharrem GÖKOĞLU	
Tükürük bezi virusları (Sytomegalovirus Infections)	228

6 — Turgut TULGA

Kolera aşlarında kullanılma süresi	236
The expiry date of cholera vaccines	243

7 — Dr. Elhan ÖZLÜARDA

Çiçek aşısı komplikasyonları, kontra - endikasyonları ve diğer aşularla simultane uygulaması hakkında ...	245
--	-----

REFİK SAYDAM MERKEZ HIFZISSIHHHA ENSTİTÜSÜ

1971 YILI ÇALIŞMALARI

Dr. Orhan SİPAHI

Enstitü Müdür Vekili

Enstitü laboratuvarları 1971 yılını yoğun bir çalışma dönemi içinde geçirmiş, üretim ve anâlizle ilgili hizmetlerle diğer işler başıyla yürütülmüş ve sonuçlandırılmıştır.

Laboratuvarların modern araç ve gereçlere olan çok zarûri ihtiyaçları mâli güçlükler nedeniyle bu yıl da gerektiği gibi karşılanamamıştır.

Enstitü Müdürü Dr. İrfan Tuna, kültür koleksiyon laboratuvarı şefi Dr. Vet. Mesude Aktan, laborant ve teknisyenlerden onüç kişi kendi istekleriyle, üç laborant da yaş hâddi nedeniyle emekliye ayrılmışlardır.

Pakistan ve Hindistan hükümetlerine teslim edilmek üzere, Türkiye Kızılay Derneğine 300 000 doz kolera aşısı bağış olarak verilmiştir.

1971 yılında, Diyarbakır ve Adana Bölge Hıfzıssıhha Enstitülerinde 24 336 adet bakteriyolojik, serolojik, parazitolojik tahlil ile 12 562 adet gıda ve biyokimya anâliz ve kontrolleri yapılmıştır.

Enstitünün 1971 yılına ait çalışmaları aşağıda açıklanmış bulunmaktadır.

1 — Enstitüde yeni gelişmeler ve bilimsel araştırmalar :

Enstitü laboratuvarlarında, değişik konular üzerindeki bilimsel araştırmalara devam edilmiş, tamamlanmış olanlardan bir kısmı Enstitü dergisinde yayınlanmıştır.

A — Bakteriyoloji Şubesinde yapılmakta olan bilimsel araştırmalar :

(1) *Vibrio cholerae* ve NAG'lar üzerinde serolojik ve bakteriyolojik incelemeler.

(2) Sağlam görünen şalıslarda kopro - bakteriyolojik araştırmalar.

(3) Sifiliz'de klinik bulguların TPI ve diğer serolojik testlerle karşılaştırmalı değerlendirilmeleri.

B — Viroloji ve Virus Aşıları Şubesinde 1971 yılında yapılan ve yapılmakta olan bilimsel araştırma ve incelemeler :

(1) Etimesđut sosyallez bölge başkanlağı ile işbirliği yapılarak çocuk felci aşısı uygulamasında kullanılmakta olan metodla, daha yararlı olacağı düşünölen metodun mukayeseli tatbikatı ve laboratuvar bulguları.

(2) Kuduz aşısının illere normal posta ile gönderilmesini, özellikle yaz aylarında aşı potensine etkisinin incelenmesi.

(3) Kuduz aşısının fenol yerine Beta-propio-lactone ile inaktivasyonunun aşı potensinin devamlığı üzerine etkilerinin incelenmesi.

(4) Özellikle bebekler ve oyun çocuklarında solunum yolu hastalıklarında etiyojik faktör olarak çeşitli virusların rolü.

C — Farmakoloji Şubesinde yapılan bilimsel çalışmalar ve gelişmeler :

(1) Toksikolojik Kimya Laboratuvarları :

1970 yılında, Farmakoloji Şubesi içinde Analitik Toksikoloji Laboratuvarları kurulmuş bulunmaktadır. Önceleri, Farmakoloji Şubesinde zehirlenme konusu ile gelen nümunelerde yalnız biyo-toksikolojik incelemeler yapılırken, bu laboratuvarlar kurulduktan sonra, özellikle tarım ilâçlarının her hangi bir ortamda (yiyecek, içilecek ve kullanılacak maddelerde) insan sağlığı için zararlı yönden önemli bulunan mikrogramlık miktarlarının tâyini ve tespiti mümkün olabilmüştir. Organik ve inorganik zehirlerin kimyasal yönden aranması ve tespiti ile ilgili metod çalışmalarını, araç ve gereç noksanlığına rağmen, başarılı sonuçlar vermiş ve rasyonel bir düzeye ulaştırmıştır. Bu konudaki çalışmalara ve araştırmalara devam etilmektedir.

Kolera ve tifo aşularında, jerm sayımı ve toksisite yönlerinden önemli olan total Nitrojen miktarlarının tâyini, volumetrik ve kolorimetrik indofenol metodlarıyla karşılaştırılmalı yapılarak, distilâsyondan ve diğer hususlardan ileri gelebilecek her hangi bir hata, kolorimetrik metodla kontrol altına alınarak, aşuların bir mililitresindeki bir kaç mikrogramlık Nitrojen miktarlarının tâyiniinde dahi emniyet sağlanabilmektedir.

(2) Farmakoloji laboratuvarları :

Zerk yoluyla uygulanan antibiyotik preparatlarında yapılmakta olan pirojenite ve toksisite incelemeleri yanında, histamin ve benzerlerinin araştırılması için, bir histamin testi laboratuvarının kurulabilmesi ve bu amaçla gerekli cihazların sağlanması bakımından yapılan çalışmalar tamamlanmış olup, testlerde kullanılacak standard ölçüdeki deney hayvanlarının (kedi, köpek) devamlı olarak el altında bulundurulabilmesi imkânlarının araştırılması dönemine gelinmiştir. Bu laboratuvarlarda ayrıca, ruhsat için 1.736 adet dosya incelenmiş ve karara bağlanmıştır.

(3) Farmako - Botanik Laboratuvarı :

Farmakoloji şubesi içinde yer alan bu laboratuvarda, zehirli bitkilerle, iyi edici etkisi bulunan bitkiler üzerinde araştırma ve çalışmalar yapılmaktadır.

1971 yılında, Physalis alkekengi (Güney feneri) çiçekleri ve Atropa belladonna (Güzel avrat otu) kökleri üzerinde ve zehirli mantarlarda araştırmalar yapılmıştır.

D — Kan Transfüzyon Şubesinde yapılan bilimsel çalışmalar ve gelişmeler :

Terapötik ve profilâktik maksatlarla kullanılan total insan kanının muhtemel komplikasyonlarından korunmak amacıyla, son yıllarda bunun yerine total kanın fraksiyonları olan, fibrinojen, albumin, globulin, gamma-globulin, liyofilize plazma anti hemolitik globulin gibi proteinlerin yer alması ve önem kazanması üzerine, Enstitüde kan ürünlerini hazırlayacak kan transfüzyon şubesi kurulmuş bulunmaktadır. Bu şube halen, plazma fraksinyasyon, anti-serum ve kontrol ve araştırmak olmak üzere üç laboratuvar halinde faaliyete geçirilmiştir.

(1) Plazma fraksinasyon laboratuvarı :

Bu laboratuvar 1970 yılının Temmuz ayında faaliyete geçmiş, 1971 yılında 2080 şişe ACD'li kan sağlanarak işlenmiş, 800 gram brüt fibrinojen, 4932 gram brüt albumin, 3085 gram brüt Gamma globulin, hazırlanmıştır. Deep freez'de saklanmakta olan bu fraksiyonlar, henüz lyophilisation cihazı sağlanmadığından uygulamaya arz edilememişlerdir.

(2) Anti - Serum Laboratuvarı :

Bu laboratuvarda yapılmakta olan hematolojik analizler yanında, ABO sistemi anti - serumların hazırlanmasına ve dağıtımına başlanılmıştır. Rh ve diğer sistem anti - serumların üretilmesi bakımından gerekli hazırlıklar tamamlanmak üzeredir.

(3) Kontrol ve Araştırma Laboratuvarı :

Hazırlanmakta olan fraksiyonların kontrolleri bu laboratuvar-da yapılmakta, yurt içinde hazırlanan ve idhal edilen benzeri kan ürünlerinin normları tespit edilmektedir. Yıl içinde, 24 adet protein dozajı, 61 adet protein elektroforezi, 24 adet Agglütinin titrajı ve kan ürünlerine ait 10 numunenin laboratuvar kontrolleri yapılmıştır.

II — 1971 Yılında Hazırlanan, Sevkedilen,
Aşıl, Antijen ve Serumlar :

(1) BAKTERİ AŞILARI :

Cinsi	Üretim (cc.)	Sevk (cc.)
Tifo (T.A.B.)	3.430.000	3.343.435
Kolera	10.316.000	9.176.370
B.C.G. (Deri içi)	455.930	395.690
T o p l a m	14.201.930	12.915.495

(2) VİRUS AŞILARI :

Cinsi	Üretim (cc.)	Sevk (cc.)
Kuduz	2.368.400	1.944.275
Çiçek (gliserinli)	95.994 (6.239.650 doz)	97.937 (6.365.930 doz)
Çiçek kuru	5.407 (450.625 doz)	3.476 (289.700 doz)
Inflüenza	5.950	1.880
T o p l a m	2.475.751	2.047.568

(3) ANATOKSİNLER :

Cinsi	Üretim (cc.)	Sevk (cc.)
Difteri	6.400	1.390
Tetanoz	51.675	47.185
T o p l a m	58.075	48.575

(4) KARMA AŞILAR :

Cinsi	Üretim (cc.)	Sevk (cc.)
Tifo+Difteri+Tetanoz	2.292.500	2.748.610
Difteri+Boğmaca+Tetanoz	848.410	2.327.475
Tifo+Tetanoz	1.507.300	1.379.260
Difteri+Tetanoz	14.100	0.730
T o p l a m	4.662.310	6.456.075

(5) ANTLJEN ve ALLERJENLER :

Cinsi	Üretim (cc.)	Sevk (cc.)
Wassermann antijeni	1.500	0.500
Kahn antijeni	0.500	1.120
Agglütinasyon için antijen	43.700	43.700
VDRL	0.665	0.665
Kolmer	0.175	0.175
Mantoux (PPD)	607.115	573.290
Antijen metilik (saf)	—	1.950
Antijen metilik (sulu)	—	0.300
T o p l a m	653.655	620.800

(6) KAN GRUBU TAYİNİ İÇİN ANTI -- SERUMLAR :

Cinsi	Üretim	Sevk
Anti — A	564 şişe (5 cc.)	486 şişe
Anti — B	500 » »	487 »
Anti — AB	140 » »	163 »
T o p l a m	1.204 şişe (5 cc.)	1.136 şişe

(7) ANTİTOKSİNLER ve DİĞER SERUMLAR :

Cinsi	Üretim	Sevk
Tetanoz (at) 1500 Ünite (*)	208.048 şişe	243.705 şişe
» » 5000 » (**)	49.195 »	46.362 »
» (sığır) 1500 »	—	1.196 »
» pürifiye - Konst. 5000 IU	—	3.725 »
Difteri (at) 3000 IU	5.050 »	14.585 »
» » 10000 IU	5.147 »	9.744 »
» (sığır) 1500 IU	1.560 »	1.522 »
» pürifiye - Konst. 10000 IU	—	6.452 »
Gazlı Gangren (Poliv.)	7.090 » (20 cc.)	9.361 »
Şarbon	9.685 » (20 cc.)	11.633 »
Kuduz	2.870 » (20 cc.)	1.241 »
Akrep (**)	38.850 Ampul	18.290 Amp.
Hemolitik	1.255 şişe (5 cc.)	657 şişe
Normal (at)	725 » (100 cc.)	882 »

(*) Yeni ünite dir. Eski 3.000 ve 10.000 ünitelerin karşılığıdır.

(**) Bir ampul serum, bir akrep kuyruğunun zehirini nötralle edecek kudrettedir.

III — 1971 Yılı İçinde Enstitüde Yapılan Analiz, İnceleme ve Kontroller :

(1) BAKTERİYOLOJİK ANÁLİZ ve KONTROLLAR :

C i n s i	A d e t
Muhtelif kültürler	10.732
Muhtelif Agglütinasyonlar	617

Kahn teamülü	12.398
Kolmer teamülü	12.398
VDRL teamülü	12.398
Yiyecek ve içecek kontrolü	1.523
Antibiyotik hassasiyet testi	604
Dışkıda parazitolojik muayene	699
Otovaksen	21
Spermogram	725
Weinberg reaksiyonu	108
Casoni »	24
Sularda tek âmil aranması	15.102
T.P.I.	488
T o p l a m	67.837

	A d e t
(2) TÜBERKÜLOZ BAKIMINDAN YAPILAN KÜLTÜR ve ANÂLİZLER	25.116
(3) VİROLOJİK ANALİZ ve KONTROLLAR	16.200
(4) HEMATOLOJİK ANALİZLER	5.373
(5) SUŞ KÜLTÜR KOLEKSİYON LABORA- TUVARI İNCELEMELERİ	610

Bu laboratuvarıda ayrıca 3455 cc. çeşitli agglütinan serum üretilmiş, laboratuvarlara 432 adet muhtelif bakteri suşu gönderilmiştir.

(6) KİMYASAL ANÂLİZ ve KONTROLAR :

C i n s i	A d e t
İçme suyu	1.033
Maden suyu	95
Memba suları	157
Yiyecek maddeleri	3.898

İçilecek maddeler	545
Biyolojik ânalizler	8.777
Temizlik maddesi	51
Sabun	142
Deterjan	164
İlâç ve zehir	6
Mütalâa	474
İdrar anâlizi	4.189
Boyalar	60
Diğerleri	187
T o p l a m	19.777

(7) İLÂÇ KONTROLLARI :

C i n s i	A d e i
Antibiyotikler	396
Vitamin ve tonik müstahzarlar	105
Hormon müstahzarları	118
Narkotikler, uyku ilâçları	365
Anestezikler, analeptikler,	108
Kalp ve damar ilâçları	116
Antihistaminikler ve otonomik sistem ilâçları	133
İnsektisitler ve keratolitik ilâçlar, müşbiller	27
Serumlar	124
Kodeks muayeneleri, meçhul maddeler	159
Sülfamidler, antitüberküloz ilâçlar	96
Antiseptikler, anthelmentik ilâçlar	120
Mütalâalar	88
Yazışmalar	460
T o p l a m	2.415

(8) FARMAKOLOJİK ve TOKSİKOLOJİK ANALİZ ve KONTROLLAR :

C i n s i	A d e t
Pirojen testleri	225
İlaçlarda zararsızlık testleri	1.915
Farmakodinamik aktivite ve dozaj tayinleri	133
Bio - toksikolojik deneyler	673
Gebelik testleri (Galli - Mamini)	9 302
Mütalâalar	11
Yazışmalar	54
Prospektüs tetkikleri	294
Sularda zehirli maddelerin aranması (Kimyasal anâliz)	10
Sütlerde zehirli maddelerin aranması (kimyasal anâliz)	5
Hububat ve gıda maddelerinde zehirli maddelerin aranması (kimyasal anâliz)	125
Vücut sıvılarında zehirli maddelerin aranması (kimyasal anâliz)	4
Kolera aşularında total Nitrojen tâyini	31
Tifo aşularında total Nitrojen tâyini	56
Zehirli ve iyi edici bitkiler üzerinde farmako - botanik incelemeler	6
T o p l a m	12 844

Farmakoloji laboratuvarlarında, ayrıca, ruhsat için ilaçlarla ilgili 1736 adet dosya incelenmiştir.

(9) BİYOLOJİK KONTROLAR :

C i n s i	A d e t
Sterilite	1.326
Aşı ve serumlarda zararsızlık	55
Aşı kontrolleri	26
Serum kontrolleri	49
T o p l a m	1.952

IV — LABORATUVAR DENEY HAYVANLARI :

C i n s i	Yetiştirilen (Adet)	Kullanılan (Adet)
Tavşan	1.486	1.023
Kobay	12.657	14.432
Fare	17.064	17.920
Sıçan	1.054	1.144
T o p l a m	32.261	34.519

V — 1971 yılında, Enstitü Aşı İstasyonunda 4116 kişiye muhtelif cins aşı uygulanmıştır.

VI — Bakanlar Kurulu tarafından tespit edilmiş bulunan fiatlar üzerinden, 1971 yılında Enstitüde yapılan işlerin mâli değerleri toplu olarak aşağıya çıkarılmıştır.

	Toplam değerleri (T.L.)
Üretilen aşılar	7.058.830
Üretilen serumlar	2.023.216
Üretilen antijen ve allerjenler	321.468
Yapılan analiz ve kontroller	5.909.530
Yetiştirilen deney hayvanları	322.865
T o p l a m	15.635.909

SUMMARY OF THE YEARLY ACTIVITIES OF THE REFIK SAYDAM CENTRAL INSTITUTE OF HYGIENE IN 1971

Dr. Orhan SİPAHI
Acting Director

The activities of the Refik Saydam Central Institute of Hygiene during the year 1971 are as follows :

1 — New organization, development and scientific researches

A — Department of Bacteriology :

(1) Studies on Cholerae vibrios and non agglutinating vibrios.

- (2) Copro - bacteriological investigation in healthy persons
- (3) Comparative evaluation of *Treponema pallidum* immobilization test and other serological tests for syphilis.

B — Department of Virology :

- (1) Field and laboratory studies of attenuated live Polio oral vaccine.
- (2) Factors influencing stability of phenolized Rabies vaccine
- (3) Improvement of the methods in the Rabies vaccine production.
- (4) Ethiological role of different viral agents in respiratory tract infections in infants.

C — Department of Pharmacology :

(1) In 1970 an Analytical Toxicology Laboratory was established and this laboratory was fully extended during the last two years due to the increasing demand for the investigation of toxic substances including pesticides in food and feed. Analytical methods with improved sensitivity, specificity and reproducibility are being developed.

(2) Histamine testing laboratory is being set up.

(3) Different extracts of different medicinal and poisonous plants were studied.

D — Blood Transfusion Department :

This department was started in July 1970 and important developments have occurred during the year 1971.

The Blood Transfusion Department is responsible for preparation of human blood derivatives and of diagnostic substances for laboratory tests (blood grouping sera). The department comprises laboratories for anti serum, plasma fractionation, control and research. During the year under report, total number of 2080 bottles containing whole blood (human) ACD were used for preparation of blood derivatives and total number of haematological examination carried out was 5373

II — Production Activities :

Vaccines, toxoids, antigens, allergens and antitoxins produced and issued during 1971 are showed in the following tables :

(1) BACTERIAL VACCINES :

Kind of Product	Produced (ml.)	Delivered (ml.)
Typhoid (T.A.B.) vaccine	3,430,000	3,343,435
Cholera vaccine	10,316,000	9,176,370
B.C.G. (intracutaneous) vaccine	455,930	395,690
Total	14,201,930	12,915,495

(2) VIRAL VACCINES :

Kind of Product	Produced (ml.)	Delivered (ml.)
Rabies vaccine	2,368,400	1,944,275
Smallpox vaccine (glycerinated lymph)	95,994 (6,239,650 doses)	97,937 (6,365,930 doses)
Smallpox vaccine (dried)	5,407 (450,625 doses)	3,476 (289,700 doses)
Influenza vaccine	5,950	1,880
Total	2,475,751	2,047,568

(3) TOXOIDS :

Kind of Product	Produced (ml.)	Delivered (ml.)
Tetanus vaccine	51,675	47,185
Diphtheria vaccine	6,400	1,390
Total	58,075	48,575

(4) COMBINED VACCINES :

Kind of Product	Produced (ml.)	Delivered (ml.)
Typhoid + Diphtheria + Tetanus	2.292.500	2.748.610
Diphtheria + Tetanus + Pertussis	848.410	2.327.475
Diphtheria + Tetanus	14.100	0.730
Typhoid (T.A.B.) + Tetanus	1.507.300	1.379.260
Total	4.662.310	6.456.075

(5) ANTIGENS and ALLERGENS :

Kind of Product	Produced (ml.)	Delivered (ml.)
Wassermann Antigen	1.500	0.500
Kahn Antigen	0.500	1.120
Antigens for agglutination tests	43.700	43.700
VDRL Antigen	0.665	0.665
Kolmer Antigen	0.175	0.175
Mantoux (PPD)	607.115	573.290
Antigene methylique (pure)	—	1.050
» » (diluted)	—	0.300
Total	653.655	620.800

(6) BLOOD GROUPING SERA :

Kind of Product	Produced	Delivered
Anti — A Blood Grouping serum (In 5 ml. vials)	564 vials	486 vials
Anti — B Blood Grouping (In 5 ml. vials)	500 »	487 »
Anti — A, B Blood Grouping (In 5 ml. vials)	140 »	163 »
Total	1204 »	1136 »

(7) ANTITOXINS and OTHER SERA :

Kind of Product	Produced	Delivered
Tetanus antitoxin (horse) 1500 IU	208.048 vials	243.705 vials
Tetanus antitoxin (horse) 5000 IU	49.195 »	46.362 »
Tetanus antitoxin (calf) 1500 IU	—	1.196 »
Tetanus antitoxin (purified) 5000 IU	—	3.725 »
Diphtheria antitoxin (horse) 3000 IU	5.050 »	14.585 »
Diphtheria antitoxin (horse) 10000 IU	5.147 »	9.744 »
Diphtheria antitoxin (calf) 1500 IU	1.560 »	1.522 »
Diphtheria antitoxin (purified) 10000 IU	—	6.452 »
Gas - Gangrene Poliv. anti- toxin	7.090 »	9.361 »
Antianthrax serum (in 20 ml. vials)	9.685 »	11.633 »
Antirabies serum (in 20 ml. vials)	2.870 »	1.241 »
Scorpion antivenom (in am- pouls (*))	38.850 amps.	18.290 amps.
Heamolytic antiserum in 5 ml. Normal serum (horse) in 100 mls.	1.255 vials 725 »	675 vials 882 »

(*) Contents of one ampoule will neutralize one sting of *Androctonus crassicauda*.

III — Analysing and Control Activities :

(1) BACTERIOLOGICAL EXAMINATIONS and ANALYSIS

Kind of Examinations	Number
Various cultures	10.732
Agglutination tests	617
Kolmen tests	12.398
Kahn tests	12.398
V.D.R.L. tests	12.398
Control of eating and drinking substances	1.523
Antibiotic sensitivity tests	604
Feces examination for parazites	699
Autogenous vaccine	21
Seminal assay	725
Weinberg tests	108
Casoni tests	24
Water examinations for E. coli	15.102
T.P.I. tests	488
Total	67.837

Number

(2) BACTERIOLOGICAL EXAMINATIONS FOR TUBERCULOSIS	25.116
(3) VIROLOGICAL EXAMINATIONS	16.206
(4) HAEMATOLOGICAL EXAMINATIONS	5.373
(5) MISCELLANEOUS	610
(6) CHEMICAL ANALYSIS and CONTROLS :	

Kind of Examinations	Number
Drinking water	1.033
Mineral water	95
Spring water	157
Eating substances	3.898
Drinking substances	545

Biochemical analysis	8.777
Cleaning materials	51
Soaps	142
Detergents	164
Drugs and poisons	6
Urine analysis	4.188
Food colours	60
Remarks and opinions	474
Miscellaneous	187
Total	19.777

(7) DRUG CONTROLS :

Kind of Examinations	Number
Antibiotics	396
Vitamins and tonics	105
Hormon preparations	118
Narcotics and hypnotics	365
Anesthetics and analeptics	108
Cardiovascular drugs	116
Drugs for autonomic system and antihistaminic drugs	133
Keratolytic drugs and insecticides, laxatives	27
Parenteral fluids	124
Codex examinations	159
Sulfonamides and antituberculous drugs	96
Antiseptics and anthelmintic drugs	120
Remarks and opinions	88
Correspondances	460
Total	2.415

(8) PHARMACOLOGICAL and TOXICOLOGICAL ANALYSIS and CONTROLS :

Kind of Examinations	Number
Pyrogen tests	225
Safety tests in drugs	1.915

Bio-assays for pharmacodynamic activity	133
Bio-assays for toxicity	673
Frog tests for pregnancy	9.302
Miscellaneous	294
Remarks and opinions	11
Correspondances	54
Toxic substances in water	10
Toxic substances in milk	5
Toxic substances in food and in corn	125
Toxic substances in body fluids	4
Determination of total Nitrogen in cholera and typhoid vaccines	87
Medicinal and poisonous plants	6
Total	<hr/> 12.844

(9) BIOLOGICAL CONTROLS :

Kind of Examinations	Number
Sterility tests	1.326
Safety tests in vaccines and in sera	551
Control of vaccines	26
Control of sera	49
Total	<hr/> 1.952

IV — LABORATORY ANIMALS :

Species of animals	Number of animals bred	Number of animals issued
Rabbits	1.486	1.023
Guinea pigs	12.657	14.432
Swiss mice	17.064	17.920
Rats	1.054	1.144
Total	<hr/> 32.261	<hr/> 34.519

V — The production and control activities of the Institute in 1971 are valued according to the price list fixed by the Government and given below :

Activities	Value in TL.
Vaccines	7.058.830
Sera	2.023.216
Antigens and allergens	321.468
All sort of Analysis	5.909.530
Laboratory animals	322.865
Total	15.635.909

KOBAY SİSTEMATİK ARTER BASINCI ÜZERİNE BAZI PROSTAGLANDİNLERİN ETKİSİ (*)

Dr. Firuz BAYSAL

Diyarbakır Tıp Fakültesi Farmakoloji Öğretim Görevlisi

İlk defa 1930 yılında iki Newyork'lu jinekolojist Kuzrok ve Lieb taze insan menisinin insan uterusunu kuvvetle kastığını ve gevşettiğini müşahade ettiler. (1) Bir kaç yıl sonra 1933 de Goldblatt ve 1934 e Euler insan seminal plazmasının kuvvetli adele tembüh edici etkisi olduğunu deneysel olarak gördüler. Ayrıca insan seminal mayinin ve prostat ve seminal bezleri ekstrelerinin potent vazodepresor etkileri vardı. Diğer otofarmakolojik substanslardan ayırmak maksadıyla Euler bu aktif substansı 'Prostaglandin' olarak isimlendirdi. Daha sonra nisbeten uzun bir süre bu konuya karşı araştırmacılar arasında fazla bir ilgi duyulmadı. 1957 yılında Bergström ve Sjöwal'ın (2) koyun vezikül bezinden PGE ve PGF diye isimlendirilen iki kristalen bileşiği izole etmeleri araştırmacıların tekrar prostaklandin konusuna ilgilerini stimüle etti. Hızlı bir gelişme ile yeni prostaglandinlerin keşfi, biyolojik ve farmakolojik etkileri ortaya kondu. Şimdiye kadar olan çalışmalarda prostaglandinlerin kardiyovasküler etkileri ve mekanizmaları üzerinde geniş etüdler yapılmamıştır. Bilhassa kobay sistemik arter basıncı ile ilgili literatür oldukça sınırlıdır. Gözden geçirilen neşriyatta PGE₁ (3) ve PGE₂ in üç metabolitinin (4, 5) kobay sistemik arter basıncına yaptığı farmakolojik tesirlerin incelendiği anlaşılmıştır. Diğer prostaglandinlerin kobay arter basıncı üzerine olan tesirlerinin araştırma konusu yapılmadığı müşahade edilmiştir. Bu etkilerin mekanizması ile ilgili bir malûmata da rastlanmamıştır.

Çalışmalarımızda yukarıdaki hususları göz önüne alarak temin edebildiğimiz prostaglandinler olan PGE₁, PGE₂ ve PGF₁ alphanun kobay sistemik arter basıncına olan tesirleri ve araştırmalarda ge-

(*) Bu çalışma A.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Kürsüsünde hazırlanmıştır.

nellikle üzerinde en çok durulan bir prostaglandin olan PGE₂ in etkisinin mekanizması etüd edilmiştir.

MATERYAL ve METOD

Materyal : Tecrübelerde ortalama ağırlığı 438±89 gm olan her iki cinsten sıhhatli kobaylar kullanıldı. Hayvanlar standard rejimle beslendi. Kobayları anesteziye etmek için intraperitoneal (i.p) pentobarbital (25-30 mg/kg) tatbik edildi. Tecrübe devam ederken gerektiğinde bu dozun 1/4 veya 1/2 si bir veya birden fazla olmak üzere tekrarlandı. Anestezisiz çalışılan bir grub hayvanda ise adele tonusunu ve hareketlerini ortadan kaldırmak için 0,3 mg/kg gallamine triethiodide (Flaxedil) i.p. olarak verildi. Aynı dozun 1/4 veya 1/2 si hayvan ilacın etkisinden kurtulmaya ve kan basıncı trasesi bozulmaya başladığı sıralarda tekrar verildi. Spinal hayvanlarda deserebrasyondan önce ethyl ether tatbik edildi. Hayvanlar 500 Ü/kg heparin sodium ile heparinize edildi. İlaçlar genellikle bir mikrobüret vasıtasıyla i.v. yoldan verildi. Bazı ilaçlar ince bir polietilen aracılığ ile karotis içersine i.a. olarak da tatbik edildi. Arter basıncı bir Condon manometresi ile ölçüldü. Arter basıncını manometreye iletme için artere ince polietilen boru yerleştirildi. Suni teneffüs için minyatür pompa (Palmer) kullanıldı. Reserpine dışında deneylerde kullanılan diğer maddelerin stok solusyonları hazırlandı. Buz dolabında 2°C de muhafaza edildi. Prostaglandinler ethanol içerisinde eritildi. (1 ml/ml) Sto k solusyonları 0°C de saklandı. Kullanılmadan evvel serum fizyolojik ile sulandırıldılar. Reserpine'in hazır ampulleri tatbik edildi. Serotonin bioxalate dışındaki maddelerin miktarları baz üzerinden hesaplandı.

Metod :

Normal anestezili kobaylarda tatbik edilen metod : Pentobarbital anestezili hayvan ameliyat masasına yatırıldıktan sonra boyun orta hattına şak yapılarak trakea bulundu. Kanüle edildi. Bunu vena jugularis ve arteria carotis'in ilaçların injeksiyonu ve sistemik arter basıncı kaydı için kanüle edilmesi takib etti. İntravenöz ve intararteryel injeksiyonlardan önce aynı miktar tuzlu su verilmesi suretiyle kontroller yapıldı. Sistemik arter basıncı kayıtları Condon manometresi aracılığı ile isli kâğıt üzerine yaptırıldı. Kan basıncının stabilize olması için 2 ve bazen 3 saat beklendi. Kobayların çoğuna suni teneffüs yaptırıldı. Zira kobayların solunum merkezi pentobar-

bital'e oldukça hassastı. Teneffüs pompası dakikada 50-60 defa teneffüs hareketi yapacak ve her teneffüs volümü 3-6 ml olacak şekilde ayarlandı. Tecrübe süresince hayvan ısıtılmak suretiyle vücut ısısının normal kalması sağlandı. Kan basıncı stabilize olduktan sonra tuzlu su kontrolünü müteakip ilaçların verilmesine başlandı.

Adrenalektomize koblarda tatbik edilen metod : Hayvan anesteziye edildikten ve suni teneffüse alındıktan sonra sırasıyla her iki lomber nahiye açıldı. Karın tarafından el tazyiki ile böbreklerin şak yerinden çıkmaları sağlandıktan sonra nisbeten derinde yer alan sürrenallere ulaşıldı. Kesilerek çıkarıldı. Kanamaya mani olmak için sürrenal nahiyelerine bir miktar gaz tamponu yerleştirildi. Ameliyat yeri kabaca dikildi. Bu işlemler tamamlandıktan sonra bo-yundaki damarlar kanüle edildi. Ve gerekli sistemlere bağlandı.

Rezerpinize koblarda tatbik edilen metod : Tecrübeden 24 saat önce i.p. yoldan 2,5 mg/kg reserpine verildi. Hayvanların durgunlaşığı, ishal olduğu ve ağrıya karşı hassasiyetlerinin arttığı müşahade edildi. Cerrahi prosedürden evvel tatbik edilen pentobarbital normal dozun 1/2 si kadardı. Narkozu müteakip boyun şakı yapıldı. Diğer hayvanlara tatbik edilen işlemler burada da tatbik edildi.

Vagotomize koblarda tatbik edilen metod : Normal operasyon prosedürüne ilave olarak boyun nahiyesinde vaguslar bulundu. İlaçların etkisi incelendikten sonra her iki vagus kesildi. Vagotomiden sonra ilacın cevabı yeniden incelendi. Vagusların kesilmesi sırasında görülebilen solunum durmasını önlemek maksadıyla hayvanlara solunum pompası tatbik edildi.

Anestezisiz koblarda tatbik edilen metod : Burada hayvanın hareketlerini ve adefe tonusunu kaldırmak maksadıyla 0,3 mg/kg i.p. gallamine trethiodide kullanıldı. İlacın etkisi görüldüğü andan itibaren hemen operasyon masasına yatırıldı. Trakeotomi yapıldı, polietilen boru yerleştirildi. Solunum pompası çalıştırılıp derhal hayvana tatbik edildi. Damarlar bulundu. Sistemik arter basıncı kaydı, intraarteryel ve intravenöz ilaç enjeksiyonları için gerekli operatif işlemler normal hayvanlarda olduğu gibi yapıldı. Ameliyat sahasından kalkan ağrı impulslerini bloke etmek için buranın üstüne 2 % lik procaine hydrochloride'le ıslatılmış gaz bezi kondu. 1/2 veya 1 saat sonra ilaçların tatbikine başlandı.

Spinal kobaylarda tatbik edilen metod : Kobay kapalı bir cam kap içersine yerleştirildi. Yanına bir miktar ethyl ether emdirilmiş pamuk veya gaz bezi kondu. Hayvan narkoza girince hemen dışarı alındı. Anestezinin devamını sağlamak maksadıyla bir huni içersine konan etherli gaz bezi parçası ile anestezik maddenin azar azar verilmesine devam edilirken boyun nahiyesi açıldı. Trakea bulunup kanüle edildi. Her iki carotis bağlandı Ucu sivrileştirilmiş ve çok sert olmayan bir metalden yapılmış çubuk vasıtasıyla orbita içersine girildi. Çubuk orbitadan serebrospinal aks istikametinde ilerletilerek beynin medulla spinalisin üst hududuna kadar olan kısmının tahrib edilmesi sağlandı. Bu sırada teneffüs hareketleri durmuş olduğundan derhal solunum pompası tatbik edildi. Damarlar kanüle edilip ilgili sistemlere bağlandı. Bir saat kadar beklendi. Sonra ilaç tatbik edildi Teneffüs durmasının devamlılığı pompayı stop ettirmek suretiyle kontrol edildi. Bu sırada anoksiye bağlı olarak kateşolamin deşarji ve pressor cevap ortaya çıktı.

Neticelerin değerlendirilmesinde kullanılan istatistik metod . Ortalama değerler ve standart hatalar hesaplandıktan sonra, grupların genel ortalamaları arasındaki farkın istatistiki analizi Student'in t testine göre yapıldı. Serbestlik derecesine göre t cetveline bakarak iki grubun genel ortalamalarının birbirinin aynı olmasının ihtimal derecesi (p) bulundu. Eğer p. 0.05 ise genel ortalamalar arasındaki fark istatistik bakımından siynifikan olarak kabul edildi.

DENEYLER ve SONUÇLAR

Anestezili normal kobayda PGE₁ in etkisi : PGE₁ in sistemik arter basıncına etkileri 20 kobayda incelendi. Bu maddenin i.v ve i.a kullanılan dozları vazodepresör etki göstereydi. Tesir genellikle 5-10 dk. arasında devam etti. En küçük etkili doz i.v. ve i.a. 0,2 gama/kg bulundu. 0,2, 0,4, 0,8, 1; 2; 4 ve 8 gama/kg miktarlarında i.v. ve i.a. dozlar vermek suretiyle doz cevap eğrileri çizildi. (Şek. 1) Bu iki eğri aracılığı ile yapılan mukayese i.v. tatbikin i.a. tatbikine nazaran daha etkili olduğunu ortaya koydu.

Anestezili normal kobayda PGE₂ in etkisi : PGE₂ nin sistemik arter basıncına etkisini incelemek için 6 kobay kullanıldı. Dozlar i.v ve i.a. verildi. i.v. ve i.a. PGE₂ nin vazodepresör etkisi görüldü. En küçük tesirli doz 1 gama/kg bulundu. İ.v. ve i.a. 1, 2, 4, ve 8 gama/

kg dozlarında PGE₂ tatbik edildi. Doz cevab-egrileri çizildi. (Şek. 2) İ. v. dozun i.a. doza göre daha etkili olduğu görüldü.

Anestezili normal kobayda PGF₁ nin etkisi : PGF₁ alpha'nın etkisi 7 kobay üzerinde incelendi. Dozlar i.v. ve i.a. yolla verildi, 1, 2, 4, 8 ve 16 gama/kg miktarlarında verildi. İ.v. PGF₁ alpha'nın tuzlu sudan farklı olmayan etkisi vardı (p > 0,60). Aynı durum i.a. tatbik için de bahis konusu idi. (p > 0,975)

Atestezili normal kobayda propranolol den önce ve sonra PGE₁ in etkisi : Burada 12 kobay kullanıldı. Altı kobayda i.v. 1 mg/kg ve diğer altısında ise 2 mg/kg propranolol tatbik edildi, 2 mg/kg propranolol tatbik edilen serideki bazı hayvanlarda irreversible vazodpresor etki ortaya çıktı. Bu durumda olan hayvanlarda PGE₁ in incelenmesinden vazgeçildi. Diğerlerinde propranolol nisbeten uzun süreli (5, 10 k) bir vazodpresyona sebep oldu. Propranolol dan önce ve sonra i.v. 1 kama/kg ve i.a. 2 gama/kg PGE₁ kullanıldı. Beta reseptörlerin bloke edilip edilmediği isoproterenol tatbikiyle kontrol edildi. Verilen isoproterenol dozu i.v. 0,5 - 4 gama/kg arasında değişti. Isoproterenol genellikle önce hafif presor sonra 0,5 - 1 dakika süreli nisbeten hafif depresor etki husule getirdi. Propranolol dan sonra isoproterenol un depresor etkisi kayboldu. İ.v. PGE₁ dozunun ortalaması 1 mg/kg propranolol dan sonra önemli bir değişme göstermedi. (p > 0,40) i.a. PGE₁ in ortalamasında da manidar bir değişme olmadı. (p > 0,9995) 2 mg/kg propranololdan sonra ise i.v. PGE₁ in ortalaması siynifikan olarak azaldı. (p < 0,005) İ.a. PGE₁ in ortalamasında görülen azalma siynifikan değildi. (p > 0,98)

Anestezili normal kobayda antihistaminik ten önce ve sonra PGE₁ in etkisi : Bu tip deneyler 8 kobay üzerinde yapıldı. Antihistaminikten önce ve sonra kullanılan PGE₁ miktarları i.v. 1 gama/kg ve i.a. 2 gama/kg idi. Antihistaminik olarak 4 mg/kg dozunda beta dimethyl aminoethyl-4-methylbenzhydrylether hydrochloride tatbik edildi. Histamin reseptörlerinin bloke edilip edilmediğini kontrol için antihistaminikten önce ve sonra i.v. 1-20 gama/kg miktarlarında değişen histamin kullanıldı. Histaminin cevabı antihistaminikten sonra azaldı veya ortadan kalktı. PGE₁ in i.v. dozlarına verilen cevabların ortalaması istatistiki bakımdan önemli bir değişme göstermedi. (p > 0,30) İ.a. PGE₁ in ortalamasında da siynifikan bir değişme olmadı. (p > 0,60)

Anestelizi normal kobayda atropin den önce ve sonra PGE₁ in etkisi : Bu grubta 7 kobay kullanıldı. Atropin i.v. 1 mg/kg dozlarında tatbik edildi. Atropin i.v. 1 mg/kg dozlarında tatbik edildi. Atropinden önce ve sonra verilen PGE₁ dozları i.v. ve i.a. 1 gama/kg idi. Acetylcholin i.v. 1 gama/kg dozunda verildi. Bu cisim atropinden önce aşikâr vazodepresor etki husule getirdi. Atropinden sonra acetylcholin in depresor etkisi bloke oldu. Atropinden önce i.v. PGE₁ in ortalaması $20 \pm 1,33$ mmHg (n=7) idi. Atropinden sonra ortalama $17 \pm 2,24$ mmHg bulundu. Fark istatistiki bakımdan siynifikan değildi. ($p > 0,20$) İ.a. PGE₁ in ortalaması atropinden önce $13 \pm 1,33$ mmHg (n=7) ve atropinden sonra $11,1 \pm 1,31$ mmHg bulundu. Fark burada da belirgin değildi. ($p > 0,30$)

Anestezili normal kobayda methysergide den önce ve sonra PGE₁ in etkisi : Bu grubta II deney hayvanı vardı. Tecrübelerde serotonin reseptorlerinin durumunu değerlendirmek için i.v. 0,5-6 gama/kg arasında değişen dozlarda serotonin bioxalate tatbik edildi. Bu maddenin tecrübe hayvanlarında değişik etkileri görüldü. 6 hayvanda tuzlu sudan siynifikan olarak farklı vazopresor cevab ortaya çıktı. ($p < 0,001$) Buradaki değerlendirmede en küçük serotonin dozuna ait (0,5 gama/kg) presor cevabların ortalaması ile tuzlu suya verilen cevabların ortalaması kullanıldı. 5 hayvanda ise vazodepresor etki görüldü. Methysergide den sonra serotonine bağlı presor etkide manidar bir azalma görülmeydi. ($p > 0,70$) Depresor etki ise siynifikan olarak bloke oldu. ($p < 0,025$) Kullanılan PGE₁ dozları i.v. 1 gama/kg ve i.a. 2 gama/kg idi. Methysergide den önce i.v. PGE₁ e verilen vazodepresor cevabların ortalaması $16,8 \pm 2,06$ mmHg (n=11) idi. Sonraki ortalama $15 \pm 2,39$ mmHg bulundu. Fark belirgindi. ($p > 0,50$) İ.a. injeksiyonların ortalaması methysergide den önce $13,6 \pm 2,37$ mmHg (n=11) ve sonra $11 \pm 2,29$ mmHg idi. Fark burada da siynifikan bulunmadı. ($p > 0,40$)

Anestezili normal kobayda PGE₁ den önce ve sonra epinephrine nin etkisi : 7 kobayda PGE₁ den önce ve sonra epinephrine nin etkisi incelendi. PGE₁ i.v. olarak 2 gama/kg dozlarında tatbik edildi. Epinephrine i.v. 0,1, 0,5, 1 ve 2 gama/kg dozlarında verildi. Epinephrine nin presor etkisi vardı. PGE₁ den önce ve sonra epinephrine e ait ortalamalar ve standard hatalar hesaplandı ve doz cevab eğrileri çizildi. (Şek 3) Her iki eğri mukayese edildiğinde PGE₁ den sonra epinephrine in etkisinde bir azalma olmadığı müşahade edildi.

Anestelizi normal kobayda PGE₁ den önce ve sonra norepinephrine'nin etkisi : Aynı 7 kobayda 2 gama/kg PGE₁ den önce ve sonra olmak üzere norepinephrine in etkileri de incelendi. Norepinephrine i.v. olarak 0,1, 0,5, 1 ve 2 gama/kg dozlarında tatbik edildi. Bu cismin de presor etkisi vardı PGE₁ den önce ve sonra norepinephrine e ait presor cevabların ortalamaları ve standard hatalar hesaplandı. Doz cevap eğrileri çizildi. (Şek. 4) Her iki eğri norepinephrine e ait presor cevabın PGE₁ den sonra önemli bir değişikliğe uğramadığını açık bir şekilde gösterdi.

Anestezili normal kobayda PGE₁ den önce ve sonra angiotensin'in etkisi : 8 kobayda PGE₁ den önce ve sonra angiotensin'in etkisi tetkik edildi. Kullanılan angiotensin dozları i.v. 0,1, 0,5 ve 1 gama/kg dı. Substansın etkisi vazopresor tabiatta idi. PGE₁ den önce ve sonra angiotensin'e ait presor cevabların ortalamaları ve hatalar hesaplandı. Doz cevap eğrileri çizildi. (Şek. 5) İki eğri mukayese edildiğinde PGE₁'den sonra angiotensin'in presor etkisinin ehemmiyetli bir değişikliğe uğramadığı görüldü.

Anestezili normal kobayda PGE₁'den önce ve sonra arka hipofiz ekstresinin etkisi : 6 kobayda PGE₁'den önce ve sonra arka hipofiz ekstresinin etkisi incelendi. 2 gama/kg dozunda PGE₁ i.v. olarak tatbik edildi. PGE₁'en önce ve sonra arka hipofiz ekstresinin dozları sırasıyla i.v. 0,1, 0,5 ve 1 ünite/kg idi. Her zerkten sonra ekstrenin presor prensibine bağlı olarak uzun süreli kan basıncı yükselmesi husule geldi. Presor cevabların ortalamaları ve standard hatalar hesaplandı. Doz cevap eğrileri çizildi. (Şek. 6) Eğriler incelendiğinde ilk iki injeksiyondan sonra doz artışına paralel cevap artışı hadisesinin genellikle ortadan kalktığı müşahede edildi. PGE₁'den sonra presor cevabta vuku bulan azalmanın gelişen kısmî taşiflaksiye bağlı olabileceği düşünüldü. Mamafih PGE₁'den sonra 1 ünite/kg arka hipofiz ekstresinin presor cevabı PGE₁'den önce aynı doz ekstre ile elde edilen presor cevabın ortalamasına aşağı yukarı eşdeğer bulundu. Taşiflaksi olayı fizyolojik tuzlu su kullanılan ikinci bir deney serisinde tahkik edildi.

Anestezili normal kobayda tuzlu sudan önce ve sonra arka hipofiz ekstresinin etkisi : Bu deney serisinde 4 kobay kullanıldı. Kobaylara tuzlu sudan önce ve sonra sırayla 0,1, 0,5 ve 1 ünite/kg dozlarında arka hipofiz ekstresi verildi. Presor cevabların ortalamaları ve standard hatalar hesaplandı. Doz cevap eğrileri çizildi. (Şek. 6)

İki eğri muakeyese edildiğinde ilk iki injeksiyondan sonra ekstrenin presor etkisine karşı taşıflaksinin geliştiği sonucuna varıldı.

Anestezili normal kobayda PGE₁'den önce ve sonra DMPP'nin etkisi : 8 kobayda PGE₁'den önce ve sonra DMPP'nin etkisi incelendi. PGE₁ i.v. 2 gama, kg dozunda verildi. PGE₁'de nönce ve sonra kullanılan DMPP dozları i.v. 0,1 mg, kg idi. Aynı miktar DMPP'nin PGE₁'den önce 3, PGE₁'den sonra yine 3 injeksiyonu yapıldı. Bu üçlü in-teksiyonlara verilen presor cevabların ortalamaları hesaplandı. Böy-lece her tecrübe hayvanında yapılan 6 injeksiyona karşılık PGE₁'den önce ve sonra olmak üzere iki değer elde edildi. Student'ın t testi-n-de bu değerler kullanıldı. Değerlerin ortalaması PGE₁'den önce 63±3,95 mmHg (n=8) bulundu. PGE₁'den sonra 76±1,96 mmHg idi. PGE₁'den sonra DMPP'nin etkisinde siynifikan bir artış olması (p<0,02) belki base line'nın düşmüş olması ile izah edilebilirdi.

Anestezili ve adrenaektomize kobayda PGE₁'den önce ve sonra DMPP'in etkisi : Adrenaektomi yapılan iki haydanda PGE₁'den ön-ce ve sonra DMPP'in etkileri incelendi. Kullanılan DMPP dozu 0,1 mg/kg idi. İ.v. yolla verildi. Birinci kobayda 2 ci injeksiyondan itiba-ren, ikinci kobayda ise 4 cü injeksiyondan itibaren DMPP'nin presor etkisi azalmaya başladı. Arada i.v. 2 gama/kg PGE₁ verildi. Presor cevabtaki azalma daha sonraki injeksiyonlarda daha da belirgin du-ruma geldi. Nihayet cevabın karakteri de değışti. Minimum presor ce-vabın karakteri de değışti. Minimum presor cevabın yanında depresor etki de görülmeye başladı.

Anestezili ve adrenaektomize kobayda tuzlu sudan önce ve son-ra DMPP'nin etkisi : Adrenaektomi yapılan 2 kobayda PGE₁ ver-meksizin müteaddit DMPP (0,1 mg/kg i.v.) injeksiyonlarının etkisi incelendi. Her iki kobayda 2 ci injeksiyondan itibaren DMPP'e bağ-lı presor cevabın etkisi azalmaya başladı. Arada tuzlu su verildi. Presor etki gittikçe azaldı. Nihayet cevabın karakteri de değışti Bifazik bir şekil aldı.

Anestezisi ve gangliyon blokajı yapılmış kobayda PGE₁'in etkisi: Bu deney serisinde beş kobay kullanıldı. Mecamylamine'den sonra i.v. 2 gama/kg ve i.a. 2 gama, kg PGE₁'in etkisi incelendi. Deneyin başında ve arter basıncına ait base line nisbeten yüksek değerlerde seyrederken kobaya 2 mg/kg i.v. mecamylamine injeksiyonu yapıldı. Kan basıncı akut olarak düştü. Base line bu seviyede seyretmeye başladı. Gangliyon blokajından beş veya altı dakika sonra i.v. ve i.a.

PGE₁ enjeksiyonlarına başlandı. Gerek i.v. gerekse i.a. PGE₁'e bağlı vazodepresor etkinin gangliyon blokajından sonra da devam ettiği görüldü. Beş kobayda depresor cevabların matematiksel ortalamaları ve standard hatalar hesaplandı. Bulunan değerler i.v. 2 gama/kg PGE₁ için $14 \pm 1,43$ mmHg (n=5) idi. İ.a. 2 gama/kg PGE₁'e ait depresor cevabların ortalaması ise $10 \pm 1,29$ mmHg idi. Bu iki ortalama değer normal kobayda aynı doz PGE₁'le elde edilen depresor cevabların ortalamaları ile mukayese edildi. Mecamylamine'den sonra i.v. PGE₁'in ortalama değeri siynifikan olarak azalmıştı. (p < 0,05) Bu azalma belki base line'in düşük olmasına bağlı olabilirdi. İ.a. PGE₁'e ait ortalamada ehemmiyetli bir değişme olmadı. (p > 0,05)

Anestezili ve rezerpini kobayda PGE₁'in etkisi : Bu tip deneyler 10 kobay üzerinde yapıldı. Tecrübeden 24 saat evvel reserpine almış olan hayvana deney sırasında i.v. ve i.a. 2 gama/kg PGE₁ verildi. (Res 15) Her iki verilmiş şekline ait vazodepresor cevabların ortalamaları ve standard hataları hesaplandı. İ.v. PGE₁ ait değer $15,9 \pm 1,29$ mmHg (n=10) olarak bulundu İ.a. PGE₁'in ortalama ve standard hatası ise $10,7 \pm 1,31$ mmHg idi. Bu değerler normal kobayda aynı doz PGE₁'le elde edilen ortalama değerlerle mukayese edildi. İ.v. ve i.a. PGE₁'in vazodepresor etkisinde PGE₁'den sonra siynifikan bir değişme olmadığı görüldü. P değerleri her iki istatistik analizinde p > 0,10 olarak bulundu.

Anestezisi ve vagotomi yapılmış kobayda PGE₁ in etkisi : Vagotomi yapılan 7 kobayda vagotomiden önce ve sonra i.v. ve i.a. 1 gama/kg PGE₁'in etkisi incelendi. PGE₁'in vazodepresor etkisi vagotomiden sonra da devam etti. Ortalamalar ve standard hatalar hesaplandı. İ.v. PGE₁'e ait değerler vagotomiden önce ve sonra sırasıyla $24 \pm 2,01$ mmHg (n=7) ve $26,8 \pm 1,53$ mmHg olarak bulundu. Vagotomiden sonra i.v. PGE₁'in depresor etkisinde siynifikan olmayau (p > 0,10) bir artış görüldü. İ.a. PGE₁'in ortalama ve standard hataları ise sırayla $16 \pm 1,63$ mmHg (n=7) ve $16 \pm 1,37$ mmHg idi. Fark siynifikan değildi. (p > 0,9995)

Anestezisiz kobayda PGE₁'in etkisi : Gallamine'le adele blokajı yapılmış 12 kobayda i.v. ve i.a. PGE₁ enjeksiyonlarının etkisi incelendi PGE₁ i.v. olarak 1-8 gama/kg arasında değişen dozlarda tatbik edildi. İ.a. PGE₁'in dozu ise 4-8 gama/kg PGE₁'e ait etkiler varyabl bir karakter arzettiğinden ve bazen kan basıncında büyük dalgalanmalar görüldüğünden dolayı neticelerin istatistik değerlendirilmesi

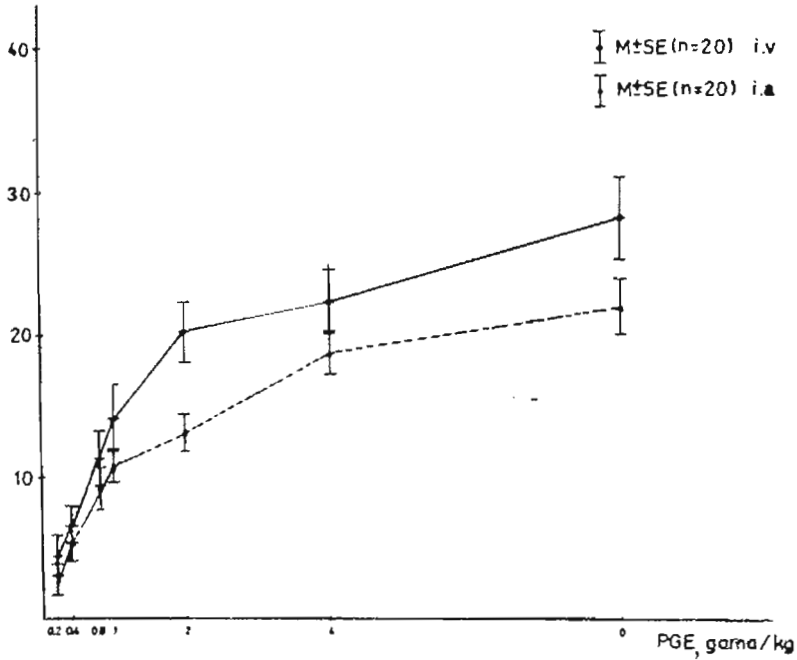
yapılamadı. Genellikle 1 ve 2 gama/kg i.v. PGE₁ dozlarının tuzlu su injeksiyonundan farklı olmayan etkileri vardı. İ.v. 4 ve 8 gama/kg PGE₁'in umumiyetle aşıkâr vazodepresor etkisi görüldü. 12 tecrübe hayvanından 10 unda i.a. PGE₁ injeksiyonu yapma imkânı hasıl oldu. Bu hayvanlardan 6 sında i.a. PGE₁ dozlarıyla tuzlu sudan bariz olarak farklı vazodepresor etki görüldü. Diğer 4 ünde ise i.a. PGE₁ injeksiyonları i.a. tuzlu su injeksiyonlarından farklı değildi. 2 kobayda i.v. PGE₁ injeksiyonu irreversibl vazodepresyon hasıl ettiğinden i.a. PGE₁ injeksiyonu yapılamadı.

Spinal kobayda PGE₁'in etkisi : Deserebre edilen 6 hayvanda PGE₁'in etkileri incelendi. PGE₁ sadece i.v. yolla verilebildi. Bekleme-ye rağmen arter basıncının base line'ı düşük seviyede seyretmeye devam etti. Ancak 8 gama/kg PGE₁ dozunda aşıkâr vazodepresor etki görüldü. Bu doza ait ortalama ve standard hata $8,3 \pm 1,01$ mmHg (n=6) idi. Normal kobaya ait değerle mukayese edildiğinde spinal hayvanın vazodepresor cevabında manidar azalma görüldü. (p<0,001)

MÜNAKAŞA

PGE₁'in tek i.v. ve i.a. injeksiyonlarıyla kobayda akut hipotansif bir etkinin görülmesi, E serisi prostaglandinler için tipik bir cevaptır. Filhakika kobayın depresor cevabı literatürde de teyid edilmiştir. (3, 4, 5) Sistemik kan basıncı üzerine olan etki kompleks bir hadisedir. Burada kalb, perifer damarlar, merkezi sinir sistemi ve refleks mekanizmalar beraberce etkilenmiş olabilir. Muhtemelen prostaglandinin etkisinde perifer damarlara olan tesir ilk plândadır. Periferal etki kobayda bacak perfüzyonu ile araştırılabilir. Tecrübelerimizde i.v. injeksiyon, i.a., injeksiyona göre kan basıncını düşürme bakımından daha etkili bulunmuştur. Karotis içi injeksiyon yapıldığına göre PGE₁'in beyin dokusunda bir miktar uptake'e maruz kalması beklenir. Venöz dolaşıma karıştıktan sonra sol kalbe dönerken akciğer dokusunda kısmen metabolize olması ise etkiyi azaltan ikinci bir faktör olabilir. Ayrıca karotis arterin dağılım sahası içersinde bulunması imkân dahilinde olan kardiyoregulator merkezlerin kan basıncı üzerinde görüldüğü kadarıyla i.a. PGE₁ injeksiyonuyla aktive olması veya i.v. injeksiyona göre farklı şekilde etkilenmesi muhtemel değildir. İ.v. injeksiyon kullanıldığında etkiyi azaltan amil sadece prostaglandinin akciğerde maruz kalabileceği kısmı metabolizmadır. Bu görüşün ışığı altında, i.v. enjeksiyonun i.a. enjeksiyona göre daha etkili olması nor-

Vazodepresör
Cevap mm Hg



Şekil 1 - PGE₁ in intravenöz ve intraarteryel injeksiyonlarına ait iki doz cevap eğrisi görülmektedir. Vertikal çizgiler standard hatayı temsil etmektedir. İntravenöz injeksiyonun intraarteryel injeksiyona göre daha etkili olduğu her iki eğrinin mukayesesinde açık bir şekilde müşahade edilmektedir.

(—————) : İntravenöz PGE₁ injeksiyonu

(-----) : İntraarteryel PGE₁ injeksiyonu

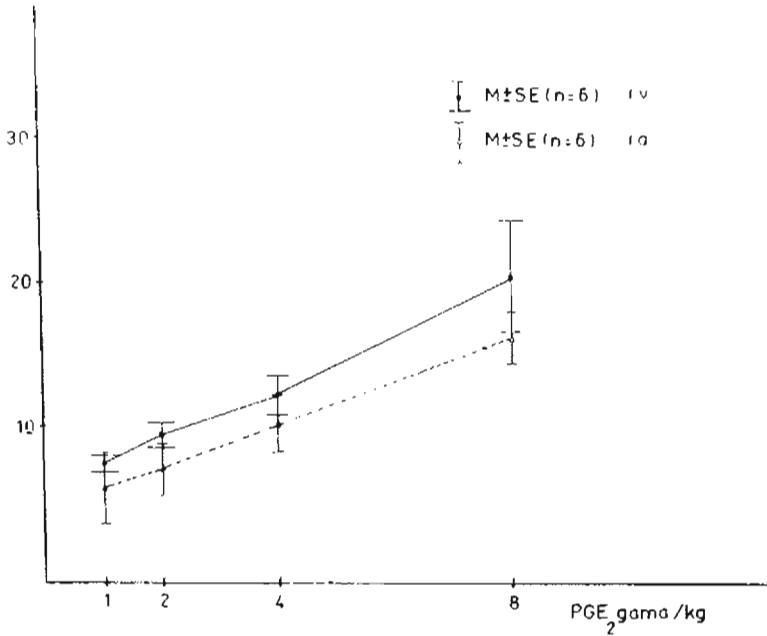
maldir. Mamafih i.a. PGE₁ injeksiyonunun köpekte daha etkili vazodepresyon husule getirdiği kaydedilmiştir. (6, 7, 8) Bu durum kullanılan deney tekniğindeki farka bağlıdır. Köpekle yapılan çalışmalarda i.a. PGE₁ yukarı veya aşağı aortaya verildiğinden substans akciğere uğramadan periferik gitmekte ve i.v. verilmeye nazaran daha büyük cevap hasıl olmaktadır. PGE'ler vazodepresör ajanlar olduğundan şimdiye kadar incelenen literatürde bildirilmemesine rağmen PGE₂'nin kobay sistemik arter basıncını deprese etmesi beklenen mantıklı bir sonuçtur. Filhakika PGE₂'nin i.v. ve i.a. tatbiki PGE₁'den az olmak

üzere kan basıncını düşürmüştür. PGE₂ diğer hayvan türlerinde de PGE₂'e göre daha az potent bulunmuştur. (1) F serisi prostaglandinlerin hayvan türüne göre değişen kalitatif etkileri vardır. Sığıçanda PGE₂ alpha presor etki göstermiştir. Bu etki PGE₁ alpha'dan beş defa daha potent bulunmuştur. (1)

Tecrübelerimizde F serisinden sadece PGE₁ alphasını kullanabildik. 16 gama/kg'a kadar verilen i.v. ve i.a. PGE₁ alpha fizyolojik tuzlu sudan farklı olmayan etkiye sahipti. PGE₂ alpha'nın genellikle daha etkili olduğu göz önünde tutulursa, bu substansın sığıçanda olduğu gibi kobayda da presor tesirli olabileceği düşünülebilir. PGE₁ E serisi prostaglandinlerin prototipi olduğundan bu maddenin hipotansif etki mekanizması kobayda araştırıldı. PGE₁'in etkisi antihistaminik, atropin, methysergide, propranolol, gangliyon blokörü ve reserpine'den sonra devam etti. Herhalde histamin, acetylcholin ve serotonin reseptörlerinin aracılığı bahis konusu değildir'. İnsan ve köpekte serotonin'in etkileriyle PGE₁'in etkileri arasında ilginç bir benzerlik vardır. (9) Bu etkilerden bazılarının aynı mekanizmalar aracılığı ile olması akla gelebilir. Kalb hızı ve serbest yağ asitleri (FFA) üzerine olan tesirlerde her iki madde için sempatik sinir sisteminin aracı olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda serotonin ve PGE₁'nin kobay sistemik arter basıncına etkileri benzerlik göstermemiştir. Serotonin'in kan basıncı üzerine varyabl etkileri vardı. Kan basıncı düşük olduğu zaman genellikle presor, yüksek olduğu durumlarda ise depresor etki görülüyordu. PGE₁ ile sadece depresor etki müşahede edildi. Propranolol ile beta reseptörlerin bloke olmasından sonra PGE₁'e bağlı etkinin devam etmesi vazodepresor cevabın beta reseptörlerin tembihi ile husule gelmediğini telkin etmektedir. 2 mg/kg propranololden sonra i.v. PGE₁'e verilen cevabta bir azalma husule gelmişse de bunu propranolol'un depresif etkisine bağlı olarak görülen base line düşmesi ile izah etmek mümkündür.

Reserpine le kateşolamin deplecyonunu takiben PGE₁'in etkisinin sürmesi tesir için kateşolaminlerin varlığına ihtiyaç olmadığını gösterir. Diğer bir deyişle PGE₁'in sistemik arter basıncı üzerinde görülen etkisi kateşolaminlerin inhibe olması suretiyle değildir. Gangli-

Vazodepresor
Cevap mm Hg

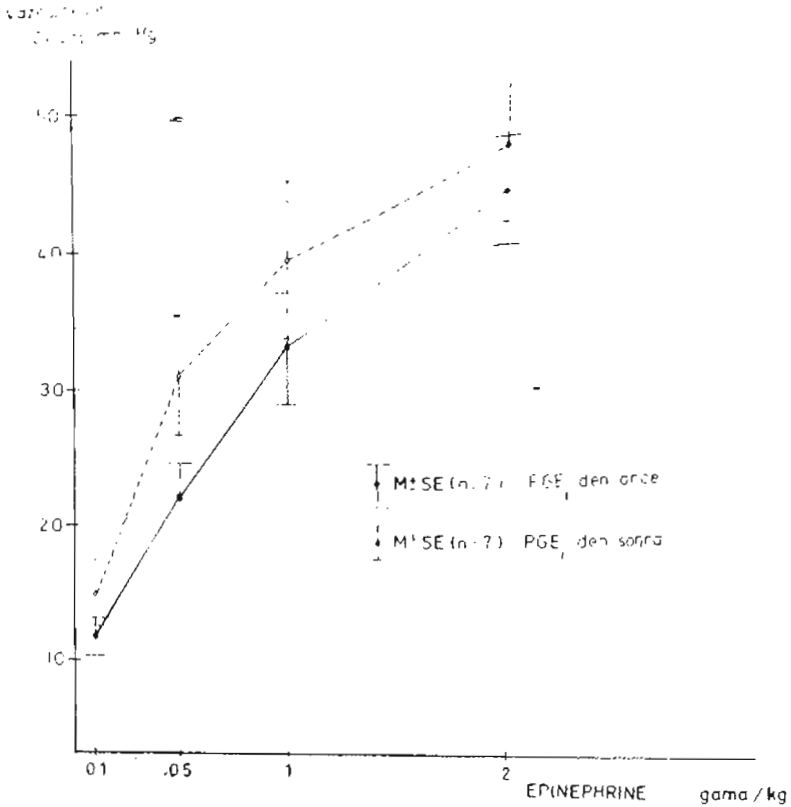


Şekil 2 - PGE₂ nin intravenöz ve intraarteryel injeksiyonlarına alt iki doz cevap eğrisi görülmektedir. Vertikal çizgiler standard hatayı temsil etmektedir. Intravenöz injeksiyonun intraarteryel injeksiyona göre daha etkili olduğu iki eğrinin tetkikinden anlaşılmaktadır.

(—————) : Intravenöz PGE₂ injeksiyonu.

(- - - - -) : Intraarteryel PGE₂ injeksiyonu.

yon blokaından sonra PGE₂'nin tesirinin devam etmesi hadisenin gangliyon seviyesinde olmadığını ortaya koymaktadır. Ayrıca gangliyon blokaından sonra damarlardaki bazal sempatik vazomotor tonus kalktığına göre, PGE₂'nin etkisi için kateşolaminlerin inhibisyonuna ihtiyaç olmadığı tekrar teyid olmaktadır. PGE₂'den sonra DMPP'nin presor etkisinde inhibisyon olmaması sempatik gangliyonda depresyon olmadığını göstermektedir. Kobayda kan basıncının düşük olduğu sırada DMPP tecrübelerinin yapılması tercih edildi. Zira presor cevap daha barizdi. PGE₂ bağlı depresor cevap küçük olduğundan inisiyal kan basıncı seviyesi ile PGE₂ verildikten sonra husule gelen seviye arasındaki fark da büyük olmadı. Bu durum PGE₂'den:

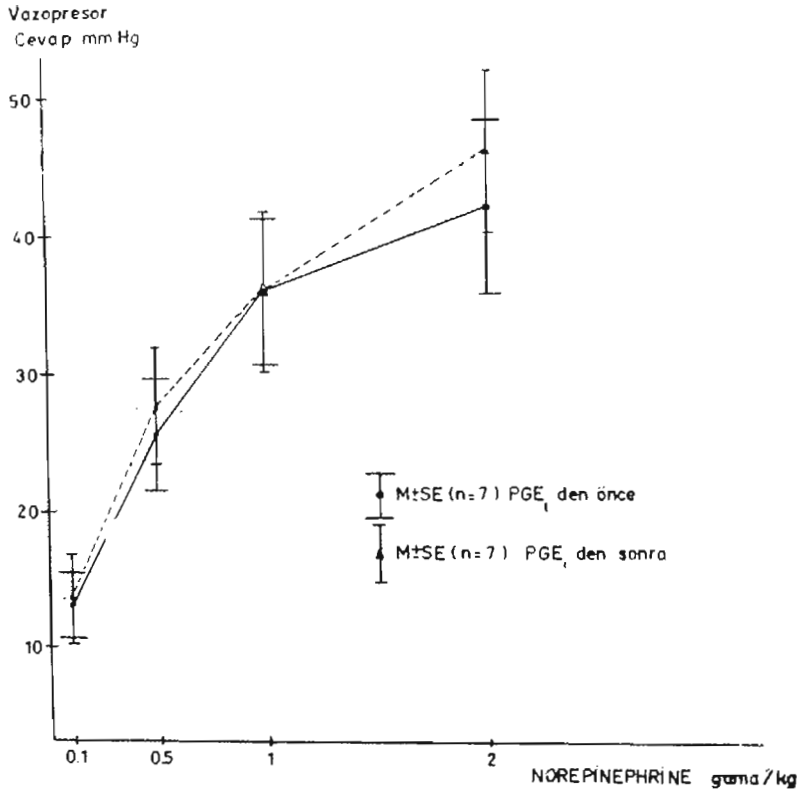


Şekil 3 - PGE₁ den önce ve sonra olmak üzere epinephrine'e alt iki doz cevap eğrisi görülmektedir. PGE₁ den sonra epinephrine'e alt presor cevapta azalma olmadığı her iki eğrinin mukayesesi ile müşahade edilmektedir. Vertikal çizgiler standard hatayı temsil etmektedir.

(—————) : PGE₁ den önce intravenöz epinephrine injeksiyonu.

(-----) : PGE₁ den sonra intravenöz epinephrine injeksiyonu.

önce ve sonra DMPP cevaplarının daha sıhhatli olarak mukayesesi ne imkân verdi. Kateşolaminlerle PGE₁ arasındaki muhtemel ilişkiye daha açık bir veçhe kazandırmak maksadıyla iki kateşolamin olan epinephrine ve norepinephrine'le iki presor polipeptide angiotensin ve vasopressin'in (Arka hipofiz ekstresi) etkileri PGE₁'den önce ve sonra araştırıldı. Epinephrine, norepinephrine ve angiotensin'in etkilerinde PGE₁'den sonra önemli bir değişme görülmedi. Vasopressin'e



Şekil 4 - PGE₁ den önce ve sonra olmak üzere norepinephrine'e ait iki doz cevap eğrisi görülmektedir. PGE₁ den sonra norepinephrine'e bağlı presor cevaptaki azalma olmadığı her ild eğrinin mukayesesi ile müşahade edilmektedir.

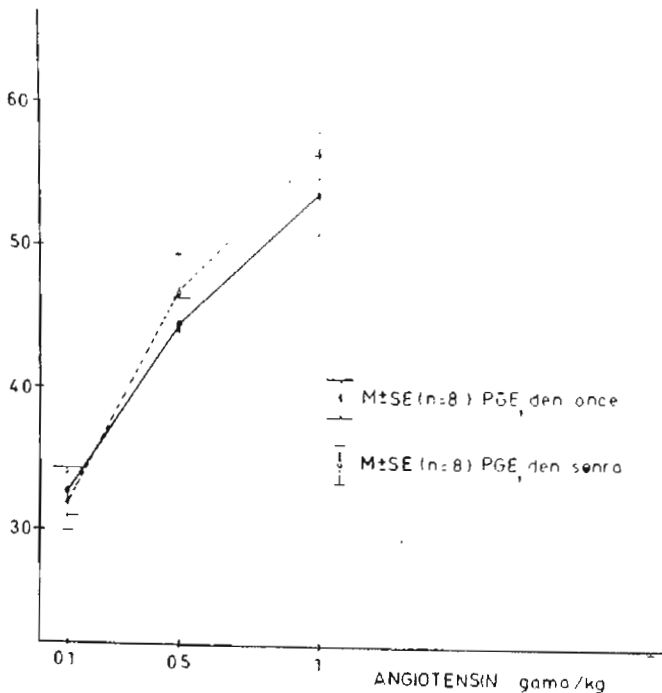
Vertikal çizgiler standard hatayı temsil etmektedir.

(—————) : PGE₁ den önce intravenöz norepinephrine injeksiyonu.
(- - - - -) : PGE₁ den sonra intravenöz norepinephrine injeksiyonu.

(Arka hipofiz ekstresi) karşı taşiflaksi geliştiğinden durumu değerlendirilemedi. Presor polipeptidlerin deneylere dahil edilmesi, kateşolaminlerin cevabı inhibe olursa bu inhibisyonun spesifik veya nonspezifik olduğunu ortaya koymak içindir. Kobay sistemik arter basıncında kateşolaminlerin PGE₁'den sonra presor etkilerinin değişmemesi durumu diğer müelliflerin muhtelif türler üzerinde elde ettikleri bulgularla bazan uygunluk bazan çelişme halindedir. Bu mesele geniş tartışma konusu yapılmıştır. Bulgular ve görüşler muhteliflidir. Von Euler'in yaptığı çalışmalarda saf olmayan prostaglandinin epinephrine'in kardiyovasküler etkisini değiştirebileceği düşünül-

müştü. (10) Epinephrine ve prostaglandin simultane injekte edildiği zaman epinephrine'e bağlı presor cevap azalmış veya ortadan kalkmıştır. Holmes ve arkadaşları (11) tavşan kan basıncı üzerinde PGE₁'i müteakip epinephrine'in presor cevabının azaldığını müşahade etmişlerdir. Fakat norepinephrine, angiotensin ve vasopressin'in cevabı da azalmıştır. Bu duruma göre etkinin tabiatı nonspesifiktir. Bergström, Carlson ve Orö (12) devamlı norepinephrine infüzyonu sırasında PGE₁'in köpek kan basıncını siyifikan olarak düşürdüğünü görmüşlerdir. Steinberg ve Vaughan (13) ekimolar miktarda epinephrine ve norepinephrine'i PGE₁ ile simultane i.v. injekte ettikleri zaman presor etkinin bariz olarak azaldığını müşahade etmişler-

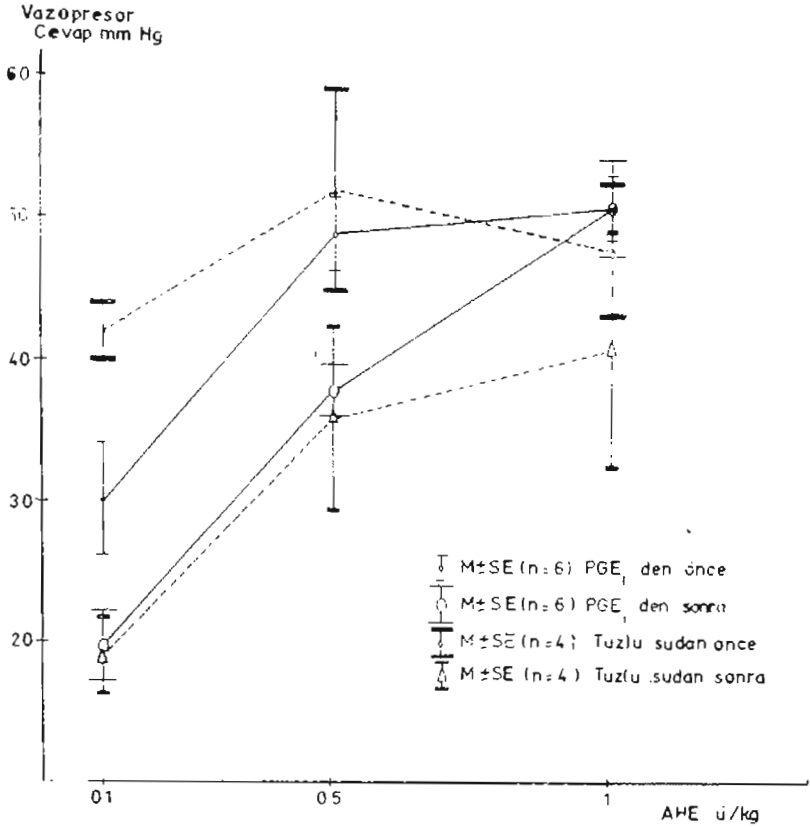
Yazopresör
Cevapına Etki



Şekil 5 - PGE₁ den önce ve sonra olmak üzere angiotensin'e ait iki doz cevap eğrisi görülmektedir. PGE₁ den sonra angiotensin'e bağlı presor cevapta azalma olmadığı iki eğrinin mukayesesi ile müşahade edilmektedir. Vertikal çizgiler standard hatayı temsil etmektedir.

(—————) : PGE₁ den önce intravenöz angiotensin injeksiyonu.
 (-----) : PGE₁ den sonra intravenöz angiotensin injeksiyonu.

dir. Aynı durum insanda da gösterilmiştir (14). Son üç çalışmadaki bulgulara göre iki ihtimali düşünmek mantıktır : a. PGE₁ kateşolaminlerin etkisine bizzat müdahale edebilir veya, b. Bağımsız bir mekanizma aracılığı ile kan basıncını düşürür ve bu yolla kateşolaminlerin etkisini azaltır. Duruma açıklık kazandırmak için Carlson ve Orö (7, 15) PGE₁ infuzyonu sırasında kateşolamin verdiler. Epinephrine ve norepinephrine PGE₁ infuzyonu sırasında daima siyifikan presor etki husule getirdiler. DMPP infuzyonu sırasında da aynı durum müşahade edildi. PGE₁'in kateşolaminlere bağlı vazokonstriksiyonu inhibe etmediği sonucuna varıldı. Nakano da benzeri neticeler elde etti. (16, 17) Türker ve arkadaşlarının araştırmaları norpinephrine'in sıçan sistemik kan basıncı üzerindeki presor etkisinin PGE₁'den sonra değişmediğini, angiotensin'e ait presor etkinin ise siyifikan olarak azaldığını gösterdi. (18) Müellifler bugünkü bilgiler muvacehesinde PGE₁'le angiotensin arasında olan etkileşmenin mekanizmasını izah edememişlerdir. Hedwall, Abboud ve Abdel - Sayed (19) perfüze kedi arka bacak preparatı üzerinde adrenerjik inhibisyonun PGE₁'in vaodilatator etkisinde rolünü incelediler. PGE₁'in infuzyonu sırasında norepinephrine, angiotensin ve karotid baroreseptorlerinin stimülasyonu ile hasıl edilen presor cevaplar tuzlu su infuzyonu sırasında elde edilen cevablardan farklı değildi. PGE₁'in vazodilatator etkisinde adrenerjik inhibisyonun rolü olmadığı sonucuna varıldı. Bulgularımız muvacehesinde ve literatürden elde edilen bilgiler ışığı altında PGE₁'in kobaydaki hipotansif etkisinde adrenerjik sistemle etkileşmenin bahis konusu olmadığı düşünülmüştür. DMPP ile ilgili olarak yaptığımız bir deney serisinde surrenalleri çıkarılmış kobaylarda DMPP'nin tesirinin gittikçe azaldığı görülmüştür. Bu durum gerek PGE₁ gerekse tuzlu su tatbikatından sonra müşahade edilmiştir. Muhtemelen DMPP'nin gangliyon seviyesinde husule getirdiği bir fenomene veya postgangliyonik sinir ucundan açığa çıkan kateşolaminin tüketilmesine bağlı olabilir. Anestezisiz kobaylarda PGE₁ ile ilgili sonuçlar pentobarbital anestezisinin vazodepresor etkiyi potansiye ettiğini telkin etmektedir. Filhakika pentobarbital anestezisi prostaglandinlerin depresor etkisine karşı köpeğin hassasiyetini arttırmıştır. (1) Pentobarbital anestezisi, gangliyon blokajı ve vagotomi yapılmış köpekte prostaglandin 20 defa daha etkili bulunmuştur. Giles ve arkadaşları (20) pentobarbital ve ürethan anestezisinin köpekte PGE₁'in kardiyovasküler etkisine olan tesirlerini incelemişlerdir. PGE₁ her iki grupta birbirine benzer şekilde arteriyel kan basıncı azalması husule getirmiştir. Kalb hızı üzerinde ise



Şekil 6 - PGE₁ ve tuzlu sudan önce ve sonra olmak üzere arka hipofiz ekstre-
sine (AHE) ait 4 doz cevap eğrisi görülmektedir. PGE₁ ve tuzlu sudan sonra
AHE nin presor etkisinde azalma müşahade edilmektedir. Vertikal çizgiler
standard hatayı temsil etmektedir.

(—————) : PGE₁ den önce ve sonra intravenöz AHE injeksiyonu

(- - - - -) : Tuzlu sudan önce ve sonra intravenöz AHE injeksiyonu

değişik sonuçlar elde edilmiştir. Pentobarbital anestezili köpekte i.a. PGE₁ infuzyonu kalp hızını arttırmıştır. İ.v. infuzyonda değişme husule gelmemiştir. Urethan anestezisinde kalp hızı i.a. infuzyonla artmış, fakat i.v. infuzyonla azalmıştır. Araştırmacılara göre bu durum urethan anestezisinde PGE₁'in akciğerlerde metabolize olmamasına bağlıdır. Halbuki pentobarbital anestezisinde akciğerler faal olarak PGE₁'i metabolize etmektedirler. Mekanizma ne olursa olsun PGE₁'e bağlı hemodinamik değişmelerde kullanılan anesteziik maddenin göz önünde tutulması gerekir. Bir grub kobayda vagotomiden

sonra PGE₁ etkileri incelenmiştir. Vagotomiyi müteakib vazodepresor etki kaybolmadığına göre depresor etkinin vagus aracılığı ile olması muhtemel değildir. Aynı deney serisinde vagotomiden önce ve sonra ortalama değerler mukayese edilmiştir. Vagusların kesilmesini i.v. depresor etkinin ortalamasında hafif bir artma husule gelmiştir. Sıçan arter basıncında prostaglandin bioassay'ı yapılırken vagusların kesilmesi tercih edilmektedir. (21) Tecrübelerimizde spinal kobayda PGE₁'in vazoaaktif etkisi kalitatif yönden bir değişme göstermemiştir. Buna mukabil inisiyal seviyenin düşük olması dolayısıyla PGE₁'in vazodepresor etkisi önemli ölçüde maskelenmiştir. Ancak 8 gama/kg gibi yüksek miktarda PGE₁ ile gözle farkedilebilir bir depresyon husule gelmiştir. Medulla spinalis hariç merkezi sinir sisteminin diğer kısımlarının tahrib edilmesine rağmen depresor etkinin görülmesi tahrib olan kısımların PGE₁ etkisinde rolleri olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Horton ve Main (22) spinal piliçte PGE₁'in arteryel basıncı düşürdüğünü göstermişlerdir. Bulgularımızda Horton ve Main'in spinal piliçte elde ettiği bulguların paralellığı spinal hayvanda PGE₁'in vazoaaktif etkisinde kalitatif istikamette bir değişme olmadığını teyid etmektedir.

ÖZET

Bu araştırmada üç prostaglandinin, PGE₁, PGE₂ ve PGF₁ alpha'nın kobay sistemik arter basıncına olan etkileri incelendi. Ayrıca PGE₁'in etki mekanizması tetkik edildi. Substanslar intravenöz ve intraarteryel yolla verildi. İntravenöz ve intraarteryel PGE₁ ve PGE₂'nin vazodepresor etkileri görüldü. İntravenöz injeksiyonla daha bariz vazodepresyon husule geldi. PGE₁ alpha 16 gama/kg'a kadar verilen dozlarda tuzlu sudan farklı olmayan bir etkiye sahipti. PGE₁'in atropin, antihisaminik, methysergide ve propranolol'den sonra intravenöz ve intraarteryel yolla verilmesinde vazodepresor etkisi önemli bir değişme göstermedi. Gangliyon blokajı PGE₁'in etkisini önleyemedi. Rezerpinlenmiş hayvanda PGE₁'in etkisi görülmeye devam etti. Epinephrine, norepinephrine, angiotensin ve DMPP'nin presor etkilerinde PGE₁'den sonra bir azalma müşahade edilmedi. Arka hipofiz ekstresinin (AHE) etkisinde bir inhibisyon olmakla beraber aynı durum tuzlu su inhibisyonundan sonra da görüldü. Adrenalektomize hayvanda PGE₁ verilsin veya verilmesin DMPP'nin etkisi gittikçe azaldı. Bu taşiflaksi hadisesi kateşolamin tüketilmesine veya gangliyon seviyesinin

de bir olaya bağı olabilirdi. Vagotomize kobayda intravenöz PGE₁' in etkisi hafifçe potansiye oldu. PGE₁'e bağı depresor etki spinal hayvanda görülmeye devam etti; fakat base lin düştüğü için depresor etkide bariz azalma vardı. Anestezisiz kobayda özellikle intraarteryel PGE₁ injeksiyonlarına verilen depresor cevabta azalma görüldü. Anestezinin PGE₁'in depresor etkisini potansiye ettiği sonucuna varıldı.

THE EFFECTS OF SOME PROSTAGLANDINS ON THE BLOOD PRESSURE OF GUINEA — PIG

Dr. Firuz BAYSAL

Faculty of Medicine, Diyarbakır

In this work, We have studied the effects of PGE₁, PGE₂ and PGF₁ alpha on the systemic arterial pressure of guinea pig. An attempt has also been made to elucidate the mechanism of vasodepressor response to PGE₁. These substances Were given via carotid artery and jugular vein. The vasodepressor effects were obtained by the application of PGE₁ and PGE₂ into the vein or the artery. The vasodepressor action of intravenous application was greater than that of intra-arterial application. In contrast to PGE₁ and PGE₂, PGF₁ alpha had no effect on the arterial pressure until the dose of 15 gamma/ig whether it is injected intraarterially or intravenously. The depressor action of PGE₁ persisted after atropine, propranolol, antihistaminic compound, methysergide and ganglion blocking agent. PGE₁ also caused the hypotensive effect in the animals that received reserpine before the experiment. After a single intravenous injection of PGE₁, the pressor response to epinephrine, norepinephrine, angiotensin and DMPP did not change. The extract of posterior pituitary gland was partially inhibited but the same inhibition was also demonstrated after the saline. In the adrenalectomized guinea-pig, a tachyphylaxis developed against DMPP. This phenomenon may be due to the catecholamine depletion at the postganglionic junction or to the blockade of autonomic ganglia. After vagotomy, the depressor response to PGE₁ slightly increased but no significant difference was observed. Spinal guinea-pig continued to exhibit the blood pressure fall. This response was in lesser degree. The difference between spinal and normal animals was explained by the fall of base line belonging to the arterial pressure. In

unanaesthetized animals the effect of PGE₁ on the blood pressure was decreased. This was especially observed after the intra-arterial injection of PGE₁. It was possible that pentobarbital increased the sensitivity of guinea-pig to the depressor action of PGE₁.

Teşekkür : Bu çalışmanın Farmakoloji Kürsüsünde yapılması için gerekli müsaadeyi lütfeden Sayın Prof. Dr. Şükrü Kaymakçalan'a, ilgi ve teşviklerini gördüğüm Sayın Prof. Dr. Kazım Türker'e, yardım ve yakın ilgileri için Sayın Prof. Dr. S. Oğuz Kayaalp'e, şekillerin hazırlanmasında kıymetli yardımları için mesai arkadaşım Sayın Halûk Vural'a ve teknik yardımlarından dolayı kıymetli laborantlar Bay Mustafa Kocaçam'a Bay Fikret Kahveci'ye ve Bay Bünyamin Koç'a teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca prostaglandinleri göndermek nezaketinde bulunan Upjohn Firmasına, Sayın Dr. J. R. Weeks'e ve Sayın Dr. J. E. Pike'a teşekkürü borç bilirim.

LİTERATÜR

- 1 — Bergström, S., Carlson, L.A., Weeks, J.R., 1968 Prostaglandins : a family of biologically active lipids., *Pharmacol. Rev.*, 20, 1 - 48
- 2 — Bergström, S., Sjövall, J., 1957, The isolation of prostaglandin., *Acta Chem. Scand.*, II, 1086
- 3 — Bertl, F., Borroni, V., Fumagalli, R., Marchi, P., Zocche, G.P., 1964, Sull'attività pressoria della prostaglandina., *Atti. Accad. Med. Lomb.*, 19, 397 - 403
- 4 — Anggard, E., 1966, The biological activities of three metabolites of prostaglandin E₁., *Acta Physiol. Scand.*, 66, 509 - 510
- 5 — Anggard, E., 1967, The metabolism of prostaglandins in lung tissue, pp : 97 - 106., *Nobel Symposium 2, Prostaglandin*, Ed. by Sune Bergström and Bengt Samuelsson., *Almqvist and Wiksell.*, Stockholm, 1967
- 6 — Bergström, S., Samuelsson, B., 1965, Prostaglandins., *Ann. Rev. Biochem.*, 34, 101 - 108
- 7 — Carlson, L.A., 1967, Metabolic and cardiovascular effects in vivo of prostaglandins., pp : 123 - 133, *Nobel Symposium 2, Prostaglandins*, Ed. by Sune Bergström and Bengt Samuelsson, *Almqvist and Wiksell.*, Stockholm.
- 8 — Ferreira, S.H., Vane, 1967, Prostaglandins : Their disappearance from and release into the circulation., *Nature.*, 216, 873 - 876

- 9 -- Carlson, L.A., Ekelund, L.G., Orö, L., 1967, Metabolic and cardiovascular effects of serotonin, *Life Sciences*, 6, 261 - 271
- 10 -- Carlson, L.A., 1967, Cardiovascular and metabolic effects of prostaglandins, *Prog. biochem. Pharmacol.*, 3, 94 - 109
- 11 -- Holmes, S.W., Horton, E.W., Main, I.H.M., 1963, The effects of prostaglandin E_1 on responses of smooth muscle to catecholamines, angiotensin and vasopressin, *Brit. J. Pharmacol.*, 21, 538 - 543
- 12 -- Bergström, S., Carlson, L.A., Orö, L., 1964, Effect of prostaglandins on catecholamine induced changes in the free fatty acids of plasma and in blood pressure in the dog, prostaglandin and related factors 22., *Acta Physiol. Scand.*, 60, 170 - 180
- 13 -- Steinberg, D., Vaughan, M., Nestel, J.P., Strand, O., Bergström, S., Effects of the prostaglandins on hormone induced mobilization of free fatty acids., *J. Clin. Invest.*, 43, 1533 - 1540
- 14 -- Bergström, S., Carlson, L.A., Ekelund, L.G., Orö, L., 1965, Effect of prostaglandin E_1 on blood pressure, heart rate and concentration of free fatty acids of plasma in man., *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 118, 110-112
- 15 -- Carlson, L.A., Orö, L. 1966, Effect of prostaglandin E_1 on blood pressure and heart rate in the dog., *Acta Physiol. Scand.*, 67, 89 - 99
- 16 -- Nakano, J., 1968, Effect of prostaglandins E_1 , A_1 and F_2 on cardiovascular dynamics in dogs., pp. 201 - 214, *Prostaglandin Symposium of the Worcester Foundation for Experimental Biology*, Ed. by P.W. Ramwell and J.E. Shaw., Interscience, Newyork.
- 17 -- Nakano, J., McCurdy, J.R., 1968, Hemodynamic effects of prostaglandins E_1 , A_1 and F_2 in dogs., *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.* 128, 39 - 42
- 18 -- Türker, R.K., Kaymakçalan, Ş., Ayhan, I.H., 1968, Effect of prostaglandin E_1 (PGE_1) on the vascular responsiveness to norepinephrine and angiotensin in the anesthetized rat., *Arzneim - Forsch. (Drug Res.)* 18, 1310 - 1312
- 19 -- Hedwall, P.R., Abboud, F.M., Abdel-Sayed, W., Vasodilator effect of a prostaglandin (PGE_1) *Fed. Proc.*, 29, 387 Abs.
- 20 -- Giles, T.D., Quiroz, A.C., Burch, G.E., 1969, The effects of prostaglandin E_1 on the systemic and pulmonary circulations of intact dogs. The influence of urethane and pentobarbital anesthesia., *Experientia*, 25, 1036-1058
- 21 -- Weeks, J.R., Chandra Sekhar, N., Ducharme, D.W., 1969, Relative activity of prostaglandins E_1 , A_1 , E_2 and A_2 on lypolysis, platelet aggregation, smooth muscle and the cardiovascular system., *J. Pharm. Pharmac.*, 21, 103 - 108
- 22 -- Horton, E.W., Main, I.H.M., 1965, Actions of prostaglandins on the spinal cord of the chick., *J. Physiol.*, (London), 179, 18p - 20p

**BAZIK AZOT ATOMU TAŞIYAN BAZI YENİ ORGANİK
İLAÇLARIN MİKROKRİSTALLOSKOPİK VE KİMYEVİ
İDANTİFKASYONLARI VIII.**

Doç. Dr. O. N. YALÇINDAĞ

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü

A n k a r a

Bundan evvelki çalışmalarımızda bazik azot atomu taşıyan bazı yeni organik ilaçların mikrokristalloskopik ve kimyevi idantifikasyonları ile meşgul olmuştuk (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). Bu çalışma gene aynı gaye ile yapılan çalışmaların bir zincir halkasıdır.

Materyel ve Metod

Bu çalışmamız şu ilaçların tetkikine hasredilmiştir :

L B 46 (VİSKEN)

Sandoz A.G. Basel/İsviçre

Cyclizine HCl

Burroughs wellcome Co. London/UK

Trasentin 6H

Ciba A.G. Basel/İsviçre.

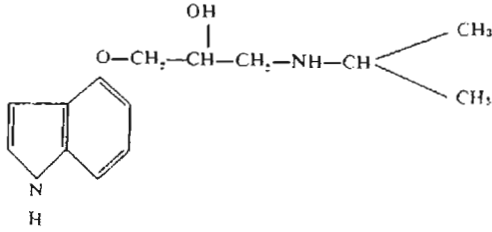
Reaktifler ve çözeltiler :

Bundan evvelki çalışmalarımızda (yukarki literatüre bak) kullanılan kalitede kimyevi maddelerle hazırlanmış aynı terkipte reaktifler kullanılmıştır.

Bunlara ilaveten, Riegler ayracı (8) kullanılmış olup hazırlanışı şöyledir :

250 ml. lik bir balon jojeye 2,5 gr. p. Nitranilin, 25 ml. su, 5 ml kesif sülfat asidi konup sallanır. Üzerine 1,5 gr. sodyum nitrit'in 20 ml. sudaki çözeltisi katılır. Çok kısa zaman sonra ve çalkanarak su ile hacme getirilir süzülür, miyar kullanılmazdan evvel en az bir gün bırakılmalıdır.

V I S K E N



Syn : L B 46

(Hydrox - 2 - isopropylamino - 3 - Propox) 4 İndol
Beta Blokör ajan Antianjino ve antiaritmik ilaç.

Kimyevi reaksiyonları :

- . % 1 lik ve HCl ihtiva eden sudaki çözeltisi, derişik sülfat asidile halka teşkil edildiği takdirde, sarı bir halka görülür.
- . Toz madde Marquis miyyarı ile fıstık yeşili renk verir, karışım su ile dilüe edilirse, kirli menekşe renk hasil olur.
- . % 5 HNO₃ ihtiva eden kesif sülfat asidi ile koyu yeşil renk verir ki, sür'atle esmere döner.
- . Bir kaç mgr. Visken, 1 ml. alkolde çözülür, üzerine bir kaç damla kesif HCl de % 5 p. Dimethylamino benzaldehit çözeltisi konursa menekşe renk hasil olur.
- . Visken'in bir damla % 5 alkollü çözeltisi, 1 damla % 5 Na nitro prussit ve 1 damla % 30 Na OH ile muamele edilirse, koyu kirli yeşil renk hasil olurki, 2 ml. glasiyal aset asidi ilavesile renk maviye dönüp menekşeye geçer.
- . 3 ml. HCl li suda 1 '100 lük çözeltisine, III damla HNO₃ konur, 3 dakika sonra kirli mavi renk hasil olur.
- . 1 mgr. civarında Visken, 2 ml. suda çözülür, üzerine II damla Riegler ayracı (8) konunca turuncu renk hasil olur, üzerine bir kaç damla Na OH çözeltisi konursa renk menekşeye döner.

- . 1 mgr. kadar Viskan 5 ml. kadar suda çözülür, üzerine 1 damla % 5 H₂O₂ çözeltisi konur, önce hafif yeşil, sonra hemen gri mavi renk hasıl olurki, bir kaç dakika içinde menekşeye döner.

Mikrokristaloskopik reaksiyonları :

1 — Viskan'in % 1 dilüe HCl'li çözeltisinden 1 damlası, bir lamı üzerinde 1 damla Reinecke tuzunun sudaki doymuş mahtulüle muamele olunursa, (şekil : 1) de görülen kristaller meydana gelir.



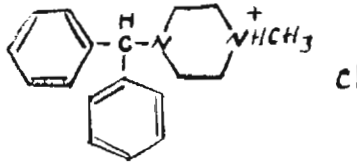
Şekil : 1

2 — % 1 Dilüe HCl ihtiva eden suda Viskan'in % 1 lik çözeltisinden bir damla alınıp bir lam üzerinde pikrik asidin suda doymuş çözeltisinin bir damlasile muamele olunursa, önce şekilsiz çökelek olurki 5 dakika sonra (şekil : 2) de görülen kristaller meydana gelir.



Şekil : 2

CYCLİZİN Klorhidrat



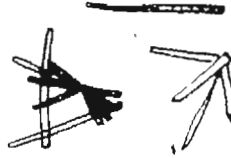
1 - Diphenylmethyl -4- methyl piperazin

Kimyevi reaksiyonları :

— . Eser halde Cyclizin üzerine 2 ml. kesif sülfat asidi konur, soğukta hiç bir renk değişikliği görülmez, karışım buhar banyosunda 10-15 saniye ısıtılırsa sarı renk hasıl olur.

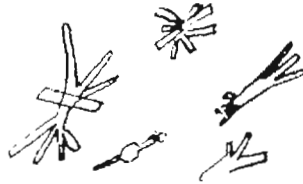
Mikrokristakoskopik reaksiyonları :

1 — Cyclizin klorhidratın suda % 1 lik çözeltisinden bir damlası bir lam üzerinde, 1 damla 5-nitrobarbitür asidinin suda doymuş çözeltisile muamele olunursa, (şekil : 3) de görülen kristaller meydana gelir.



Şekil : 3

2 — Cyclizin klorhidratın suda % 1 lik çözeltisinden, bir damlası, bir lam üzerine konup, 1 damla suda % 5 amonyum sülfosiyaniür çözeltisile muamele olunursa, (şekil : 4) de görülen kristaller meydana gelir.



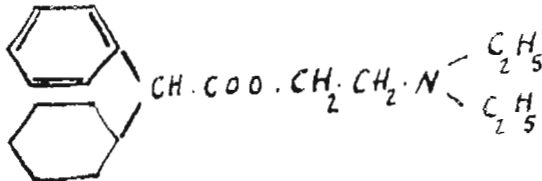
Şekil : 4

3 — Cyclizin klorhidratın suda % 1 lik çözeltisinden 1 damlası bir lam üzerinde 1 damla potasyum hexacyanoferratin (K_2FeCN_6) suda % 5 lik çözeltisinden bir damlasile muamele edilirse, (şekil 5) de görülen kristaller meydana gelir.



Şekil : 5

TRASENTİN 6 H



α Phenyloxylohexyl aseti β dietil aminoetil esteri

Kimyevi reaksiyonu :

Marquis miyarı üzerine azıcık Trasentin 6H tozu serpilirse, pembe - turuncu renk hasil olur.

Mikrokristaloskopik reaksiyonu :

Trasentin 6H 'nın sudaki % 1 lik çözeltisinden 1 damlası, bir lam üzerinde bir damla, Reincke tuzunun suda doymuş çözeltisiyle muamele olunursa (Şekil : 6) da görülen kristaller meydana gelir.



Şekil : 6

SONUÇ :

Bazik azot atomu ihtiva eden ve literatürde teşhisleri için çok az bilgi bulunan bazı yeni organik ilaçların kimyevi ve mikrokristaloskopik idantifikasyonları yapılmıştır. Bu çalışmamızda :

Visken	
Cyclizine	HCl
Trasentin	6H

incelenmiştir.

**IDENTIFICATION MICROCRYSTALLOSCOPIQUE ET CHIMIQUE
DE CERTAINS MEDICAMENTS NOUVEAUX ORGANIQUE
CONTENANT DE L'ATOME D'AZOTE BASIQUE**

VIII. Communication

Doç. Dr. O. N. YALÇINDAĞ

Institut Central d'Hygiène Refik Saydam

Sec. Contrôle des Médicaments

A n k a r a

Au cours de nos travaux antérieurs, nous avons étudié les réactions microcristaloscopique de certains médicaments contenant des atomes d'azote basique. (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7).

Dans le présent travail, nous avons travaillé de l'identification microcristalloscopique et chimique de quelques médicaments nouveaux portant d'atome d'azote basique.

Dans ce travail on a étudié les médicaments suivants :

Visken LB 46	Sandoz s.a. Bâle Suisse
Cyclizine HCl	Burroughs wellcome Cie. Londres, Angleterre
Trasentine 6 H	Ciba s.a. Bâle/Suisse

Les réactifs employés étant les mêmes qu'avant, nous avons utilisé cette fois un réactif nommé Riegler (8).

Pour la préparation de ce réactif, on met dans un jaugé de 250 ml. de capacité, 2,5 gr. p. Nitroaniline + 25 ml. Eau distillé + 5 ml. acide sulfurique concentré et on mélange. On ajoute au dessus, la solution de 1.5 gr. de Nitrite de sodium dans 20 ml. d'eau. On ajoute de l'eau, de suite jusqu'à la marque. On filtre et on met à côté au moins un jour avant l'emploi.

VISKEN

Syn : LB 46

(Hydroxy 2-Isopropylamino -3-Propoxy) 4-Indole

Agent bloqueur, antiangineux et antiarythmique.

Reactions chimiques :

- . Si on ajoute l'acide sulfurique concentré pour former un anneau, sur une solution à 1 % de Visken dans l'eau contenant peu d'acide chlorhydrique, il se produit un anneau jaune.
- . Si on ajoute au dessus de réactif de Marquis, très peu de Visken en poudre, il se produit une coloration jaune-vert. Si on dilue avec l'eau, il se produit une coloration violet-sale.
- . Visken en poudre donne une coloration vert sombre avec l'acide sulfurique concentré contenant 5 % HNO_3 qui change rapidement en brun.

- . On dissout quelques mgr. de Visken dans 1 ml alcool, on ajoute quelques gouttes de la solution à 5 % de p. diméthylaminbenzaldehyde dans l'acide chlorhydrique concentré, une coloration violette développe.
- . Si on traite une goutte d'une solution alcoolique de Visken à 5 % par une goutte de Nitprussiate de sodium à 5 % aqueuse, et une goutte de Hydroxyde de sodium sol. aq. à 30 %, une coloration vert jaune sale, se produit. Qui vire en ajoutant 2 ml. acide acétique glaciale, au bleu et enfin en violet.
- . Sur une solution de 3 ml Visken à 1 % dans l'eau contenant peu d'acide chlorhydrique on met III gouttes HNO₃ après 3 minutes une coloration bleu sale se produit.
- . On dissout environ 1 mgr. Visken dans 2 ml. d'eau distillée, et on ajoute II gouttes réactif de Riegler (8) il se produit une coloration orange, on met quelques gouttes solution hydroxide de sodium, coloration vire au violet.
- . On dissout environ 1 mgr. de Visken dans 5 ml. d'eau, on mélange avec 1 goutte d'une sol. aq. à 5 % de l'acide Chloraurique d'abord une coloration faiblement vert, après gris-bleu, se développe, dans quelques minutes se vire au violet.

Réactions microcristalloscopiques

- . Une goutte de solution aqueuse de Visken dans l'eau faiblement chlorhydrique, à 1 % est traité, sur une lame de verre, par une goutte de solution aqueuse saturé de sel de Reinecke, des cristaux se produit, comme la figure : 1 montre.
- . Une goutte de solution aqueuse de Visken dans l'eau faiblement Chlorhydrique, à 1 % est traité, sur une lame de verre, par une goutte de solution aq. saturé de l'acide picrique, des cristaux se produit comme dans la fig : 2.

Chlorhydrate de Cyclizine

1 - Diphenyl methyl -4-methyl pipérazine.

Réaction chimique — .

On met 2 ml. acide sulfurique concentré sur très peu de Cyclizine HCl, au froid rien se produit. Mais si on chauffe mélange sur bain

d'eau, pour 10-15 secondes, une coloration jaune se produit.

Réactions microcristalloscopiques :

- . On porte sur une lame de verre une goutte d'une solution aq. à 1 %, et on mélange avec d'une goutte sol. aq. saturé de' acide 5-nitrobarbiturique, il se produit les cristaux comme dans la (fig. : 3).
- 2. Une goutte d'une sol. aq. à 1 % de chlor hydrate de Cyc-lizine traite sur une lame de verre, par une goutte d'une sol. aq. à 5 % de sulfocyanure d'ammonium les cristaux comme dans la (fig : 4) se développent.
- . On porte sur une lame de verre une goutte d'une sol. aq. à 1 % de Chlorhydrate de Cyclizine et on mélange par une goutte de sol. aq. à 5 % de Ferricyanure de potassium, les cristaux comme dans la fig : 5 se développent.

TRASENTINE 6 H

α -Phenylcyclohexyl acetate de β - diethylaminoethanol

Réaction chimique :

Si on met très peu de Trasentine 6H en poudre sur le réactif de Marquis, il se produit une coloration rose-orangé.

Réaction microcristalloscopique

On traite sur une lame de verre une goutte d'une solution aq. à 1 % de Trasentin 6H, avec une goutte de sol. aq. saturé de sel de Reinecke les cristaux comme dans la fig : 6, apparaissent.

Conclusion :

Nous avons poursuivi nos recherches sur les médicaments à azote basique et avons appliqué les réactions chimiques et microcristalloscopiques à trois nouvelles molécules.

L I T E R A T Ü R

- 1 — Yalçındağ, O.N. Onur E. 1966, Bir pyrimido - pyrimidine türevinin mikrokristalloskopik ve kimyevi tanınması (Persantin) Türk Hij. Tes. Biyol. Derg., 26, 163 - 169

- 2 -- Yalçındağ, O.N., Onur E., 1966, Methylamino - methylheptene (octine) tuzlarının mikrokristaloskopik ispatlanması Türk Hij. Tec. Biyol. Derg., 26, 245 - 247
- 3 — Yalçındağ O.N., Onur E., 1967 Bazık azot atomu taşıyan bazı yeni organik ilaçların mikrokristaloskopik ve kimyevî idantifikasyonları III. Türk Hij. Tec. Biyol. Derg., 27, 186 - 201
- 4 — Yalçındağ O.N., Onur E., 1968, Bazık azot atomu taşıyan bazı yeni organik ilaçların mikrokristaloskopik ve kimyevî idantifikasyonları IV. Türk Hij. Tec. Biyol. Derg., 28, 57 - 66
- 5 — Yalçındağ O.N., Onur E. --- 1970, Identification microcristaloscopique de certains médicaments nouveaux contenant de l'atome d'azote basique V. Bull. Soc. pharm. Bordeaux 109, 73 - 78
- 6 --- Yalçındağ O.N. 1970 — Bazık azot atomu taşıyan bazı yeni organik ilaçların mikrokristaloskopik ve kimyevî idantifikasyonları VI. Türk Hij. Tec. Biyol. Derg., 30, 33 - 40
- 7 — Yalçındağ O.N., Onur E., 1971, Bazık azot atomu taşıyan bazı yeni organik ilaçların mikrokrystaloskopik ve kimyevî idantifikasyonları VII. Türk. Hij. Tec. Biyol. Derg. 31, 25 - 41
- 8 — Riegler 1900, Pharm. Zhalle 41, 463

BULAŞICI HASTALIKLARIN EPİDEMİYOLOJİK SÜRVEYANSI

Dr. Elhan ÖZLÜARDA

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü, Viroloji ve Virus Aşları Şubesi,
Bakteriyoloji ve İntan Hastalıkları Mütchassısı

Bulaşıcı hastalıkların sürveyansı, bir hastalığın dinamik bir metodla epidemiyolojik tetkikidir ve, enfeksiyon ajanının ekolojisini, konakçı, rezervuar ve vektörleri, enfeksiyonun yayılışındaki kompleks mekanizmayı ve yayılmanın ne dereceye kadar genişliyebileceğinin araştırılması konularını kapsar.

Epidemiyolojik sürveyans bulaşıcı hastalıkların kontrolü için hazırlanacak programların yararlı bir şekilde planlanması, yürütülmesi ve değerlendirilmesi için gerekli bir eylemdir. Bu eylemin kontrol - korunma faaliyeti ile ilgili direkt bir sorumluluğu yoktur.

Sürveyans faaliyetleri kapsamına giren işlemler şu şekilde sıralanabilir :

1 — Bulaşıcı hastalıkların vukuu, morbidite ve mortalitesi hakkında sistematik olarak bilgi toplanması, bu bilgilerin analizi, değerlendirilmesi ve ilgililere dağıtılması;

2 — Özel epidemiyolojik araştırmalar, saha çalışmaları, kişisel vak'a tetkikleri yapılması;

3 — Laboratuvar verilerinden yararlanılması ;

4 — Bulaşıcı hastalıkların morbidite ve mortalitesinin zaman ve yere göre değerlendirilmesi :

4.1 Enfeksiyonun insan ve hayvan toplumunda yayılışının incelenmesi,

4.2 Etyolojik ajanın özelliklerinin araştırılması,

4.3 Enfeksiyonun yayılışını kolaylaştıran koşulların tetkiki,

4.4 Bulaşıcı hastalıkların bazılarında (streptokok enfeksiyonları, viral hepatit gibi) gecikmiş sekeller ihtimalinin dikkate alınması.

Ulusal sürveyans faaliyeti, araştırma için olduğu kadar, aşağıdaki hususların yerine getirilmesi için de yararlı ve gereklidir :

1. Kütleli aşulamaların gerekliliği, genişliği ve etkinliğinin hesaplanabilmesi için bilimsel bir temel sağlar.
2. Bazı hastalıklarda tedavi hususunda ve efektif ajanların dağılışı ve özelliklerinin değişimleri hakkında bilgi verebilir.
3. Hastalıkların özelliklerindeki değişikliklerin erken tesbiti ve kontrol metodlarının süratle ayarlanması olanağını sağlar.
4. Bazen epidemiyolojik bir öngöründe bulunmayı mümkün kılar.

Sürveyans çalışmaları çeşitli hastalıklarda değişik usullerle idare edilir. Ayrıca, her ülkede yürütülecek faaliyet, mevcut epidemiyolojik servis, laboratuvar, vb. gibi olanaklarına bağlıdır.

Enfeksiyonların yayılış karakteri, kompleks sosyal ve doğal koşullarda daima değişmekte olduğundan, sürveyansın, her safhasında çıkabilecek problemleri hesaba katarak, sistematik ve uzun süreli bir plan ve programa dayanılarak yürütülmesi gerekir.

Sürveyans sonucu elde edilecek veriler, sadece, bir bölgede bir hastalığın bulunup bulunmadığını gösterecek yalın bir bilgi, veya, ayrıntılı epidemiyolojik delilleri kapsayacak genişlikte olabilir. Her ikisi de yararlıdır. Birincisi, daha etraflı bir tetkik gerekip gerekmediğini gösterir; ikincisi, halk sağlığı için girişilecek eyleme (kontrol metodlarının planlanması, değerlendirilmesi, aşı süşunun ve aşılanacak yaş grubunun seçilmesi, epidemiyolojik öngörü yapılması gibi) bilimsel bir temel sağlar.

Ulusal bir süveyans programının yeterli olması için, verilerin süratle ve doğru olarak elde edilmesi ve, halk sağlığı problemlerini çözmek ve potansiyel tehlikeleri önlemek amacı ile kullanılabilmesi gerekir.

Uluslararası sürveyans için 1965 yılında, Dünya Sağlık Teşkilâtı (WHO) Bulaşıcı Hastalıklar bölümünde Epidemiyolojik Sürveyans Ünitesi kurulmuştur ve veba, kolera, hemorajik humma, dang, sarı

humma, çiçek, tifüs, hummai racia, trepanomatoz, malarya, paralitik poliomiyelit, salmonelloz ve influenza konularında faaliyette bulunmuş ve bulunmaktadır. Tüberküloz, kızanuk ve hepatit enfeksiyonlarının da, sürveyansı yapılan hastalıklara ilâve edilmesi düşünülmektedir.

Dünya Sağlık Teşkilâtı, üye ülkelerin ulusal sürveyans sistemi kurmalarını, varsa geliştirmelerini önermektedir ve bu konuda yardımcı olmak üzere epidemiyolojik sürveyans rehberleri hazırlayarak Haftalık Epidemiyolojik Kayıtlar (WER) dergisinde yayınlamaktadır. Bu teknik rehberlerde tavsiye edilen sürveyans sistemleri, lokal koşullara göre, kısmen veya tamamen uygulanabilir. Bu uygulama esnasında karşılaşılabilecek çeşitli koşullar ve edinilecek tecrübeler, rehberlerin modifiye edilmelerini gerektirebilir.

Hollanda'da bulaşıcı hastalıkların ulusal sürveyansı için son yıllarda bir «nöbetçi istasyonlar» şebekesi kurulmuştur. Bu projenin gerçekleşmesi için çeşitli örgütler ve resmi kuruluşlar işbirliği yapmışlardır. Nöbetçi istasyonlar şebekesini 50 pratisyen hekim teşkil etmektedir ve bunlar Hollanda halkının demografik ve coğrafi dağılımını aksettirecek şekilde seçilmişlerdir. Nöbetçi istasyonlar şebekesi faaliyete geçmeden evvel, yaş/cins spesifik oranlarını hesap edebilmek için, her nöbetçi istasyonun kapsadığı topluluktaki kişilerin yaş ve cinsi kaydedilmiştir. Bir program komitesi her yıl hangi hastalıklar veya durumların kaydedileceğini tayin eder. Örneğin, influenzaya - benzer hastalıklar ve sebebi bilinmeyen akut diyareli hastalıklar, 1970 yılı için seçilen konular arasındadır (diğer konular şunlardı : sebebi bilinmeyen döküntüler, intihar teşebbüsleri, aile planlaması için danışma ve düşük isteği) Nöbetçi istasyonlar, her haftanın Pazartesi gününden Cuma'ya kadar meydana gelen belirli hastalık veya değişik durumları kaydederler. Bu veriler, tetkik edilen her 10.000 kişiye göre oranlanır. Rapor göndermeyen doktorların popülasyonu hesaba alınmamaktadır. Veriler haftalık ve üç aylık olarak değerlendirilmekte ve tablolar, 1) cins ve yaş, 2) bölge, 3) kentleşme derecesine göre düzenlenmektedir.

WHO Referans Laboratuvarları'nın çalışması, dünya çapında bir sürveyans örneği vermektedir. Buralarda, hastalığın epidemiyoloji ve ekolojisini aydınlatmak üzere, virusların hayvan ve insan topluluklarındaki yayılışı, biyolojik özellikleri, çeşitli bölgelerde epidemiyasyon esnasında ve epidemiler - arası zamanlarda sirküle eden virüslere

karşı toplumdaki serolojik cevaplar incelenmektedir. Örneğin, araştırmalar, şimdikiye kadar influenza salgınlarının kontrol ve önlenmesinin başırlanamaması nedenlerini aydınlatmıştır. Bu araştırmalarda gaye, yeni bir epidemi veya pandemiye neden olacak kadar antijenik değışiklik gösteren yeni bir virus varyantının ortaya çıkma ihtimalinin önceden sezilmesi ve bu suretle hastalığın yayılmasının önlenmesi veya sınırlandırılması için etkili usuller bulması idi. Çeşitli hayvan topluluklarında (domuz, ördek, at vb.) hayvan influenza viruslarının sistematik tetkiki ve bu virusların insan hastalığı ile muhtemel ilişkisinin araştırılması da çok önemlidir, çünkü insan için patojen olan yeni virus varyantlarının kaynağı, henüz güvenilir şekilde tayin edilmemiştir.

Dünyanın çeşitli bölgelerindeki insan ve hayvan popülasyonundan alınmış kan serumlarının toplanması, saklanması ve incelenmesi, hastalıkların ekolojisi ve henüz bilinmeyen hastalıkların ileride araştırılması için öncelik hesaplanmasında da son derece önemlidir. Bulaşıcı hastalıkların sürveyansında immünolojik çalışmalara çok değer verilmektedir. Genellikle kabul edilen metodlarla numune almaya ve standardize laboratuvar tekniğine dayanan, çok - amaçlı tipte immünolojik çalışmalar, çeşitli çevre koşullarında yaşayan topluluklar arasındaki epidemiyolojik durumun kıyaslanması için, mevcut morbidite ve mortalite istatistiklerine nazaran çok daha iyi olanak sağlar; çünkü ihbar imkânları çok farklı ve teşhis kriterleri çok değışik bölgelerden toplanmış morbidite ve mortalite rakkamlarının kıyaslanması olanaksızdır.

Uluslararası veya dünya çapında bir bulaşıcı hastalık sürveyansında, çeşitli pratik problemler ve zorluklarla karşılaşılacaktır. İlk önce, birçok ülkelerde sağlık hizmetleri yeterli derecede gelişmemiştir ve özellikle epidemiyolojik hizmet örgütleri zayıftır. İkinci olarak, çeşitli enfeksiyon etkenlerinin yayılışını, insan ve hayvan topluluklarındaki antikör özelliklerinin değışmelerini tayin edebilecek kapasitede ekipman ve personeli olan mikrobiyoloji laboratuvarları, birçok gelişmekte olan ülkede henüz yoktur. Üçüncü olarak, bazı ülkelerde, sürveyans için gerekli ayrıntılı ekolojik çalışmalar komplikedir ve ancak çeşitli branşlardaki uzmanlardan oluşmuş ekipler tarafından yapılabilir. Son olarak, immünolojik çalışmalar, bazen kompleks laboratuvar metodlarını gerektirdiğinden zordur ve sonuçların izahı her zaman kolay olmaz; ayrıca, numunelerin toplanması için tecrübeli personel ve yeterli gereçler ekseri yoktur.

Bu problemler mevcut olmakla beraber çözülmesi imkânsız değildir ve dünya çapında yapılması gereken bulaşıcı hastalık sürveyansını engellememelidir. Bütün zorlukların bertaraf edilmesine kadar beklenmesi tavsiye edilemez. Nitekim uluslararası önemdeki bazı bulaşıcı hastalıkların sürveyansı halen yapılmaktadır. Kolera'yı örnek alırsak, ilk ve en önemli adım hangi ülkenin tehlikede olduğuna karar verilmesi ve bu ülkelerde sağlık görevlilerinin, hastalığın sporadik, selim ve atipik şekillerini dahi hemen tanımaları için eğitilmeleridir. Sonra, hastalığın takip ettiği yol üzerindeki ülkelerde, özellikle sosyal ve ekonomik koşulların hastalığın yayılmasını kolaylaştırdığı bölgelere özel dikkat sarfedilerek, muhtemel vak'aları aktif bir şekilde araştırmalıdır. Kolera ve sarı hummada olduğu gibi, bazı hastalıkların yayılış yönleri ve yolları üzerindeki ülkeler bellidir. Bu bakımdan bulaşıcı hastalıkların sürveyansının hem ulusal hem de uluslararası seviyede yapılması önemlidir.

Bulaşıcı hastalıkların değişen özelliklerini ve, çeşitli insan ve hayvan enfeksiyonlarının bir ülkeden diğerine girişini gösteren çeşitli örnekler olmuştur. Birçok ülkelerde, morbidite ve mortalite istatistikleri, geçmişteki ve halen mevcut enfeksiyonlar hakkındaki bilgi yetersizdir. Bazı enfeksiyonların aktüel veya potansiyel önemi bazı gelişmekte olan ülkelerde anlaşılmadığı için kayıtları yapılmamaktadır. Örneğin birçok tropikal ülkelerde difteri, boğmaca, streptokok enfeksiyonları bulunmadığı zannedildiği için önemsiz görülürdü. Afrika ve Güneydoğu Asya'daki bazı ülkelerde yapılan çalışmalar bu hastalıkların oralarda yayılmakta olduğunu göstermiştir. Ayrıca, romatizma, romatizmal kalp hastalıkları veya akut glomerulonefrit gibi streptokok enfeksiyonuna sekellerine oldukça yüksek bir oranda rastlanmaktadır.

Uluslararası seyahatlerin genişlik ve sürati enfeksiyonların, farklı sosyal ve ekonomik gelişmedeki ve değişen çevre koşullarındaki bölgeler arasında giriş çıkışlarını kolaylaştırmaktadır. Sağlık koşullarının yetersiz olduğu kentlerde yaşayan nüfusun ölçü ve yoğunluk bakımından büyümesi her çeşit bulaşıcı hastalık tehlikesini artıracaktır. Süratle değişen ekolojik koşulların erken tanınması ve izlenmesi ulusal halk sağlığı servisleri için çok önemli ödevlerdir.

Uluslararası sürveyansta çabuk ve doğru ihbar, enfeksiyonun sonraki yayılması ve gerekli kontrol tedbirlerinin alınması için en önde gelen husustur. Sürveyansta komşu ülkeler, yalnız enfeksiyon-

nun yayılışı hakkında bilgi alışverişinde değil, spşialize laboratuvar araştırmaları veya kontrol ve korunma metodları (aşı kampanyaları, vektör kontrolleri, vb.) konusunda da işbirliği yapabilirler. Böyle kooperasyonlar ikili olarak veya WHO yardımı ile yapılabilir Uluslararası yardım, çeşitli ülkelerde yapılan immünolojik araştırmalarda standard metodların kullanılmasını ve bu suretle sonuçların kıyaslanabilir ve tekrarlanabilir olmasını sağlamak için de gereklidir.

WHO tarafından hazırlanan epidemiyolojik sürveyans rehberlerinden influenxa, parolitik poliomyelit, tifüs, malarya, kolera, salmonella ve sarı humma için olanlar W.E.R. dergisinde yayınlanmıştır. Bunlardan birkaçı örnek olarak burada özetlenecektir.

WHO, 22. toplantısında kabul edilen bir önerge (WHA 22.47) ile, üye ülkelerin aşağıdaki hususları yerine getirmelerini istemektedir :

1) Topraklarının herhangi bir bölgesinde vukubulacak epidemik tifüs, rekürrent humma, viral influenxa veya parolitik poliomyelit salgılarının derhal telgraf veya teleks ile Örgüt'e bildirmeleri,

2) Hastalığın kaynağı, tipi, vak'a ve ölüm adetlerini, mümkün olduğu kadar süratle, tamamlayıcı bilgi olarak vermeleri.

Bu önergeyi influenxa konusunda uygulayabilmek için, henüz influenxanın ulusal sürveyansı için bir sistem tesis etmemiş olan ülkelerin, en uygun metodolojiyi tesbit etmek üzere bu hususu etüd etmeleri gereği telkin edilmektedir. Influenxanın sürveyansında, laboratuvar verilerine ilâveten, belirli epidemiyolojik indekslere dayanılacaktır.

Halen 57 ülkede, WHO Influenxa Programı'nda işbirliği yapan 87 ulusal influenxa merkezi vardır, ve bu şebeke 20 yıldan fazla bir zamandanberi 2 uluslararası referens merkezi ile bağlantılı olarak çalışmaktadır. Influenxa sürveyansı konusunda laboratuvar bakımından başlangıçtanberi iyi çalışılmakla beraber, epidemiyolojik faaliyetlerin geliştirilmesi gerekmektedir.

İ N F L U E N X A S Ü R V E Y A N S I için aşağıdaki sistem önerilmektedir :

Influenxa sürveyans sisteminin organizasyonu ve çalışmasından, merkezî sağlık idarelerinin epidemiyoloji bölümleri sorumlu

olacaklardır. WHO üye ülkelerinin bir kısmında, influenza, ihbar edilecek hastalıklar listesine dahil edilmemiştir. İnfluenza ihbarlarının değerli olması için, klinisyenlerden gelen bilginin, laboratuvarlardan gelen raporlarla doğrulanması gerekir. Bir salgının etyolojisinin influenza olduğunu saptamak için, diğer etkenlere ait bir bilgi yoksa, birkaç vak'anın laboratuvar ile teyidi yeterlidir. İnfluenza vak'alarının ihbarı vukuat eğilimi hakkında fikir vermekle beraber, belirli epidemiyolojik indeksler, yine laboratuvar bulguları ile doğrulanmak şartı ile, influenza morbiditesini çok daha doğru olarak aksettirebilirler. Bu endekslerin en önemlileri şunlardır : 1) akut solunum hastalıkları mortalitesi, 2) devamsızlık, 3) hastanelere acil müracaatlar.

Yıl süresince vak'aların rutin olarak ihbarı veya yukarıda adı geçen indekslerin verileri, laboratuvar bulguları ile birlikte, salgınların erken meydana çıkarılmasını mümkün kılarlar. Gerekli halk sağlığı tedbirlerini almak için, salgınlar hakkında ek epidemiyolojik bilgiler de gereklidir. Bu sistemin yeterli çalışması için ihbarları yapacaklara devamlı bilgi verilmesi ve, sürveyans değerinin olması için de birleştirilmiş ve değerlendirilmiş verilerin derhal ilgililere dağıtılması gerekir. Bu veriler, hiç olmazsa influenza mevsiminde ve morbiditenin arttığı zamanlarda haftalık raporlarda yayınlanmalıdır. Birçok ülkelerdeki sağlık idareleri ihbara tabi hastalıklar hakkında haftalık yayın yapmaktadırlar. İnfluenza raporlarının bir kopyasının komşu ülkelere ve WHO'na gönderilmesinde yarar vardır.

İnfluenzanın epidemiyolojik sürveyansının gerektirdiği laboratuvar faaliyetleri, ülkelerde kurulan ve WHO ile işbirliği halinde çalışan Ulusal İnfluenza Merkezi (birden fazla olabilir) tarafından yürütülür.

Epidemiyolojik faaliyetler ise, klinik ve laboratuvar bulguları ile bağlı olarak, vukuat ve hastalığın şiddeti konusunda bir veya daha fazla indeks kullanılmak suretiyle (ülkenin olanaklarına göre yararlı bilgi edinilebilecek indeksler seçilir.) ve yukarıda sözü geçen haftalık morbidite raporları yayınlanıp dağıtılarak yürütülür.

Seçilecek indekslerden biri, influenzadan veya influenza dahil akut solunum hastalıklarından veya bütün sebeplerden ölüm adettir. Beş yıllık bir sürede her hafta vukubulan ölümlerin ortalama adedi «beklenen ölüm» adedini verir. Bu adet, halihazır ölüm

adedi ile kıyaslanır ve burdan «fazla ölüm» adedi bulunur. Bu rakamlar, bütün ülke veya yalnız seçilmiş bölgelerden (örneğin uluslararası trafiği olanlar) alınabilir.

Seçilebilecek diğer bir indeks, haftalık influenza veya intüenza dahil akut solunum hastalığı vak'aları adedidir. Bu bilgiler, ulusal ihbar sistemi ile, veya seçilmiş pratisyen hekim, dispanser ve hastaneler tarafından verilebilir. Yalnız bu bilgilerin değerli olması için etyolojisi hakkındaki verilerle desteklenmiş bulunması gerekir.

Üçüncü bir indeks, akut solunum hastalıkları veya herhangi bir hastalık nedeni ile okul veya işyerlerine devamsızlığa ve hastalık yardımı taleplerine ait haftalık rakamlardır.

Hastanelere akut solunum hastalıkları veya herhangi bir hastalık nedeni ile acil müracaatların haftalık adedi de dördüncü bir indeks olarak yararlıdır.

WHO, ulusal influenza merkezleri için haftalık rapor formlarını hazırlamıştır. Başlıca virus izolmanları ve serolojik bilgilerle beraber elde edilebilecek epidemiyolojik verilerin, bu formlarla WHO'na bildirilmesi istenmektedir.

Sağlık idarelerince hazırlanacak rapor formları da, laboratuvar bulgularını ve seçilecek epidemiyolojik indekslere göre ve yukarıda anlatılan şekilde hesaplanan haftalık «fazla ölüm» ve morbidite adedini veya haftalık devamsızlık ve hastaneye acil müracaatlar adedini kapsayacak şekilde düzenlenir. Ayrıca, hastalığın klinik şekillerini, yaş gruplarına göre morbidite oranını, salgının vukubulduğu yeri, şiddetini ve genişliğini, başlama, azamî seviyeye varma ve sönme tarihlerini de kapsamı yararlı olacaktır.

WHO, influenza'da olduğu gibi, P A R A L İ T İ K P O L İ O M Y E L İ T İ S için de, üye ülkelerin topraklarının herhangi bir bölgesinde vukubulan her salgını Örgüt'e bildirmelerini ve hastalığın kaynağını, tipini, vak'a ve ölüm adetlerini de tamamlayıcı bilgi olarak süratle göndermelerini istemektedir. Geçen 10 yıl süresinde bazı ülkelerde poliomyelit aşılama yolu ile kontrol altına alınmıştır, diğer birçok ülkede ise sistematik aşılama programları tamamlanmamıştır ve sonuç olarak sık sık poliomyelit salgınları olur. Sürveyans, epidemiyolojik duruma bağlı olmaksızın, salgınların erken meydana çıkarılması ve korunma-kontrol ile ilgili planlama, yürütme ve değerlendirme için, devamlı bir faaliyet olarak elzemdir.

WHO, poliomyelit için serveyans rehberi hazırlarken, salgınların erken tesbitini kolaylaştırma amacına yönelmiştir. Sürveyans faaliyetleri, klinik olarak paralitık polio şüpheli hastaların veya onlarla teması olanların süratle araştırılması ve bildirilmesi için, mevcut hertürlü olanağın en iyi şekilde kullanılması, ilgili virus süşunun çabuk izolasyonu, bir yerdeki hastalık problemini genişliğinin hesaplanması ve edinilen bilginin derhal ulusal ve uluslararası seviyede dağıtılmasından ibarettir.

Poliovirusların izolasyonu ve serolojik muayeneler için gerekli laboratuvar olanakları bulunduğú takdirde klinikçe şüpheli vak'alar doğrulanabilir, şüpheli salgınlar epidemiyolojik olarak araştırılabilir, merkezî sinir sisteminin diğeri virus enfeksiyonları ekarte edilebilir, epidemik süşün serotipi tayin edilebilir ve bu suretle aşılama programının süratle uygulanması mümkün olur. Viroloji laboratuvarı olanakları bulunmayan ülkeler için, WHO, numunelerin bir WHO Referens Laboratuvarı'nda muayenesini sağlamaktadır.

Paralitık polio sürveyansı için bütün şüpheli vak'alardan gaita numunesi alınarak virus izolasyonu için laboratuvara gönderilmedir. Ayrıca, mümkün olduğı zaman, birinci numune hastalıktan şüpheli edildiğı vakit, diğeri de konvalesan safhada olmak üzere çift kan serumu numunesi alınmalıdır. Kompleman birleşmesi (CF) ve nötralizasyon (NT) testlerinde antikorlarda titre yükselmesi son enfeksiyonu gösterir.

Mümkün olduğı hallerde ve özellikle sistematik aşılama programlarının planlandığı ve yürütüldüğü yerlerde, serolojik araştırmalarla, aşı ve aşısız popülasyonun bağışıklık durumunun tesbiti tavsiye edilmektedir.

Belirli bir yerde birden fazla paralitık polio şüpheli vak'a olursa, laboratuvar bulguları ile doğrulanmasını beklemeden epidemiyolojik araştırmalara başlanmalıdır. Paralitık vak'aların erken ihbarını kolaylaştırmak için, tıbbî hizmetlerin bütün branşlarının işbirliği sağlanmalıdır.

Salgınlara epidemiyolojik saha araştırmasında takip edilecek safhalar şunlardır :

1. Yanlız klinik bulgulara dayanılarak bir veya müteaddit vak'alar bildiriliyorsa, salgını yapan serotipi idantifiye etmek için, yeterli sayıda vak'adan gaita ve kan numuneleri toplanmalıdır.

2. Laboratuvar tetkikleri devam ederken vak'a veya vak'aların ev içinde ve dışında temas ettiği şahıslar takip ve tetkik edilmeli ve, hiçbir paralitik vak'anın gözden kaçmadığına mümkün olduğu kadar emin olmak üzere gözlem altında tutulmalıdır.

Temas vak'alarının muayenesinde şu hususlar aranır : Son 2-3 hafta içinde hastalığın seyri ve arazların tarifi (ateş, başağrısı, mide-barsak rahatsızlıkları, kırıklık, ense ve sırtta sertlik, paralizisi), ense veya sırt sertliği veya paralizisi semptomu olan temas vak'alarından gaita ve kan numunesi alınarak hemen laboratuvara gönderilmesi; izlenebilen bütün temaslar için ayrıntılı kayıtlar yapılması.

Bir yerde birçok şüpheli paralitik polio vak'ası varsa ve tıbbi muayene olanakları zayıf ise, araştırma, paralitik vak'aların ev halkı üzerine teksif edilir ve gerekirse yalnız son hastalığın anamnezine münhasır bırakılır.

Bir salgının araştırılması esnasında toplanacak ve kaydedilecek başlıca veriler şunlardır : İdarî bölge veya yerin ismi; ihbar edilen ilk vak'anın tarihi; saha araştırmasının başlama ve bitiş tarihleri; klinik olarak tesbit edilmiş veya laboratuvarca doğrulanmış paralitik polio vak'alarının adedi ve izole edilen virus tipleri; paralitik poliiodan ölüm adedi; yaş gruplarına göre, laboratuvarca doğrulanmış vak'a adedi (1 yaş altı, 1-2, 3-4, 5-10 ve 10 dan yukarı yaşlar); muayene edilen paralitik polio vak'asının ev içinde ve dışında (yeri belirtilecek) temas ettiği şahıs adetleri; saha araştırmasının kısa izahı; bu yerdeki geçmiş aşılamalara ait bilgi (topluluktaki son aşılama programı süresi, kullanılan aşının tipi ve eğer varsa, yürütülmekte olan program; araştırıcının ve laboratuvarın adı.

Araştırmaların ve sonraki izleme muayenelerinin sonuçları süratle merkezdeki karar mercisine bildirilmelidir. Ayrıca, ileride yapılacak benzer araştırmaları teşvik için sonuçlar, araştırmaya katılanlara, lokal sağlık otoritelerine hastane ve sağlık merkezlerine dağıtılmalıdır. Ulusal önemde hastalıklar için, ulusal bir sürveyans raporunun muntazaman dağıtılması uygundur. Coğrafi bölgelere mevsime ve yaşa göre, yıllık veya periyodik olarak, paralitik polio vak'alarının gözden geçirilmesi, aşılama programları için temel teşkil eder.

WHC, paralitik polio salgınlarının, vak'a adedi ve yer zikri lere, derhal telgraf veya teleksle haber verilmesini istemektedir

Örgüt bu bilgileri ve ayrıca yıllık olarak dünyadaki polio vukuatı ve trendini WER dergisinde yayınlamaktadır.

WHO'nun epidemiyolojik sürveyans için rehber hazırladığı diğer bir hastalık ta K O L E R A'dır. Kolera birçok bakımlardan, salmonella, şigella ve enteropatojenik keli ile olan barsak enfeksiyonlarına benzemektedir, fakat uygun ortamda süratle yayılma potansiyelinin daha büyük olması ve birkaç saat içinde öldürebilen ağır vak'alar yapabilmesi nedeni ile bu hastalığın sürveyansının hayati önemi vardır. Diğer taraftan, daha çok sürveyans olanaklarının az olduğu bölgelerde vukubulması nedeni ile kolera'nın sürveyansı zordur.

Kolera herhangi bir ülkeye, halen mevcut aşularla aşılarmaya ve uluslararası sağlık kurallarının gerektirdiği diğer koruyucu tedbirlere rağmen girebilir. Bununla beraber, kolera ancak, çevre sağlığının ve kişisel hijyenin zayıf ve temel sağlık hizmetlerinin yetersiz olduğu bölgelerde yayılabilir. Şimdi bu bölgeler için tehlike daha da artmıştır, çünkü kolera dünyanın büyük bir kısmında endemik hale gelmiştir.

Bir ülkeye kolera'nın girmesi önlenememekle beraber, salgınların (endemik olmayan bir bölgede bir «salgın», burada bir veya daha fazla vak'a bulunması anlamına gelmektedir.) erken meydana çıkarılması ve kontrol tedbirlerinin süratle alınması ile hastalığın yayılması önenebilir. Bir bölgede kolera tesbit edildiği anda WHO'na bildirilmesi, komşu ülkelerdeki önleme faaliyetinin planlanmasını kolaylaştırmaktadır.

Kolera sürveyansı ve hastalığın kontrolü için :

1 — Ulusal ve devlet seviyesinde merkezî kolera kontrol komitesi, sorumlu memurlar, medikal ve paramedikal personelden oluşan özel saha ekipleri;

2 — Epidemiyoloji, bakteriyoloji ve kolera'nın tedavisi konusunda eğitilmiş medikal ve paramedikal personel;

3 — Ülkenin büyüklüğüne göre, merkezi, bölgesel ve çevre şubeleri olan, standard teşhis reagentleri, spesifik kolera teşhisi vasatları ile teçhiz ve iyi organize edilmiş laboratuvar servisleri gereklidir.

Koleranın kontrol altına alınabilmesi için gerekli başlıca olanaklar tedavi, suların dezenfeksiyonu, sanitasyonu geliştirme, aşılama, sağlık öğretimi ve kemoprofilaksidir. Kolera tehdidi altında bulunan bütün bölgeler için, rehidratasyon sıvıları, laboratuvar malzemesi, aşı, su dezenfeksiyonu malzemesi ve antibiyotik stoku yapılması tavsiye edilmektedir.

Koleranın kontrolunda laboratuvar teknikleri başlıca yardımcı olmakla beraber, kolera portörlerinin gaitalarından *V. cholerae*'nin izolasyonu her zaman kolay değildir, çünkü bunlar aralıklı olarak az sayıda vibrio çıkarırlar. Selim kolera vak'aları ise, laboratuvar yardımı olmaksızın doğru olarak teşhis edilemez. Vak'aların bakteriyolojik teşhisi kolaydır ve laboratuvar olanakları mevcut ise, biraz eğitim ve tecrübeden sonra, laboratuvarcılar tarafından basit vasatlar kullanılarak oldukça süratle başarılabılır. İzole edilen suş, Kalküta'daki WHO Uluslararası Vibrio Merkezi'ne gönderildiği takdirde, faj tiplendirilmesi dahil, tam karakterizasyonu ve ilâç duyarlılığı testleri yapılmaktadır. Teşhiste çift serumların serolojik muayenesi usulü, halen pratik değeri olmayacak kadar komplikedir.

WHO'nun hazırladığı kolera sürveyansı sistemi koleranın bulunduğu çeşitli ülkelerde kazanılmış tecrübelerin sonucu olarak geliştirilmiştir.

Uzak çevre bölgelerinde çıkan bir kolera salgını, ancak, yetişkinlerde ve yetişkin çocuklarda akut diyareli hastalıkların adedi mutadın üzerine çıktığı zaman bildirilmektedir. Bu bilgiler maalesef hastaneye akut diyareden şikâyetle müracaat adedinin veya ölüm oranı yüksekliğinin dikkati çekmesinden sonra gönderilmektedir. Bu nedenle, kolera yayılması tehlikesi olan bölgelerdeki pratisyen, çevre sağlık merkezi hekimi, sağlık müfettişi, köy bekçisi, öğretmen, din adamı veya muhtar gibi şahısların, sağlık idareleri tarafından, ihbar için uyarılması yerinde olur.

Bir yerden salgın ihbarı alındığı zaman, numune toplama için gerekli materyeli havi saha ekiplerinin gönderilmesi suretiyle sürveyans örgütlenmesi yapılmalıdır. Ekiplerin şüpheli bölgede, komşu ülkelerdeki kolera durumuna göre enfeksiyonun muhtemel giriş yolları boyunca, hacıların, mevsim işçilerinin ve diğer gezginlerin mutad hareket yönlerindeki vak'aları tesbit için aktif bir arama yapmaları gerekir. Şüpheli vak'alardan alınan rektal silinti ve gaita numuneleri süratle çevre laboratuvarına gönderilmeli ve laboratuvar teş-

hisi sonucu beklenmeden vak'aların tedavisine başlanmalıdır. Klinik ve epidemiyolojik olarak koleradan şüphelenildiği zaman kontrol tedbirleri kuvvetlendirilmelidir. Çevre laboratuvarında izole edilen suşlar, müteakip tetkikler için, mevcut duruma göre, Bölge veya Merkez Laboratuvarına gönderilmelidir.

Yeni enfekte olan bir ülkede koleranın endemik hale gelmesini önlemek için gerekli kontrol tedbirleri alınmalı ve ekipler sürveyans için, enfekte olan bölgelere ve topluluklara mükerreren gönderilmelidir. Bu ziyaretler, ülkede, bakteriyolojik olarak teyid edilmiş son vak'anın meydana çıkarılmasından 6-12 ay sonraya kadar sürdürülmelidir.

Endemik bölgelerde, mevsimin, yaşın, mesleğin, halkın yer değiştirilmesinin, fuar ve bayramların ve diğer çevre faktörlerinin etkisini araştırmak ve hassas bölge ve halk gruplarını tayin etmek için sürveyans gereklidir. Bu gözlemler, kolera kontrol faaliyetlerinin yönetilmesinde yardımcı olurlar. Böyle bölgelerde, kontrol tedbirlerinin uygulanmasını kolaylaştırmak, hastalık vukuatının artma eğilimini erken bir safhada meydana çıkarmak için, sürveyans, zamanında planlanmalıdır. Endemik bir bölgede, salgınlar arasındaki sürede kolera sürveyansına devam edilmesi, şiddetli salgınların önlenmesinde çok fazla etkili olur.

Özellikle salgınların geniş olduğu ve uzun sürdüğü zamanlarda, bütün şüpheli hastaların gaita numunelerini muayene etmek daima mümkün değildir. Böyle hallerde, laboratuvar muayeneleri, representatif numunelere tahsis edilebilir.

Kolera kontrol tedbirlerinin rasyonel bir şekilde planlanması için, pozitif laboratuvar bulgularının ve klinik vak'aların süratle ihbarının önemi çok büyüktür. Ülke içinde gününününe süratle ihbar için pratik bir sistem geliştirilmelidir.

Bir bölgede koleranın bulunduğu, laboratuvarla doğrulandıktan sonra : vak'a bulma ve kontrol faaliyetleri hızlandırılmalı; portörlerin ve selim vak'aların tesbiti için yakın temasların bakteriyolojik muayenesi ile desteklenen epidemiyolojik araştırmalar tertiplenmeli; kaynağın ve toplulukta yayılma şeklinin meydana çıkarılması için, su, yiyecek ve diğer çevre numunelerinin, yiyecek satıcılarının gaitalarının bakteriyolojik muayenesi yapılmalıdır. Bu muayeneler enfeksiyonun müşterek kaynağını ve taşıyıcısını meydana çıkardığı gibi.

sonrakı muhtemel yayılma bölgeleri hakkında da fikir vererek hastalığın kontrolünü kolaylaştırır.

Bir yerde kolera salgını çıktığı zaman şu kayıtlar yapılmalıdır : idarî bölge ve yerin ismi; bu yerde ilk ihbar edilen vak'anın tarihi ; saha araştırmasının başladığı ve bittiği tarihler; klinik olarak meydana çıkarılan kolera vak'alarının adedi; laboratuvarla teyid edilen vak'a adedinin muayene edilen numune adedine oranı; izole edilen vibrio'nun biyotipi ve serotipi; yaş ve mesleğe göre hastalığa yakalanma durumu; koleradan ölüm adedi; bulunan sağlıklı portörlerin muayene edilenlerin adedine oranı; saha araştırması ve laboratuvar bulgularına ait kısa izahat; yapılan tedavi şekli, uygulanan kontrol tedbirleri; lokal araştırmacı ve laboratuvarın ismi.

Epidemiyolojik ve bakteriyolojik araştırmaların sonuçları, merkezî ulusal karar merciine bildirilmelidir. Bu bilgiler ulusal bir epidemiyolojik sürveyans raporu halinde, sürveyans ve epidemiyolojik araştırmalardan, tedavi ve kontrol tedbirlerinden sorumlu şahıslara dağıtılır.

WHO, herhangi bir ülkede veya bölgede kolera mevcudiyeti anlaşılır anlaşılmaz en süratli vasıta ile bildirilmesini istemektedir. Bu bilgiler, WHO'nun yayınladığı, Günlük Epidemiyolojik Radyotelegrafik Dergisi (DERB) ve WER dergisi vasıtası ile bütün dünyaya dağıtılmaktadır.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — Raska, K., 1966, National and International Surveillance of Communicable Diseases, WHO Chronicle, 20, 315.
- 2 — WHO, 1971, Technical Guides for Surveillance of Communicable Disease, Weekly Epidemiological Record, 46, 20, 197.
- 3 — Ibid., 1971, Sentinel Stations in Communicable Disease Surveillance, 46, 45, 461.
- 4 — Ibid., 1971, Technical Guide for a System of Influenza Surveillance, 46, 8, 65.
- 5 — Ibid., 1971, Technical Guide for a System of Louse - Borne Typhus Surveillance, 46, 28, 273.
- 6 — Ibid., 1971, Technical Guide for a System of Malaria Surveillance, 46, 32, 329.
- 7 — Ibid., 1971, Technical Guide for a System of Cholera Surveillance, 46, 38, 393.
- 8 — Ibid., 1971, Salmonella Surveillance, 46, 43, 437.
- 9 — Ibid., 1971, Technical Guide for a System of Yellow Fever Surveillance, 46, 49, 493.

T Ü K R Ü K B E Z İ V İ R U S L A R I (*)

(Sitomegalovirus Enfeksiyonları)

Teknolog Muharrem GÖKOĞLU

Refik Saydam Merkez Hıfzassıhha Enstitüsü Viroloji Şubesi

Bu yazıda, intrauterin enfeksiyonların etkeni olan, düşüklere ve doğumdan sonra birçok MSS harabiyetlerine sebep olan, sitomegaloviruslar hakkındaki genel bilgileri, teşhis metodlarını, epidemiyolojisi ve kontrol tedbirlerini derlemiş bulunuyoruz.

G i r i ş :

Sitomegaloviruslar insan, maymun ve bazı diğer hayvan türlerinde hastalık yapan ve herbiri insan veya hayvan türüne özgül olan viruslar grubudur. Bu virusların tükrük bezlerine özel bir ilgisi olduğundan tükrük bezi virusları da denir.

İnsan sitomegalovirusları yeni doğmuş çocukların, birçok iç organlarında değişik hastalık belirtileri husule getirirler. Yeni doğan çocukların birçoklarında enfeksiyon ölümle son bulur. Enfeksiyon ileri yaştaki çocuk ve yetişkinlerde çok yaygın (19) olup genel olarak belirtisiz veya nadiren belirtili hafif enfeksiyon şeklinde görülür. Bu virusun insanlarda meydana getirdiği hastalığa «sitomegalovirus inkülyasyon hastalığı», «tükrük bezi virus hastalığı», «inkülyasyon cismi hastalığı» veya «dev hücre pnömonisi» gibi adlar verilmiştir .

Bu virusların en belirgin özelliği üremeleri esnasında nüve içinde inkülyasyon cisimleri meydana getirmeleridir. Bu özelliğinden dolayı, Weller (1960) ve arkadaşları bu enfeksiyon etkenine sitomegalovirus adını vermişlerdir.

Virus 1956 yılında Weller tarafından izole edilmiştir. Aynı yıllarda (1956-1957) Rowe ve Smith bu enfeksiyon etkenini ayrı ayrı ve

(*) A.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Parazitoloji Kürsüsü 24.12.1971 tarihli seminerinde tebliğ edilmiştir.

birbirlerinden habersiz olarak izole etmişlerdir (15). Stomegalia etkeninin bir virus olabileceği 1926 yılında Glahn ve Pappenheimer tarafından ileri sürülmüştür (3). Fakat o zamanki teknik yetersizlikler, bu görüşleri doğrulama olanağı vermemiştir.

Virus izolasyonundan sonra yapılan pek çok çalışmalarla, bu virusun morfolojisi, antijen özellikleri, belirli ve belirsiz enfeksiyon şekilleri, topluma yayılışı incelenmiş ve teşhis metodları geliştirilmiştir.

V i r u s u n Ö z e l l i k l e r i :

Morfolojik olarak, herpes simpleks ya da suçiçeği-zoster viruslarından ayırt edilemez (4). Büyüklükleri 65-120 mili mikrondur.

Bu virus bir DNA virusudur. Etere ve ısıya hassastır; 56 C derecede 30 dakika inaktive olur; % 20'lik eterde iki saat bırakılırsa enfeksiyon yapma yeteneğini kaybeder. Virus pH 4 den aşağı asitlik derecelerinde kalırsa derhal inaktive olur. Tekrar eden donma ve erimele-re dayanmaz; + 4 C derecede 1 hafta, — 70 C derecede eşit hacim sorbital içinde daha uzun süre canlı kalabilir (5).

İnsan tükrük bezi virusu ile hayvanlar enfekte edilememiştir. Histopatolojik çalışmalar sıçan, kobay, maymun ve diğer bazı hayvanların türlerine özgül tükrük bezi virusları olduğunu göstermiştir.

Bütün suşlar, hücrelerde aynı sitolojik değişiklikleri meydana getirirler. Hücreler enfekte edilince büyüklükleri 25-40 mikronu bulur. Çekirdekler de 8-10 mikrona kadar büyüyebilir. Çekirdek içinde eozinofilik, stoplazmada bazofilik inklüzyon cisimleri oluşur (4)

Sitomegalovirus enfeksiyonu geçirmiş olan insanların serumunda kompleman birleştiren ve virusu nötralize eden antikorlar teşekkül eder. İnsan tipi virus ile hayvanları immünize etmek ve antiserum hazırlamak bu güne kadar başarısız olduğundan, bu virusun antijenik yapısı hakkında bilgilerimiz çok azdır. Melnick ve arkadaşlarının (1963) yaptığı bir çalışına (5) ile CF antijenlerinin bir «soluble» subviral antijen olduğu gösterilmiştir.

İnsan sitomegaloviruslarında hemagglütinin bulunamamıştır.

S i t o m e g a l o v i r u s H a s t a l ı ğ ı :

Sitomegaloviruslar, bugün öldürücü intrauterin enfeksiyonların bir kısmının sebebi olduğu bir gerçektir. Bu gerçek her yeni araştır-

ma ile biraz daha önem kazanmaktadır. Daha önce öldürücü ve nadir olduğu bilinen bu enfeksiyonun her geçen gün, ölümlerden ve beyin fonksiyonlarının bozulmasından sorumlu olduğunu göstermektedir. Son bulgular bu hastalığın kızamıktan daha büyük bir afet olduğunu göstermektedir.

Sitomegalovirus enfeksiyonunun insanda iki tipi tesbit edilmiştir.

Birinci, tükürük bezlerinin belirtisiz geçen enfeksiyonudur; virusun tükürük bezlerine yerleşmesi sonucu meydana gelir. Yapılan serolojik çalışmalar yaş ilerledikçe insanda virusa karşı antikor bulunma oranının arttığını göstermektedir. Yetişkinlerde % 50 - 80 oranında antikor bulunmuştur (19).

Bu virusun yaptığı ikinci hastalık şekli, yeni doğanların enfeksiyonudur. Bebekte ağır ve jeneralize bir hastalık tablosu yapar. Bu çocukların büyük çoğunluğu ilk altı aylık dönem içinde ölürlür.

Bu ikinci tipteki enfeksiyonun intrauterin hayatta meydana geldiğini gösteren birçok deliller vardır. Annede hiç bir enfeksiyon belirtisi görülmez. Çocukta görülen başlıca belirtiler, sarılık, dalak-karaciğer büyümesi, kansızlık ve hemorojidir. Çocukta bu belirtiler ilk altı ay içerisinde çıkmayabilir. Bu durumda enfeksiyon kronik bir şekilde ilerliyerek ikinci altı ay içinde mikrosefali ve diğer bazı MSS bozuklukları şeklinde gözlenir.

Bu güne kadar yapılan gözlemlerden çıkan neticeye göre, eğer hayatın ilk iki yılında enfeksiyona bağlı sinirsel sekeller ortaya çıkmamışsa, ilerki yaşlarda da çıkmayacağı **şeklindedir**.

T e ş h i s M e t o d l a r ı :

1. Klinik Teşhisi : Sitomegalovirus hastalıklarının klinik tablosunda, konjenital sifiliz, peneralize bakteri sepsisleri ve herpes simpleks enfeksiyonlarında görülen klinik tablonun aynı görüldüğünde ayırt etmek zordur. Retikülo endotelial sistem hastalıklarının hepsi, süt çocuklarının sitomegalovirus enfeksiyonlarında görülen belirtileri meydana getirir. Konjenital toksoplazmozisde de aynı klinik belirtiler bulunur (14). Sitomegalovirus enfeksiyonlarının kesin teşhisi ancak laboratuvar metodları ile yapılabilir.

2. Laboratuvar Teşhisi : Sitomegalovirus enfeksiyonlarının laboratuvar teşhisi için aşağıdaki metodlardan biri veya birkaçı bir arada kullanılarak yapılabilir.

2.1. Sitolojik İnceleme : Bu enfeksiyondan şüpheli hastalardan alınan idrar veya tükürükte dev hücreler ve inkülüzyon cisimleri aranır (6).

İdrar zaman kaybetmeden, 1000 devirde 5 dakika santrifüje edilir, tortudan yayma preparat yapılır, giemza ile boyanarak (bir gece bekletilerek) mikroskopta incelenir. Preparatta 25 - 40 mikron büyüklüğünde hücreler ve bunların büyümüş olan çekirdekleri içinde, inkülüzyon cisimleri görülmesi teşhis için yeterlidir. Bu hücrelerin bulunmaması halinde enfeksiyon yoktur denilemez. İdrar numunesinden ayrıca doku kültürlerine ekmek gerekir.

Biyopsi ya da otopsi parçalarından, rutin histolojik teknikler kullanılarak hücrelerde sitomegalik belirtiler aranabilir (2). Belirtilerin görülmesi virus varlığını gösterir. Bununla beraber bulgu neticelerindeki başarısızlık sitomegalovirus enfeksiyonunun bulunmaması anlamına gelmemelidir.

2.2. Virus İzolasyonu : Virus hastaların idrar, tükürük bezi ve diğer vücut salgılarında bulunabilir. Enfeksiyonu geçirmiş ve iyileşmiş olan çocuklarda uzun bir süre virus izole edildiği bilinmektedir. Virus izolasyonlarının kalıcı olması teşhis için en iyi bir indikatördür (2, 14).

Virus izolasyonu için, tükürük ya da idrar biyopsi ile karaciğer parçası ve otopsielerde tükürük bezi ve böbrek alınır. İzolasyonda kültür vasatı olarak, insan fibroblastlarından hazırlanmış monoleyer kültürler kullanılır. Bu virusun kuluçka süresi 6 - 14 gündür. Hücrelerde SPE çok yavaş meydana gelir.

Doku kültürlerinde bu virusa özgül hücre dejenerasyonları görüldüğü zaman hücre kitlesinden preparat hazırlanarak, boyanır ve mikroskopta incelenir, inkülüzyon cisimleri aranır.

Virus izole edildiği zaman karar vermekte acele edilmemelidir. Bu izole edilen virus enfeksiyondan sonra görülen ve uzun zaman devam eden bir virus çıkarımı olabilir. Yapılan araştırmalar virus izole edilen çocukların ancak % 10'unda bu virus enfeksiyonlarına bağlı anomaliler olduğunu göstermiştir. Bu duruma göre virus izole edilen çocukların % 90'ı bu enfeksiyondan habersizdir.

2.3. Serolojik Teşhis : Bu virus enfeksiyonlarının teşhisinde, kompleman birleşmesi, nötralizasyon ve indirekt fluoressan antikor tekniği kullanılabilir.

Kompleman birleşmesi testi, teşhis metodu olarak kullanılır. Yalnız bu test, süt çocuklarının enfeksiyonlarının teşhisinde daha az değerlidir (13). Bilindiği gibi kompleman birleşmesi testi, 7S antikorlarının tesbitine yararlar. Süt çocuklarında bu antikorların müsbet bulunması fazla bir değer ifade etmez. Zira bulunan bu antikorlar anne orjinli olabilir. Bu takdirde anne kanının da birlikte incelenmesi gereklidir. İlerleyen yaşlarla birlikte bu antikorun bulunma oranı artmaktadır. Bu durumda kompleman birleşmesi testinin bir değer kazanabilmesi için, diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi 4 kat titre artması aktif enfeksiyonu gösterir.

Nötralizasyon testinde kullanılacak virus, daha önceleri pasajları yapılarak doku kültürlerine alışmış olmalıdır. Sitomegalovirusun yavaş üremesi nedeni ile en az bir ay beklenmesi gerekir. Nötralizasyon testi ile erken teşhis yapmak imkânsızdır.

Son yıllarda, sitomegalovirus enfeksiyonlarının kitle taramalarında ve bazı aydınlanmamış olan noktaların araştırılmasında çabuk ve kullanışlı bir teknik olan indirekt fluoressan antikor tekniği kullanılmaya başlanmıştır (9, 13). Bu teknikle virusa karşı teşekkül eden 19S özgül antikorları araştırılabilir. Bu antikorlar normalde anne dolaşımında çocuğa geçemezler. Eğer doğum esnasında kordot kanı alınarak 19S antikorları araştırılır ve müsbet bulunursa, çocuğun enfeksiyonu almış olarak doğduğu anlaşılır. Bu antikorlar anne den geçemeyeceği için bu durum, fetusun enfeksiyonu aldığı ve kan-disinin antikor yaptığı şeklinde yorumlanabilir.

E p i d e m i y o l o j i :

Sitomegalovirus enfeksiyonları dünyanın her tarafından yaygındır. Virus idrar tükürük ve serviks salgıları içinde uzun süre çıkarılır. Ayrıca kanda, kemik iliğinde ve jeneralize enfeksiyonlarda bütün organlarda izole edilebilir. Anne sütünde izole edildiğine dair literatürde bilgi vardır (6). Virus insan vücudu dışında stabil değildir. Herhangi bir rezervuar hayvan bilinmemektedir. Bu virus ancak virus çıkaran şahıslarla direkt temas yolu ile bulaşır. Yeni doğanların yaklaşık olarak % 1'i enfeksiyonu intrauterin hayatta almış olarak doğarlar (16, 17).

Yapılan araştırmalar, sağlık şartları kötü olan toplum fertlerinde virus çıkarımının daha yüksek oranda olduğunu göstermektedir. Aynı Şekilde sağlık şartları kötü olan hamilelerde, fetusun enfekte olma riski daha fazladır (17).

Sitomegalovirusların yüksek antikor bulunan şahısların lenfositleri içinde uzun süre enfektivitelerini korudukları tesbit edilmişti (16, 18). Böyle şahısların kanları enfeksiyonu yaymada rol oynarlar.

K o n t r o l :

Yukarda belirtildiği gibi, enfekte çocukların en az % 10'unda MSS harabiyetleri görülmektedir. Yine yeni doğanların % 1'i enfekte olarak doğduğu bilinmektedir. Bu rakamların ışığı altında bu enfeksiyondan korunmanın önemi kendiliğinden ortaya çıkmaktadır.

Aşılama ile korunma imkânları halen mevcut değildir. Aşı istih-salindeki problemler oldukça çoktur. Bunlar : 1 — İnsan virusuna karşı herhangi bir deney hayvanına sahip değiliz. 2 — Bir suşla hazırlanacak aşının diğer suşlara karşı koruyucu olup olmadığı bilinmemektedir. 3 — Eğer canlı virus aşısı tatbik edilirse aşı virusunun diğer hassas konacıklara geçmesinin mümkün olacağı ve aylarca hatta yıllarca virus taşıyanı olarak devam etmelerinin önemli problemleri ortaya çıkaracağı bellidir. 4 — Fetusu korumaya yeterli anne antikorunun mevcudiyetine dair herhangi bir bulgu elde edilememiştir.

Görüldüğü gibi, canlı virus aşısı hazırlanmasında önemli sorunlarla karşı karşıyayız. İnaktive aşının bu sorunları çözebileceği ve tehlikeleri azaltabileceği düşünülebilir. Fakat yeterli immünitenin meydana gelebileceği pek ihtimal dahilinde değildir. Bugüne kadar inaktive sitomegalovirus ile hiç bir insan ya da hayvan bağışıklanabilmiş değildir (15).

Antiviral kemoterapiye gelince, enfekte süt ocuklarında MSS'nin daha ileri harabiyetleri kemoterapiklerle kısmen nlenilebilmektedir. şu anda kullanılan ilâçların ciddi yan tesirleri vardır. Bunlar cytosine, arabinoside, floxuridine ve deoxyuridine'dir. Tedaviye alınacak çocukların seçimi zordur. Ayrıca bu ilâçların virusa karşı olan tesirinin uzun süreli olup olmadığı da bilinmemektedir (10).

Enfeksiyonun kontrolünde üçüncü yol olarak anne serumunda 19S antikorlarının titresine bakarak, fetusun enfekte olup olmadığı.

nı kontrol edebiliriz (15). Sosyo ekonomik bakımlardan geri olan toplumlarda genç kızların serumları bu bakımdan teste tabi tutularak enfekte gebeliklerin önlenmesi düşünülebilir.

Netice olarak sitomegaloviruslar MSS harabiyetlerinde başlıca sebeplerden biridir. Bazı metabolik ve genetik anomalilerin dışında beyin harabiyetlerinin etiolojisi kesin olarak aydınlatılamamıştır. Bu güne kadar yapılan araştırmaların ışığı altında, anomalilerle doğan çocukların bir kısmının intrauterin hayatta sitomegaloviruslarla enfekte oldukları görüşü önem kazanmaktadır.

S u m m a r y

Sytomegalovirus Infections

In this article, the etiological agent of cytomegalovirus infection together with its clinical features, diagnostic methods, epidemiology and control, are reviewed. In addition, the recent studies and collected knowledge related to the importance of cytomegalovirus infection as the etiology of some of the intrauterine abnormalities, abortions and disabilities of the central nervous system during early infancy are also summarised.

L I T E R A T Ü R

1. Weller, T.H., and Hanshaw, J.B., 1962, Virologic and clinical observations on cytomegalic inclusion disease, New. Eng. J. Med., 266, 1233.
2. Lennette, E.H., 1964, Diagnostic Procedures for Viral and Rickettsial Diseases, 704.
3. Horsfall, F.L., and Tamm, I., 1965, Viral and Rickettsial Infections of Man, 926.
4. Jawetz, E., Melnick, J.L., and Adelberg, E.A., 1966, Tıbbi Mikrobiyoloji, Çev. M. Akman ve E. Gülmezoğlu, 454.
5. Melnick, M., Vonka, V., Probstmeyer, F., and Wimberly, I., 1966, Human cytomegalovirus: Properties of the complement - fixing antigen, The Journal of Immunology, 96/2 : 261.
6. Diosi, P., Babusceac, L., Nevinglovschi, O., Kun-Stolcu, G., 1967, Cytomegalovirus infection associated with pregnancy, Lancet, II : 1063.
7. Rhodes, A.J., Van Rooyen, C.E., 1968. Textbook of Virology, 405.

8. Stern, H., 1968, Isolation of cytomegalovirus and clinical manifestations of infection at different ages, *Brit. Med. J.* 1 : 665.
9. Hanshaw, J.B., Steinfeld, H.J., and White, C.J., 1968, Fluorescent - antibody test for cytomegalovirus macroglobulin, *New. Eng. J. Med.*, 279 : 566.
10. Plotkin, S., and Stetler, H., 1968, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 372.
11. Conchie, A.F., Barton, B.W., and Tobin, J.O., 1968, Congenital cytomegalovirus infection treated with idoxuridine, *Brit. Med. J.*, 4 : 162.
12. Sullivan, M.P., ve Ark. 1968, Cytomegalovirus Complement - fixation Antibody Levels of leukemic J.A.M.A. 206 : 569.
13. Hanshaw, J.B., 1970, Cytomegalovirus infection and cerebral dysfunction, *Hospital Practice*, 5 : 111.
14. Starr, J.G. ve Ark. 1970, Inapparent congenital cytomegalovirus infection: Clinical and epidemiologic characteristics in early infancy, *New. Eng. J. Med.*, 282 : 1075.
15. Hanshaw, J.B., 1971, Congenital cytomegalovirus infection: A fifteen year perspective, *The Journal of Infectious Diseases*, 123 : 555.
16. Krech, U., Jung, M., Epidemiological aspects of cytomegalovirus infections during perenancy and in the newborn, XIII th European Symposium of Poliomyelitis and Other Virus Diseases (abstracts), Helsinki, 1971.
17. Stern, H. : A prospective study of cytomegalovirus infection during pregnancy, XIII th European Symposium of Poliomyelitis and Other Virus Diseases (abstracts), Helsinki, 1971.
18. Th. Luthardt, : Cytomegalovirus infections after exchange transfusions in newborn infants, XIII th European Symposium of Poliomeyelitis and Other Virus Diseases (abstracts), Helsinki, 1971.
19. Klemola, E. ve Ark. : Cytomegalovirus infection after transfusion, XIII th European Symposium of Poliomeyelitis and Other Virus Diseases (abstracts), Helsinki, 1971.

KOLERA AŞILARINDA KULLANILMA SÜRESİ

Turgut TULGA

Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü
Aşı Şubesi Müdürü

Biyolojik maddelerin kullanılma süreleri genel olarak kısa tutulmaktadır. Bunun nedenleri, yalnız bilimsel deneylerin ortaya koymuş olduğu veriler değildir. Burada, resmî yetkililerle, imâlatçı durumunda bulunan ticârî firmaların birbirinden farklı endişeleri önemli rol oynamaktadır. Halbuki, biyolojik maddenin kullanılma süresini gereksiz yere kısaltmak, ithalatçılar kadar uygulayıcı durumunda bulunan Sağlık personelinin de zor duruma sokmaktadır (1).

Eğer üretici ve tüketici Devlet müesseseleri ise, biyolojik preparat stoklarının boş yere imhasıyla ortaya çıkacak ekonomik zararları da gözönünde bulundurmak, yersiz bir tutum olmayacaktır.

Bu düşünce ve görüşlerin etkisi altında, son yıllarda memleketimiz için önem kazanmış bulunan kolera aşılarının kullanılma süreleri, diğer bir deyişle, geçerlilik süreleri ile ilgili olarak bu yazıyı hazırlamış bulunuyoruz.

26 Aralık 1967 tarihinde laboratuvarımızda hazırlanmış bulunan 1640 seri numaralı monovalan kolera Inaba, 11 Ocak 1968 tarihinde yine laboratuvarımızda hazırlanmış olan 1646 seri numaralı monovalan kolera Ogawa aşısı bulk'ları konuya materyel olarak alınmışlardır. Stok olarak buzluklarımızda saklanmakta olan bu süspansiyonlar, hazırlandıkları tarihten 32 ay sonra Aşı Şubesi laboratuvarlarında antijenisite testine tâbi tutulmuşlar aynı süspansiyonlardan alınan örnekler, Enstitümüz Müdürlüğü tarafından Zagreb İmmüno-oloji Enstitüsü Müdürlüğüne gönderilerek, bir kez de orada kontrol ettirilmişlerdir.

Alınan cevabi yazıdan ve gönderilen kontrol protokollarından öğrendiğimize göre, olumlu sonuçlar veren antijenisite testleri, süspan-

siyouların hazırlandığı tarihten ortalama 35 ay sonra, 10 Kasım 1970 tarihinde yapılmışlardır.

MATERYEL ve METOD

M a t e r y e l :

1. Monovalan bulk Inaba, hazırlanış tarihi, 26 Aralık 1967, seri numarası 1640. Bir santimetre küb süspansiyonda 40 milyar öldürülmüş, klâsik biotip, Inaba serotip 35 A₁ (NIH) kolera vibriyonları bulunmaktadır.

2. Monovalan bulk Ogawa, hazırlanış tarihi, 11 Ocak 1968, seri numarası 1646. Bir santimetre küb süspansiyonda, 40 milyar öldürülmüş klâsik biotip Ogawa serotip 41 (NIH) kolera vibriyonları bulunmaktadır.

Bu monovalan aşı süspansiyonları, Dünya Sağlık Teşkilâtının öngördüğü prensipler çerçevesi içinde, Enstitümüz Aşı Şubesi Laboratuvarlarında hazırlanmışlardır (2).

M e t o d :

Dünya Sağlık teşkilâtının 413 numaralı teknik raporunda kolera aşuları için tavsiye edilen aşağıdaki antijenisite testlerinin her ikisi de kullanılmıştır (3).

1. Antikor husule getirme testi (Antibody production test) : Serotip olarak birbirinden farklı iki monovalan aşının, spesifik agglütininer husule getirme nitelikleri, ayrı, ayrı, referans preparatlarla karşılaştırılmalı olarak tavşan ve kobaylarda değerlendirilmiştir.

Gerek kontrola tâbi aşı süspansiyonlarının ve gerekse, referans aşularının belirli aralıklarla yapılmış dilüsyonları veya kademeli olarak ayarlanmış farklı dozları, her dilüsyon veya doz için altı hayvandan az olmamak üzere, her bir hayvana tek enjeksiyon halinde uygulanmıştır.

Tek enjeksiyon halinde uyguladığımız, aşı ve referans preparatlarının bir dozunda en çok onaltı milyar ölü vibriyon bulunuyordu.

Zagreb İmmünoloji Enstitüsü laboratuvarları ise, sonuçları daha iyi değerlendirmek amacıyla, bu miktarı yüz milyara kadar yükseltmiştir.

Tek enjeksiyonu izleyen, 3 - 4 hafta sonra (optimal 4 hafta), hayvanlardan alınan kanların serumları, kolera vibriyonu canlı antijeni kullanılarak, tüp agglütinasyon metoduyla titre edilmişlerdir.

Laboratuvarımızda, deney hayvanı olarak tavşan, Zagreb İmmünoloji Enstitüsü laboratuvarlarında ise kobay kullanılmıştır.

Tüp agglütinasyon metodunda kullandığımız canlı antijenin türbiditesi, Uluslararası 15 opasite ünitesine, Zagreb İmmünoloji Enstitüsününki ise 10 opasite ünitesine eşit bulunmakta idi.

S o n u ç l a r :

732

Gerek 1640 numaralı monovalan İnaba ve gerekse 1646 numaralı monovalan Ogawa aşısı süspansiyonlarından onaltı milyarlık dozlarla enjeksiyona tâbi tutulmuş tavşanların serumlarıyla, monovalan referans aşılarda aynı dozda zerke tâbi tutulmuş tavşanların serumları eşit olmak üzere 1/50 oranında agglütininin titresini vermişlerdir.

Daha ileri serum dilüsyonlarında titraj bütün serumlarda aynı oranlarda düşmüş, 1/200 den itibaren hepsi negatif kalmışlardır.

Zagreb İmmünoloji Enstitüsü laboratuvarları ise, 1640 ve 1646 numaralı monovalan kolera aşılarımızla, yirmi milyar üzerinden zerke tâbi tutulmuş kobayların serumlarının titreleri, referans aşılarda karşısında bizim aldığımız sonuçlara tam uygunluk göstermiş, hepsi eşit düzeyde olmak üzere 40 agglütinasyon titresini vermişlerdir. Buna karşılık, yüz milyarlık dozlarda, her iki monovalan aşısı Uluslararası referans aşılarda geride bırakmışlar, 1640 numaralı monovalan İnaba aşısı süspansiyonu, bu dozda 160, referans aşısı, 80, 1646 numaralı monovalan Ogawa aşısı süspansiyonu 80 referans aşısı 40 agglütinasyon titreleri üzerinden değerlendirilmişlerdir (4).

Bu sonuçlar, teste tâbi tutulmuş monovalan kolera aşılarımızın, Uluslararası referans aşılara nazaran iki kat üstün değerinde olduğunu açıkça ortaya koymuş bulunmaktadır.

2. Fare Aktif koruma testi (Active Mouse protection test) : Bu test aşılarımızda, yalnız Zagreb İmmünoloji Enstitüsü laboratuvarlarında uygulanmıştır.

S o n u ç l a r :

Bu testten de, bir önceki teste paralel sonuçlar alınmıştır. Nitekim, Uluslararası referans aşılarda karşısında, 1640 seri numaralı mo-

novalan Inaba aşısı süspansiyonunun Relatif potensinin 15,2, 1646 seri numaralı monovalan Ogawa aşısı süspansiyonunun relatif potensinin ise 8,3 olduğu tayı ve tespit edilmiş bulunmaktadır (4).

Dünya Sağlık teşkilatı eksperler komitesi tarafından, kolera aşılarında Inaba serotip için relatif antijenisitenin (R. Potens) referans aşısı karşısında 9,0 dan ,Ogawa serotip için ise 4,0 den az olmaması öngörülmekte olduğuna göre (3), ortalama 35-36 aylık bir bekletilmeden sonra 1640 numaralı monovalan Inaba kolera aşısı standard aşının bir buçuk katından fazla, 1646 monovalan Ogawa kolera aşısı ise, standard aşının iki katına eşit, relatif antijenisite gösterebilmişlerdir (R. Potens). Her iki aşısı steril ve zararsızdır.

Alınan bu sonuçlar, 1 ve 2 numaralı tablolarda ayrıntılı olarak açıklanmış bulunmaktadır.

Tablo : 1

Kolera aşısında Potens testi (Potency test, cholera vaccine)

Kolera aşısı (Cholera vaccine)	Fare başına doz, ml (Dose per mouse ml)	S/N	%	ED ₅₀ , ml
Int. Inaba Reference	0,01	13/16	81,2	0,00304
	0,002	7/16	43,7	
	0,0004	0/16	0	
Monovalan bulk, Inaba No : 1640 (*)	0,001	11/16	68,7	0,0002
	0,0002	9/16	56,2	
	0,00004	4/16	25,0	

Relatif Potens (R. Potency) = 15,2

S/N = Yaşayanlar/enjekte edilen fare adedi

S/N = Survivals/Number of injected mice

(*) Aşının hazırlanma tarihi (Preparation date of this monovalent bulk, Inaba) : 26.XII.1967 Testin yapıldığı tarih (Date of last antigenicity test) : 10.XI.1970

Tablo : 2**Kolera aşısında Potens testi (Potency test, cholera vaccine)**

Kolera aşısı (Cholera vaccine)	Fare başına doz, ml (Dose per mouse ml)	S/N	%	ED ₅₀ , ml
Int. Ogawa reference	0,1	13/16	81,2	
	0,002	10/16	62,5	0,00134
	0,0004	4/16	25,0	
Monovalan bulk Ogawa No : 1646 (*)	0,001	15/16	93,7	
	0,0002	9/16	56,2	0,000162
	0,00004	2/16	12,5	

Relatif Potens (R. Potency) : 8,3

S/N = Survivals/Number of injected mice

(*) Aşının hazırlanma tarihi (Preparation date of this monovalent bulk, Ogawa) : 11.1.1968

Testin yapıldığı tarih (Date of last antigenicity test) : 11.XI.1970.

T a r t i Ő m a :

Artı 4 - 6 santigrad'ta saklanmak şartıyla, genel olarak muhtelif memleketlerde sıvı kolera aşuları için kabul edilen kullanıma veya geçerlilik süresi 18-24 aydır.

Bu süre, memleketimizde 18 ay olarak kabul edilmişse de, bu sürenin başlangıç tarihine esas olacak prensiplerin tespitinde, özellikle kritik zamanlarda ciddi sayılabilecek tereddütlerin ortaya çıktığını müşahade etmiş bulunuyoruz. Tereddütlerin giderilmesi ve sorunu bilimsel açıdan çözümlenebilmek için, aşı üretiminin geçirdiği muhtelif safhaları kısaca gözden geçirmek yerinde olacaktır.

Bu safhalar aşağıda sıralanmıştır.

1. Bir ekimden elde edilen ürün (Single harvest, récolte) :

Aynı zamanda ekilmiş, birlikte enkübe edilmiş, aynı gün toplanmış ve yalnız bir suşa ait vibrion süspansiyonudur.

2. Döküm halinde monovalan ürün (Monovalent bulk, Produit monovalent en vrac) :

Aynı vibrion suşunun, bir ekimden (single harvest) veya benzeri bir kaç ekimden elde edilmiş bulunan ürünlerinin bir araya getirilmesiyle hazırlanmış ve öldürülmüş süspansiyonudur.

3. Döküm halinde divalan ürün (Divalent bulk, Produit divalent en vrac) :

İki farklı serotipe ait monovalan bulk'ın karışımıdır.

4. Döküm halinde son şeklini almış ürün (Final bulk, Produit final en vrac) :

Son şeklini almış, diğer bir deyişle, sulandırılarak aşı haline getirilmiş materyelin bir kap içinde ve bir arada toplanmış durumudur. Aşı bu kaptan doğrudan doğruya veya daha küçük kaplara bölündükten sonra, şişe veya ampullere dağıtılacaktır.

5. Aşı Lotu (Vaccine lot, vaccine batch, Lot de vaccin) : Piyasaya çıkarılmak üzere, şişe veya ampullere dağıtılmış aşıdır. Bu, aynı final bulk'ın şişe veya ampullere dağıtımından meydana gelmiş olduğu için üniform bir karakter gösterir.

6. Bir doldurma serisi (Filling lot, final lot, Lot final) : Bir çalışma dönemi içinde doldurulabilen veya kurutulan aşının toplamını ifade eder. Bu bakımdan, şişe veya ampullere doldurma ameliyesi süresince, vâkı olacak muhtemel kontaminasyonlar bakımından bütün şişe ve ampuller homojen karakterdedir. Beşinci maddedeki bir aşı lotu, şişe veya ampul doldurma laboratuvarının kapasitesine göre, bir veya bir kaç (filling lot) doldurma serisinden oluşabilmektedir.

Üretimin en önemli safhası, monovalan bulk'ın usulüne göre hazırlanabilmesidir. Farklı serotiplere ait monovalan bulk aşılar, standartlara uygun olarak hazırlanabilmişse divalan bulk ve nihayet şişe ve ampule giren aşı da standartlara uygun nitelikte olacaktır.

Bu kısa açıklamadan sonra esas konumuza gelelim. Gerek Dünya Sağlık Teşkilâtı eksperler komitesi ve gerekse Amerika Birleşik Devletleri biyolojik kontrol ve standardizasyon laboratuvarları, kolemlerinde geçerlilik süresinin başlangıç tarihini, olumlu ve tatmin-kâr sonuç veren en son antijenisite testinin yapıldığı tarih olarak kabul etmişlerdir. Bu başlangıç tarihi, aynı zamanda aşının imâl tarihi

(Date of manufacture) anlamına da gelmektedir. Diğer bir deyişle, imâl tarihinin, yukarıda sıraladığımız üretim safhalarının tarihleriyle hiç bir ilişkisi yoktur.

Genel olarak, kolera aşlarında antijenisite testleri, aşı lotu veya bulk halindeki üretim dönemlerinde yapılır.

İmâl tarihinin ne anlama geldiğini ve kolera aşlarına verilecek geçerlilik sürelerine başlangıç olacak tarihi bu şekilde açıklığa kavuşturduktan sonra değişik şartlar altında, kolera aşlarına verilecek kullanılma sürelerinin nasıl tâyin ve tespit edileceğini açıklamaya çalışalım.

1. Eğer kolera aşısı, olumlu ve **tatminkâr sonuç veren**, en sonuncu antijenisite testinden hemen sonra piyasaya çıkarılacaksa, verilecek kullanılma süresi 18 aydır. Aşının derhal uygulama alanına çıkartılmasını gerektiren bir durum yoksa, imalâtçının soğuk odalarında artı 4-5 santigrad'ta, 18 aylık süre saklı kalmak üzere en çok 12 ay bekletilebilir. Eğer bu bekleme 12 ayı geçmişse, geçen süre 18 aydan düşülerek aşı piyasaya çıkarılır. Böylece, kolera aşısı, potensinden bir şey kaybetmeden, son kontrol tarihinden itibaren 30 ay süre ile geçerlidir.

2. Genel olarak, kolera aşısı stokları imalâtçı müesseseler tarafından antijenisite testi yapılmış olarak döküm (bulk), özellikle final bulk halinde bulundurulur. Bu durumdaki aşlar, kullanılmadan 30 aylık süreyi doldururlarsa yeniden antijenisite testine tâbi tutularak, olumlu sonuç alındığı takdirde, birinci maddede açıklandığı üzere yeniden kullanılma süresi alırlar. Böylece, ikinci kez, 30 aylık kullanma süresi alan bulk aşı birinci potens testinden itibaren beş yıl veya 60 aylık geçerlilik süresi içine girmiş bulunuyor demektir.

3. Döküm halindeki monovalan aşı (monovalan bulk), kullanılma süresi bakımından aynı işleme tâbi tutulmakla beraber, soğuk odalarda, optimal şartlar içinde bulundurulmak şartıyla, nihaî (final) sulandırmaya tâbi tutulmadıklarından, fazla yer işgal etmeden ve potenslerinden bir şey kaybetmeden uzun yıllar saklanabilirler.

Ö z e t :

Yazınıza konu olan, Inaba ve Ogawa monovalan bulk aşlarımız, üretim safhası bakımından, hazırlandıkları tarihten 35-36 ay sonra tâbi tutuldukları antijenisite testlerinde, Uluslararası standard aşıla-

ra nazaran iki kat üstün seviyede potent bulunmuşlardır. Bu aşular, son potens testini izleyen 30 aylık bir süre içinde geçerli olacaklarına göre, ilk hazırlandıkları tarihten bu yana, yani 65 - 66 aylık bir dönem içinde güvenle kullanılabilirlerdir.

1965 yılından bu yana, Kolera pandemik karakterinden hiç bir şey kaybetmemiştir. Alt yapı tesisleri tatminkâr olmayan ülkeler, belki bir çok yıllar daha, kolera aşısı stokları bulundurmamak zorunluğunu duyacaklardır.

Kolera aşısı, özellikle yurdumuzda, yılın her ayında sistematik olarak uygulanan bir aşı olmadığından, çevredeki Sağlık örgütlerinde yüklü stokların bulundurulmasıyla, kullanılmadan sürelerini dolduran aşular inşa edilerek uygulamadan kaldırılacaktır.

Bu sakıncalı durumun önüne geçebilmek, aşı stoklarının üretim müesseselerinde bulundurulmasıyla mümkün olacaktır.

Böylece, kullanılma süresi dolmuş aşılarda potens testleri tekrarlanabilecek, tatminkâr sonuç alınana kadar yeniden kullanılma süresi verilerek, güvenilir bir stok seviyesinin el altında bulundurulması kolaylaşacaktır.

THE EXPIRY DATE OF CHOLERA VACCINES

Turgut TULGA

Refik Saydam Central Institute of Hygiene,
Ankara, Turkey

The samples of two monovalent bulks of the serotypes Inaba and Ogawa were tested by the Active Mouse Protection Test (AMPT) and by the Antibody Production Test according to the W.H.O. requirements for Cholera vaccine (W.H.O. tech. rep. ser. 1969, No : 413).

Both of the bulks were held in cold storage for 36 months before the last antigenicity test performed.

The results of AMPT showed a high protective value of the monovalent bulks (tables, 1, 2), while the antibody production test showed these bulks to give twice as high antigenic response as the International reference preparation.

According to the W.H.O. requirements for liquid cholera vaccine, «the expiry date is not more than 18 months, after the date of issue by the manufacturer, the date of issue being not more 12 months after the last satisfactory antigenicity test».

According to our interpretation of the W.H.O. requirements, the expiry date is 18 months from the date of last satisfactory potency test, if issued immediately, with an additional 12 months provided the product is maintained in cold storage (5°C.).

Under this circumstances, the vaccine may potentially be used for a total period up to 30 months.

It is possible to allow extension of the dating period of expired vaccine held in the final or monovalent bulk states repeating the antigenicity tests.

I am grateful to Prof. Dr. D. Ikić, Director, and to the respective staffs of the Institute of Immunology, Zagreb, Yugoslavia, for their co-operation and assistance in connection with the present study.

L I T E R A T Ü R

- 1 — Fişek, Nusret, H., 1959, The validity of Biological Products, The proceedings of the Fifth International Meeting for Biological Standardisation held in Jerusalem, Israel, September 13 - 20, 1959, 303 - 310.
- 2 — Tulga, T., 1969, Kolera Aşısı Üretimi, (Production of Cholera vaccine), Türk Hij. Tec. Bilyol. Derg., 29, 78 - 88.
- 3 — World Health Organization, Technical Report Series, 1969, No : 413.
- 4 — Prof. Er. D. Ikić, personal communication.

**ÇİÇEK AŞISI KOMPLİKASYONLARI,
KONTRA - ENDİKASYONLARI VE DİĞER AŞILARLA
SİMÜLTANE UYGULAMASI HAKKINDA**

Dr. Elhan ÖZLÜARDA

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü, Çiçek Teşhis ve Aşı Üretim
Laboratuvarları Şefi

Üretim metodlarının son 10 - 11 yıldanberi geliştirilmesi ile, çiçek aşılarımız uluslararası standartların en iyi örneklerinden biri haline gelmiştir (1, 2, 3, 4, 11). Bu özellikte bir aşı, asgari travma ile, asgari aşı dozu kullanılarak (0,01 cc aşı, primovaksinasyonda 5 mm boyunda 1, revaksinasyonda paralel 2 çizgi ile) yapıldığı takdirde, en çok rastlanılan komplikasyonların büyük bir kısmı önlenmektedir (5). Aşılanan şahısların, aşı yerinin bakımı konusunda eğitilmeleri, aşının temiz tutulması kolay olan üst kola yapılması, aşılama esnasında asepsi kurallarına uyulması ve şişedeki aşının kirletilmemesine dikkat edilmesi de komplikasyon oranını azaltmaktadır (7, 8, 9).

Bunun dışında, herhangi bir aşı veya ilâcın alınmasından sonra olduğu gibi, çiçek aşılamasından sonra da bazı nadir komplikasyonlar görülebilir (3). Böyle vak'alarda vaksiniya inmün globulin ve antiviral bir ilâç olan methisazone'un tedavi edici etkisi olduğu kabul edilmekle beraber, vaksiniya inmün globulin'in sınırlı miktarlarda sağlanabilmesi ve methisazone'un yan tesirleri bulunması nedenleri ile, komplikasyonlar için genel olarak yalnız destek tedavisi elverişlidir.

Çiçek aşılamasından sonra, özellikle primovaksinasyonu takiben bazen erizipele benzeyen bir eritem görülebilir; lenfanjit ve aksiller adenit meydana gelebilir. Çoğunlukla bu gibi lezyonlarda bakteri bulunmaz ve hadisesiz olarak tamamen iyileşirler.

Dünya Sağlık Teşkilâtı'nın minimal gerekçelerine uygun olarak hazırlanmakta olan çiçek aşıları, bizzat bir sekonder enfeksiyon nedeni olmaktan çıkmıştır. Kötü hijyen şartlarında yaşayan kişilerde aşı yerinin çevredeki tozlarla bulaşması, aşı yarasının havasız kalacak şekilde sıkı kapatılması, veya sığır gübresi, ağızda çiğnenmiş otlar, örümcek ağı, vb. gibi kontamine maddelerden yapılmış merhemlerle tedavi edilmeye kalkışılması, stafilokoklar, streptokoklar, tetanoz basilleri ve diğer etkenlerle sekonder enfeksiyonların meydana gelmesine yol açar.

Çiçek aşısı komplikasyonlarından nadir görülen bir kısmı, aşılanan şahsın vaksiniya virusa karşı göstereceği reaksiyona bağlı olup kimde vukubulacağını önceden tahmin etmek mümkün değildir. Böyle komplikasyonlardan biri olan postvaksinal ansefalit nadiren ve genellikle gecikmiş primevaksinasyonlardan sonra görülen bir hastalıktır. Normal olarak aşılama sonrası 8-15. günler arasında meydana çıkar ve diğer birçok enfeksiyonları izleyen ansefalitlerden farklı değildir. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu olmaktan ziyade bir aşırı duyarlık fenomeni olduğuna inanılmaktadır. Hastalık, ateş, baş ağrısı, kusma, uyku hali, hazen paraliziler, menenjit arazları, koma ve konvulsiyonlarla müşterek olabilir. Beyin - omur ilik sıvısında mutad olarak hücre adedi artar. Vak'alarından % 25-28 i ölümle sonuçlanır (3, 6). Paralizi vukubulduğu zaman genellikle spastik tiptedir, fakat daha sonra flaksid hale gelebilir. Hastalık 7-14 gün içinde şifa ile sonuçlanabilir veya, daha seyrek olarak, paralizi ve diğer merkezi sinir sistemi semptomlarına ait sekel bırakabilir. 1962 yılında ülkemizde yapılan kütleli çiçek aşılama sırasında, takriben 11 milyon aşılama karşın 22 adet postvaksinal ansefalit komplikasyonu bildirilmiş (1/500.000), bunların % 73 ü şifa, % 8 i sekel, % 13,6 sı ölümle sonuçlanmıştır (17).

Ansefalit veya diğer nedenlerle ölüm, özellikle çok küçük çocuklarda olağan dışı bir vakıa olmadığı için, aşılama sonrası vukubulan ansefalitlerin ve ölümlerin kesinlikle aşılama nedeni ile meydana geldiği iddia edilemez. Maalesef, ansefalitlerin spesifik nedeninin teşhisi genellikle çok zor olduğundan, başka etkenlerle meydana gelmiş bazı vak'alar, hatalı olarak, aşılama atfedilmektedir.

Progressiv vaksiniya (vaccinia gangrenosa) son derece nadir, fakat mutad olarak ölümle sonuçlanan bir komplikasyon olup ba-

bağışıklık mekanizmasının yetersizliği (hipogamaglobulinemi, agamaglobulinemi, retiküloendotelyal sistem tümörlerinden ötürü normal bağışıklık mekanizmasının bozulması - lösemi gibi - veya immüno-süpressan ilaçlarla - steroidler gibi - tedavi sonucu) ile ilgilidir. Böyle hallerde ilk aşı lezyonu normal süresinde iyileşmez ve doku nekrozu çevredeki deriye yayılarak ilerler; Virusun yayılması ile derinin diğer kısımlarında, kemik ve dokularda metastatik aşı lezyonları meydana gelir.

Muhtemelen immün mekanizmadaki gecikme sonucu hasil olan *generalize vaksiniya* seyrek görülen ve daha çok primovaksinasyonlardan sonra meydana gelebilen bir komplikasyondur; kimlerde meydana geleceğini önceden bilmek mümkün değildir. Vaccinia virusun kan yolu ile yayılması sonucu çıkan döküntüler, aşılardan sonraki 9-14. gün aşıkâr hale gelirler; adetleri birkaç tane olabildiği gibi, bütün vücut yüzeyini kaplayacak kadar çok ta olabilir. Döküntüler aşı lezyonuna benzemekle beraber, mutad olarak daha küçük, daha yüzeyseldirler ve kişisel bağışıklığın başlaması sonucu daha süratle olgunlaşırlar. Bütün döküntüler aynı gelişme safhasındadırlar (çiçekte olduğu gibi) fakat lezyonların dağılımı her zaman çiçekteki santrifugal özelliği ve elleme ile aynı sertliği göstermez. Şahıs normal olarak tam bir şifaya kavuşur.

Korunulması mümkün olan *ekzema vaksinatum* komplikasyonu daha ağır bir hastalıktır; aktif veya iyileşmiş ekzeması olan şahıslarda meydana gelebilir. Pek seyrek olmamak üzere, kendisi aşılanmamış fakat son zamanlarda aşılanmış şahıslarla temasta olan ekzemahlar arasında da görülür. Hastalık, ekzemalı veya iyileşmiş deri bölgelerinde yerleşme eğilimindedir. Lezyonların karakteri bazen çiçeğe benzer fakat dağılımları mutad olarak farklıdır; ekzema vaksinatumda genellikle burun ucunda lezyon görünmeyişi ilginçtir. Bu komplikasyon ekzemalı şahısların oldukça az bir kısmında görülmektedir.

Oldukça sık görülen *otoinokülasyonlar* veya *heterojen aşılama* tamamiyle aşı şahsın bakımı ile ilgili olup eğitimle önlenebilecek komplikasyonlardır. Aşılamada gerekenden fazla aşı **dozu kullanılması**, aşılanmış şahsın çamaşırlarının duyarlı kişiler tarafından giyilmesi de bu komplikasyonun meydana gelmesinde rol oynar. Otoinokülasyon, vaksiniya virusun orijinal aşılama yerinden vücudun diğer bölgelerine taşınması sonucu

vukubudur. Aşı virusu, aşılama anında ve kol üzerinde kalan aşı lenfinin bulaşması sonucu taşınırsa, ikinci yerdeki lezyon primer lezyon gibi gelişerek aşı izi bırakır. Vaksiniya virus, daha ileri bir safhada gelişmekte olan vezikülden alınarak taşınabilir; bu takdirde oluşan sekonder lezyonlar daha çabuk gelişir ve daha yüzeysel olurlar. Vaksiniya virus, otoinokülasyondakine benzer tarzda, başka bir şahsa taşınabilir. Lezyonun tabiatı, inoküle edilen şahsın bağışıklık duruma bağlı olmak üzere çeşitli şekilde olabilir. Bu şekildeki bulaşmaya ekzemalı şahıslar özellikle duyarlıdır.

Dünya literatüründe 1967 ye kadar 20 den az f ö t a l v a k s i n i y a bildirilmiştir; bunların hepsi de primovaksinasyon yapılan kadınlarda görülmüştür. Vaksiniya virusun kanla taşınarak yayılması sonucu meydana gelen bu komplikasyon gebeliğin her trimesterinde meydana gelebilir ve ekseriya fötüsün ölümü ile sonuçlanır.

Aşılamanın çeşitli dâküntülere sebep olduğu bildirilmiştir. En çok bildirilenler e r t y h e m a m u l t i f o r m e ve çeşitli dağılımda ürtikaryel, makülopapüler, lekemsi eritematöz erüpsiyonlardır. Bunlardan başka çeşitli komplikasyonlar kaydedilmiştir; bunların çoğu aşı ile ilgisi olmayan tesadüfi olaylardır. Bir gözlemcinin ifadesine göre, eğer birisi belirli bir günde 1000 çocuğa bir bardak su içirse, hemen kat'iyetle, müteakkip 12 - 14 gün içinde önemli sayıda «komplikasyonlar» görülecektir.

Zaman zaman aşılama sonrası komplikasyonların sıklığına dair fikirler ifade edilmekte veya yayınlar yapılmaktadır. Komplikasyon adedini fazla gösteren nedenlerden biri, yukarıda değinildiği gibi, aşılama sonrasında rastlayan ve etkeni başka olan hastalıkların aşırıya atfedilmesidir. Örneğin, aşılama sonrası kusma ve halsizlik şikâyeti ile gelen bir çocuğun, yediği dondurmanın sebep olduğu bir gıda zehirlenmesi geçirmekte olduğu anlaşılmıştır. Aşılama sonrası görülen bir bronkopnömoni vak'asını çiçek aşısı komplikasyonu kabul eden yazarlar da vardır. Komplikasyonların adedini arttıran diğer bir neden, aşılayıcıların aşı prospektüslerini okumamaları ve uygulamamalarıdır. Yukarıda açıklandığı gibi, bu konudaki yerli

ve Dünya Sağlık Teşkilâtı yayınlarını izlemek, aşılایıcıları ve halkı eğitmek suretiyle komplikasyonların çoğunu önlemek mümkündür. Aşılama tekniğinin gereklerine uymayan aşılایıcıların sebep olduğu nahos reaksiyonlar, bu gibi vak'alarla karşılaşan klinisyenlerin gözünü korkutmaktadır. Bazı endemik bölgelerde hekimin bu korkusu, hasta ile teması olan ev halkını dahi aşılamanamak gibi tehlikeli durumlar yaratmıştır.

Çiçek aşılamaları sonunda saptanan komplikasyonları değerlendirirken yukarıda değinilen hususları gözönüne alarak, (1) aşılایana, (2) aşılananana ait hatalardan doğan komplikasyonlar, (3) aşılananın bağışıklık mekanizmasındaki bozukluktan olanlar, (4) nedeni kesinlikle bilinmeyenler şeklinde bir klasifikasyon yapmak doğru olacaktır. Bu arada, aşılamadan sonra görülen hertürlü rahatsızlığı aşıya atfetmek kolaylığına sapmamak gerekmektedir (10).

Aşır komplikasyonlar daha çok ileri yaşlarda yapılan primovaksinasyonlardan sonra görülmektedir. 1963 te Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada, 6.239.000 primovaksinasyondan sonra 12 ansefalit (5 ölüm), 7 vaksiniya nekrosom ve 54 ekzema vaksinatum vakası görülmüştür. 7.775.000 revaksinasyondan sonra ise sadece 2 vaksiniya nekrosom ve ekzema vaksinatum bildirilmiştir. İngiltere ve Kanada'da yapılan çalışmalar da buna benzer sonuçlar vermiştir. Bizde 1962 kütleli çiçek aşılması sonucu meydana gelen ansefalitlerin 9 u primovaksinasyondan, 3 ü revaksinasyondan sonra görülmüş, diğer 10 vak'a için bu hususta bilgi edinilememiştir.

Aşı Kontraendikasyonları :

Çiçek hastalığının endemik olduğu bölgelerde veya coğrafi olarak bu bölgelere komşu ülkelerde, aşının tehlikesi, çiçek hastalığının tehlikesine oranla hakikaten küçüktür. Variola major'a yakalanan aşılammamış şahıslarda mortalite oranının % 35 - 40, vari-

ola minor'a yakalananlarda % 0.5 - 1.0 olduğu hatırlanırsa, aşılamaya karşı pek az kontraendikasyon olabileceği kabul edilecektir.

Aşılama programlarının çoğunda, yalnız aşıkâr şekilde akut ağır hastalığı olanlar aşılınmaz. Bu şahısların aşılınmaması nedeni, prensip olarak, şahıs mevcut hastalığından ölürse bu kötü sonucun aşıya atfedilmesi ve halk üzerinde ters bir etki göstermesidir.

Son çalışmalar, yeni doğanların emniyetle aşılatabileceğini ve yüksek düzeyde başarılı primovaksinasyon oranı verebileceğini açıkça göstermiştir.

İki çalışma, lepralı hastaların (özellikle lepramatöz şekli) primovaksinasyondan 7-10 gün sonra, lepra tedavisi esnasında görülen tipte, ertyhema nodosum leprosum reaksiyonları gösterebileceğine işaret etmektedir. Bununla beraber Hindistan ve Birmanya'daki bazı gözlemler bu müşahedenin aksini göstermiştir. Esasen endemik bölgelerde lepralı hastaların çiçeğe yakalanmaları tehlikesi karşısında bu nisbeten önemsiz bir problemdir.

Non-endemik bölgelerde geleneksel aşı kontraendikasyonları :

Ciddi olarak çiçek hastalığının girmesi tehlikesi olmayan non-endemik ülkelerde aşılama karşı genel olarak kabul edilen kontraendikasyonlara şunlar dahildir : (1) immünolojik hastalıklar, (2) lösemi, lemfoma, Hoçkin hastalığı gibi retiküloendotelial sistemi kapsayan neoplastik hastalıklar, (3) kortikosteroidler, antimetabolitler gibi ilâçların kullanıldığı haller veya radyasyon tedavisi yapılan durumlar, (4) aşılınacak çocukta veya onunla teması önlenemeyecek bebekte ekzema bulunması ve (5) gebelik.

İlk üç duruma nadiren rastlanır. Endemik bir bölgede ve geniş bir aşılama programı esnasında böyle durumların tesbiti hemen hemen imkânsızdır.

Diğer taraftan ekzema daha sık görülmekle beraber, tropik bölgelerde mutad dışı veya nadir kabul edilmektedir. Ekzemalı çocuk, aşılı bebeklerden veya oyun arkadaşlarından aşı bulaşmasına maruz olduğu için, kendisi aşılansa bile, geniş çapta bir aşılama programı esnasında sık sık böyle bir durumla karşı karşıya kalacağı aşikârdır. Ayrıca, aşılama olmadığı takdirde, bizzat hastalığın daha ağır olan sonucuna uğrayacaktır. Endemik bölgelerdeki geniş aşılama programlarında bu çocukların da aşılama daha makul görünmektedir.

Gebelik esnasında aşılama kadınlar arasında komplikasyon nadiren görülmekte ve çiçeğe yakalanma ihtimalinin fazla olduğu ballerde önemini kaybetmektedir, çünkü çiçeğe yakalanan gebe kadınlarda ölüm oranı yüksektir. Gebelik esnasında aşılama kadınlar arasında düşük oranı biraz yüksek olmakla beraber, konjenital malformasyonların sıklığında aşikâr bir artma yoktur. 1967 yılına kadar dünyada sadece 17 fötal vaksiniya vakası bildirilmiştir; bütün vakalarda da anneler hayatlarında ilk defa aşılama (primovaksinasyon).

Çiçek Aşısının Diğer İmmünizan Ajanlarla Simultane Uygulanması :

Çiçek aşısı bir süredenberi difteri, boğmaca, tetanoz, tifo ve poliomyelit gibi birçok inaktive ajanlarla aynı zamanda verilmektedir. Bu usulün emniyeti ve etkinliği hakkında birçok doküman mevcuttur. Bununla beraber, difteri - boğmaca - tetanoz aşılarının, çiçek aşılması ile en az bir ay ara verdikten sonra uygulanmasını tavsiye eden aşı üretim müesseseleri vardır.

Çiçek aşısı, ayrı ayrı, BCG, sarıhumma, kızamık ve ağızyolu polio aşıları gibi canlı aşılama ile beraber uygulanmıştır. Bu kombinasyonların hiçbirinde mutad dışı ters bir etki görülmemiştir. Serolojik cevap, biri hariç, aşılama tek tek verildiği zaman elde edilene eşit olmuştur. Yalnız çiçek aşısı sarıhumma aşısı ile önceden karıştırı-

lıp aynı noktadan verildiği zaman sarıhumma aşısına verilen serolojik reaksiyon seviyesi biraz düşük olmuştur.

Üç veya daha fazla canlı antijenin aynı zamanda verilmesi çalışmaları yapılmış, Afrikalı çocuklarda, sarıhumma, çiçek, kızamık aşılarının birarada verilmesinden başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Genel uygulamalarda 4-5 canlı ajanın birarada emniyetle ve etkili olarak kullanılabilmesine, pilot çalışmalardan sonra karar verilebilir. BCG ve çiçek aşıları birarada verildiği zaman ayrı kollara yapılmaları uygun olur. Diğer antijenlerin de, aynı kolda olsa bile ayrı ayrı yerlere yapılması gerekir.

Yeni doğanlara çiçek aşısının BCG ile aynı zamanda verilmesinin emin ve etkili bir metod olduğu zaman zaman gösterilmiştir. Araştırmacılar, 300.000 yenidoğan bebeği bu şekilde aşılamışlar, hiç komplikasyon görmemişler ve BCG'nin, primovaksinasyonun tutmasını etkilemediğini, Mantoux konversiyon oranı ve BCG reaksiyonlarının ise, BCG nin yalnız olarak verildiği durumlardakinden çok daha iyi olduğunu saptamışlardır.

1965 yılında Nevşehir köylerinde yaptığımız bir çalışmada (12), 0-6 yaş arasındaki 1095 çocuğa primo veya revaksinasyon, bunlardan 703 üne aynı zamanda BCG aşısı uyguladık. Yalnız primovaksinasyon yapılan çocukların % 79 unda, simultane BCG yapılan çocukların % 84 ünde major reaksiyon tesbit ettik. Yalnız revaksiyon yapılanların % 72 sinde, aynı zamanda BCG aşısı da uygulananların % 78 inde tipik aşı reaksiyonu meydana geldi. Diğer taraftan, BCG nin çiçek aşısı ile simultane uygulandığı çocuklarda tüberkülin konversiyonu % 96,8, yalnız BCG aşısı yapılmış diğer bir grup çocukta % 94,86 bulunmuştur. BCG ve çiçek aşılarının simultane verilmesinin emin ve etkili bir metod olduğunu saptayan bu pilot çalışmadan sonra BCG Kampanyası 0-6 yaş grubunda evvelce aşılanmamış olan çocuklara BCG ile beraber çiçek aşısı da uygulamaya başlamıştır.

L İ T E R A T Ü R

- 1 -- Özlüarda, E., 1962, Çiçek aşısı istihsalinde kullanılan yeni metod ve aşı tatbikatında dikkat edilmesi gereken hususlar, Türk Hij. Tec. Bül. Der., XXII, 206.

- 2 — Özlüarda, E., 1968, Çiçek aşısı istihsalı, *Ibid.*, XXVIII, 3, 220.
- 3 — World Health Organization, 1967, Handbook for Smallpox Eradication Programmes in Endemic Areas.
- 4 — Özlüarda, E., 1967, Gliserinli ve kuru çiçek aşılarının efikasite kontrolü uygulaması, *Türk Hij. Tec. Biol. Der.*, XXVII, 1, 5.
- 5 — Kaplan, C., 1968, Vaccination Against Smallpox. (Variolasyonun 250. Yıldönümü Semineri'nde takdim edilmiştir).
- 6 — Downie, A. W., 1965, Poxvirus Group, *Viral and Rickettsial Infections of Man* (Edited by Horsfall and Tamm, Fourth Edition).
- 7 — Özlüarda, E., Durusu, Z., Arı, A., 1963, Memleketimizde 1962 yılında yapılan Çiçeğe karşı kitle aşılması ve elde edilen sonuçlar, *Türk Hij. Tec. Biol. Der.*, XXIII, 2, 179.
- 8 — Dumbell, K. R., 1968, Laboratory Aids to the Control of Smallpox in Countries Where the Disease is not Endemic., *Progr. med. Virol.*, 10, 388.
- 9 — Özlüarda, E., 1965, Memleketimizde kuru çiçek aşısı istihsalı ve yaş aşı ile mukayeseli olarak yapılan uygulamadan alınan sonuçlar, *Türk Hij. Tec. Biol. Der.*, XX, 129.
- 10 — Özlüarda, E., 1971, Çiçek hastalığı ve çiçek aşısı konusunda bilinenler, unutulmalar ve unutulmaması gerekenler, *Sağlık Dergisi*, XLV, 3-4, 56.
- 11 — Özlüarda, E., 1969, Brief History of Epidemiology and Control of Smallpox in Turkey and Recent Developments in Vaccine Production, *Türk Hij. Tec. Biol. Der.*, XXIX, 3, 137.
- 12 — Özlüarda, E., Sarp, N., Özlüarda, D., 1966, BCG ve çiçek aşılarının aynı zamanda uygulanması konusundaki pilot çalışmadan alınan sonuçlar, *Ibid.*, XXVI, 3, 260.

TÜRK HİJİYEN VE TECRÜBİ BİYOLOJİ DERGİSİ

Vol : 31 (1971)

Yazar İndeksi

(AUTHOR INDEX)

Akşehirli, M.,	42, 83, 99
Altınkurt, O.,	14, 155
Atay, N.,	136, 149
Baysal, F.,	5, 12, 183, 202
Biçen, E.,	136, 149
Bozkurt, M.,	42
Doğuer, M.,	59, 73, 109
Gökoğlu, M.,	228
Gürdağ, G.,	49, 56, 118, 130, 136, 149
Gürsel, A.,	49, 56, 118, 130, 136, 149
Karaali, A.,	42
Onur, E.,	25, 39
Özkaraoğlu, S.,	83, 99
Özliarda, E.,	214, 245
Sipahi, O.,	165, 174
Tulga, T.,	236, 243
Vural, H.,	5, 12
Yalçındağ, O. N.,	25, 39, 205, 209
Yalçınkaya, F.,	102, 107

TÜRK HİJİYEN VE TECRÜBİ BİYOLOJİ DERGİSİ
Vol : 31 (1971)
Konu İndeksi
(SUBJECT INDEX)

İzole yer solucanı vücut duvarı adelesinin kolinerjik cevabı üzerinde bazı maddelerin etkileri The effects of some substances on the cholinergic response of earthworm	5 — 12
Tifo antijenleri farmakolojisi	14 — 24
Ezazik azot atomu taşıyan bazı yeni organik ilaçların mikrokristalloskopik ve kimyevi identifikasyonları. Identifications Microcristallographique et chimique de quelques medicaments nouveaux organiques portant d'Azote basique	25 — 41
Tahin helvalarında ve çövende Saponin miktarları ve toksisitesi 42 — 48	42 — 48
Değişik Azot kaynaklı besi yerlerinin Mikobakterilerin identifikasyon ve klassifikasyonundaki değeri. Le rôle des milieux de culture aux sources d'Azote changé dans la classification et identification des Mycobacteries	49 — 58
Türkiye'de izole edilen Brucella grubu mikroorganizmaların tipleri The types of the Brucella strains isolated in Turkey	59 — 74
Dergiye gönderilen kitaplar (Book Reviews)	75
Enstitü Müdürü Dr. İrfan Tuna emekliye ayrıldı	81 — 82
Karaciğer hastalıkları ve sarılıklarda Bilirubinemi sonuçlarının karşılaştırılması üzerine bir çalışma A Comparative study of S. Bilirubin test results in hepatocellular diseases and hepatitis cases	83 — 101
Rhagoletis cerasi larvalarına ait bir oksidantel Myiasis vak'ası üzerine Sur un cas de myiase accidentale dû aux larves de Rhagoletis cerasi	102 — 108
Türkiye'de izole edilen Mycoplasma capri suşlarının yaşama müddetleri ve koloni varyasyonu üzerine araştırma Studies on viability of the Freeze - Dried causative agent (PPLO) of the pleuro - pneumonia contagiosa caprae recovered from the lungs of the natural cases	109 — 117

Hatalı bakteriyolojik teşhislere yol açan ve Tüberküloz savaşını etkileyen saprofit ve atipik mikobakterlerin idantifikasyonu Études sur l'identification précise des souches des Mycobacteries donnat lieu a des fautes de diagnostic bacteriologique et influençant sur la lutte contre la Tuberculose	118 — 135
Türkiye'de Rifampicin ve diğer minör antibiyotik ve bakterio- statiklere karşı rezistans durumumuz La sensibilité des Mycobacteries tuberculeuses a la Rifampicine et aux autres drogues de relais (mineurs) en Turquie	136 — 152
Brassica oleracea variete capitata (Mor lahanası) nın farmakolojik etkileri	153 — 158
The International Committee on laboratory animals scientific programme - The General Assembly 1972, First Announcement ...	159 — 160
Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü 1971 yılı çalışmaları Summary of the yearly activities of the Refik Saydam Central Institute of Hygiene in 1971	165 — 182
Kobay sistematik arter basıncı üzerine bazı prostaglandinlerin etkisi The effects of some prostaglandins on the blood pressure of guinea - pig	183 — 204
Bazık Azot atomu taşıyan bazı yeni organik ilaçların mikrokris- talloskopik ve kimyevi idantifikasyonları Identification microcrystalloscopique et chimique de certains medicaments nouveaux organique contenant de l'atome d'Azote basique (VIII. communication)	205 — 213
Eulaşıcı hastalıkların epidemiyolojik sürveyansı	214 — 227
Tükrük bezi virüsleri (Sytomegalovirus infections)	228 — 235
Kolera aşılarda kullanılma süresi The expiry date of cholera vaccines	236 — 244
Çiçek aşısı komplikasyonları, kontra - endikasyonları ve diğer aşılarda similtane kullanılması hakkında	245 — 253