

T. C.
Sağlık ve Sosyal Yardım Vekâleti
Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha
Enstitüsü

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

Cilt : XIII — Sayı : III
(1953)

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

•
REVUE TURQUE D'HYGIENE ET DE BIOLOGIE EXPERIMENTALE

•
TÜRKISCHE ZEITSCHRIFT FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE BIOLOGIE

Vol. : XIII — No : III

Ankara, 1953

Published by

Publié par

Herausgegeben von

REFİK SAYDAM MERKEZ HIFZISSİHHA ENSTİTÜSÜ (Ankara)

tarafından neşredilmiştir.

1. Dr. Necmeddin AKYAY :

Son 10 yıl içinde memleketimizde difteri vakalarının tetkiki ve bir ilkokulda yapılan portör araştırmaları sonucu	221
A survey of diphteria cases in Turkey during the last decade and results of a study on diphteria carrier in a school	230

2. Dr. Said Bilâl GOLEM ve Dr. Cemalettin OR :

Ornithodoros lahorensis sokmasından mütevellit entoksikasyonlar	231
Intoxication par la piqûre de l'Ornithodoros lahorensis	237

3. Prof. Dr. Zühdi BERKE :

Aureomycin, terramycin hydrochloride ve nitromin hydrochloride'in kuduz virüs soyları üzerinde tesirleri	240
Experiments on the effect of terramycin, aureomycin and nitromin hydrochloride on strains of fixed rabies virus	264

4. Dr. K. ÖZSÂN ve Dr. N. AKYAY :

Türkiye'de kenelerden ilk defa izole edilen bir Borelia sığı hakkında	271
L'isolement d'un Borelia de chez l'Ornithodore en Turquie	272

5. Dr. Nusret H. FIŞEK :

Anaerop organizmleri üretmek için krom-karbonat kavanozunun tadil edilmiş şekli	273
A simple method to cultivate anaerobic organisms	274

3. Dr. Muvaffak AKMAN :

Oreomisinle tedavi edilen bir amipli dizanteri vakası	275
An amoebic dysentery case which has been treated with aureomycine ...	276

4. Dr. Muvaffak AKMAN :

Streptomisin ve oreomisin ile tedavi edilen bir kronik ruam vakası	279
A glanders case in man, which has been treated with aureomycine and streptomycine	279

SON 10 YIL İÇİNDE MEMLEKETİMİZDE DİFTERİ VAKALARININ TETKİKİ VE BİR İLKOKULDA YAPILAN PORTÖR ARAŞTIRMALARI SONUCU

Dr. Necmeddin AKYAY

B. Sıyımın Merkez Bilimsel Araştırma Kurumu

Difteri, milâtan evvel birinci yüzyıldan beri insanlarca malûm ve bütün dünyada yaygın şekilde bulunan bir hastalıktır.

Andemik bir şekilde her yerde görülebilen bu hastalık vakit vakit epidemiler de husule getirmektedir.

Halk sağlığı mevzuunda ehemmiyetli bir yer işgal eden difterinin son yıllarda memleketimizde de çoğalmakta olması ve bilhassa büyük şehirlerde sık sık mevsii epidemilere sebep olması sağlık teşkilâtının dikkatini çekmeğe başlamıştır.

Bu sebeple geçen ders yılında bir ilkokulda görülen bir kaç vaka üzerine bütün okula şamû olmak üzere yaptığımız portör araştırmaları neticelerini ve yine bu vesileyle memleketimizde son on yıl içinde görülen difteri vakalarının, istatistiklere dayanarak, tetkikini faydalı bulduk.

Filhakika son 18 yıllık (1935-1952) istatistiklerin tetkikinde, memleketimizde difteri vakalarının bilhassa son yıllarda bariz bir artış kaydettiği anlaşılmaktadır (Cetvel : I) :

Yıllar (Years)	Vaka adedi (Cases)	Ölüm nisbeti (% de) (Death rate)
1935	1335	13
1936	1204	14
1937	1190	11
1938	1183	13
1939	1049	10
1940	929	12
1941	920	15
1942	867	15
1943	843	15
1944	882	11
1945	834	7
1946	953	10,8
1947	1045	15
1948	912	13
1949	953	11
1950	1242	13
1951	1360	11,2
1952	1561	10,1

(Cetvel : I)

Yukarıdaki cetvelin incelenmesi neticesinde anlaşılıyor ki 1939 dan sonra bir azalma gösteren difteri, son üç yıl içerisinde bariz bir artış kaydetmiştir.

Burada dikkati çekmesi icabeden bir noktada bildirilen vaka adedinin çok az olmasıdır. Bir çok vakaların, laboratuvar teşhisi imkânsızlığı ve basit bir anjın kabul edilerek antibiyotiklerle tedavi edilmesi, hakiki vaka adedinin tesbitini çok güçleştir-
mektedir. Yine aynı sebeplerden yurdumuzda difteriden ölüm vakaları çoğalmaktadır. Antibiyotiklerle tedavi edilen hastalar bir müddet sonra karşımıza felçlerle çıkmaktadır.

Büyük şehirlerde difteri salgılarına daha fazla rastlandığı tabiidir. Memleketimizde on sene (1943-1952) lik difteri vakaları yekûnu 10585 dir. Bunların 4300 ü, yani umumi yekûnun % 32 si üç büyük şehirde (İstanbul, Ankara, İzmir'de) görül-
müştür. Bu üç şehrimizdeki difteri durumu (Cetvel : II) de gösterilmiştir :

Yıllar (Years)	İstanbul		Ankara		İzmir	
	Musap (N. of cases)	Ölüm (Death)	Musap (N. of cases)	Ölüm (Death)	Musap (N. of cases)	Ölüm (Death)
1943	215	15	171	11	73	15
1944	78	2	57	1	12	2
1945	188	2	150	11	51	3
1946	201	3	167	17	55	10
1947	148	6	203	14	71	10
1948	174	6	170	8	31	10
1949	166	4	189	9	29	7
1950	177	8	176	10	53	9
1951	279	8	165	18	58	7
1952	475	18	195	12	120	8
	2111	70	1652	111	553	81

(Cetvel : II)

2 Numaralı cetvelin tetkikinde en yüksek mortalitenin İzmir'de (% 14,4), en düşük ölüm nisbeti de İstanbul'dadır. (% 3,5) Ankara'da hastalardan ölüm nisbeti % 6,7 dir.

Memleketimizde difteriden ölüm nisbeti oldukça yüksek bulunmaktadır. Ancak ağır vakaların hekime ihbar edilmesi, diğer vakaların, şayet edildiği veçhile, basit anjın farzedilerek penicillin ile tedaviye kalkınma buna sebep olarak gösterilebilir.

Mamafih Fransa'da, Paris, Lyon, Marsilya hastahanelerinde 1938-1943 yılları arasında yapılan istatistiklerde de ölüm nisbetleri pek düşük değildir :

	Musap (N. of cases)	Ölüm (Death)	% de N.
Bretonneau hastahanesi	873	49	5,6
Trousseau "	1146	112	9,8
Claude Bernard "	1025	49	4,8
Lyon "	1416	128	8,8
Marsilya "	639	56	8,7

Yukarıdaki rakamlar hastahane istatistikleridir; hastahanelere daima ağır vakaların getirileceği de hatırdan uzak tutulmamak iktiza eder.

İngiltere ve Galler memleketinde 1938 de görülen 65.008 difteri vakasında 2.861 ölüm kaydedilmiştir ki nisbet $\% 4.4$ dır. 1950 de bu nisbet yine $\% 4$ civarındadır.

İskocya'da faraza 1941 tarihinde 12.395 musseptan 518 ölüm görülmüştür nisbet $\% 5$ dır.

New-York'da 1935 de görülen 1189 difteraliden 68'i ölmüştür. Burada nisbet $\% 4.3$ dır. Buna mukabil 1950 de ancak 72 vaka kaydedilmiş ve 2 ölüm vukubulmuştur.

Memleketimizde 1952 yılında difteri morbititesi yüzbinde 7.09 olarak kabul edilebilir.

1952-1953 kışı içerisinde bir ilkokulda dört vaka zuhur etmesi üzerine bütün okula şamil bir portör araştırması yapılmış bulunuyorduk. Bu araştırmamızın sonuçlarını da burada arz etmeyi faydalı bulduk.

Portör muayenesine tabi tutulan 489 öğrencidir. Muayene sonucunda 27 portör bulunmuştur. Dört hastayı da bunlara eklersek yekün 31 olmaktadır. Mektep mevcuduna kıyas edilirse portör nisbeti $\% 6.22$ dır.

Ayrdığımız suşlardan kobaylar ve tavşanlar üzerinde virülans testi yaptık 6 portörün virülen difteri basiline taşınmakta olduğu tesbit edilmiştir. Nisbet $\% 22.2$ dır. Elde ettiğimiz suşların hepsinde maaleseftiplendirme yapamadık. Fakat tipini tayin ettirdiğimiz suşlar kâniilen *Intermedius* çıkmıştır. (Suşlar Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Enstitüsünde tiplendirilmiştir.)

Dr. İstanbullu, 1945 de yaptığı bir travayda Ankara'da izole ettiği suşların 2 sinin gravis 30 unun ise mitis olduğunu bildirmektedir.

Bir çok müelliflerin bulguları *intermedius* tipinin daha mebzul bulunduğunu teyit etmektedir.

Bizim tiplendirilen 12 suşumuz da kâniilen *intermedius* idi.

Mektep çocuklarında yapılmış bir çok portör travayları vardır. Marcus'un Berlin'de 102.648 çocukta yaptığı araştırmada portör nisbeti $\% 0.86$ olarak tesbit edilmiştir.

Amerika'da 8.000 çocuk üzerinde yapılan bir araştırmada nisbet $\% 1.7$ dır (Cowel ve Thurler).

Difteride portör olanları derhal tecrit cihetine gitmek doğru değildir. Bunlarda yukarıda belirtildiği veçhile virülans deneyi yapmak lazımdır. Ancak virülen portörlerin tecridi ve portörlüklerinin izalesi iktiza eder. Bu hususta enteresan istatistikler vardır. Ezcümle difterili muhitte bulunmayan 325 salim portörden yalnız 49 unun vi-

rulan suçu hamil bulunduğu, halbuki difterili muhitte bulunan 892 portörden 866 annin virulan difteri basiline hamil bulunduğu tesbit edilmiştir.

Bizim 31 salim ve hasta portörden % 22.2 si virulan suçu hâmil idi. Difteri Avrupa'da son senelerde iki büyük epidemiyi husule getirmiştir. Bunlardan biri 1928-1930 arasında diğeri ise 1942-1943 senelerindedir.

Memleketimizdeki vakalarla mukayese imkânını vermek üzere bazı rakamları aşağıya dercetmeyi münasip bulduk :

Yıllar (years)	Fransa	Almanya	Belçika	Danimarka	İsviç	İtalya	Türkiye
1940	14.795	138.397	2.673	960	290	26.218	929
1941	19.719	173.161	4.271	917	352	21.161	920
1942	30.607	237.037	5.464	1.661	1.285	30.099	867
1943	47.736	—	—	—	—	—	848

Yukarıdaki ihşai malûmat Avrupa'da difterinin ne mühim bir hastalık olduğu belirmektedir. Bu rakamların azameti yanında bizim küçük rakamlarımızın izahı biraz güçtür. Şüphesiz ki memleketimizde difteri Avrupa milletlerinde olduğu gibi yaygın değildir; fakat muhakkak olan şudur ki bu gün elimizde olan rakamlar hakikatı ifade etmekten bir hayli uzak olsa gerektir.

Fransa'da 1930 da 23.714 vaka tesbit edilmiş iken 1932 de bu rakam 14.623 e düşmüş ve 1945 de ise tekrar çıkararak 47.736 yı bulmuştur.

Keza Almanya'da 1931 de 57.822 vaka tesbit edilmiş iken 1942 de bu rakam 237.037 olmuştur. Bu umusun salgından Finlandiya, Danimarka, İsveç, İsviçre masun kalmıştır. Epidemiyi dalgası bu memleketleri pek fazla müteessir etmemiştir. Difterinin halk sağlığında ehemmiyeti yukarıki rakamlardan anlaşılmaktadır.

Difteri, Avrupada gripten sonra gelen bir hastalıktır. Şu istatistik meselesinin ehemmiyetini belâgatle belirtmektedir.

	1943	1944
Difteri	47.736	40.430
Kızamık	32.194	7.604
Kızıl	17.293	16.695
Tifo	14.175	10.165
Polyomyelit	1.800	522

Difteride morbidite, Fransa'da yüzbinde 123.4 dür. Bunu 83.2 ile kızamık takip etmektedir.

Difteri salgınları malûm olduğu üzere grip gibi aniyen patlak vermez. Önce tek tük görülen vakaları takip eden ufak hecmelerle seyredir. Hastalık tekrar sporadik bir duruma geçer, bunu takiben yine bir epidemî hecmesi müşahede olunur. Bu şekilde devam eder, gider.

Hastalığa yakalanmada cinsiyetin bir rolü bahis konusu değildir. Yaş meselesine gelince : Difteri her yaşta görülebilen bir hastalıktır; ancak bu hastalık bilhassa bir çocuk intanıdır. En fazla mektep çağından evvelki yaşlarda olan çocuklarda görülür. Bilhassa 1-5 yaşlar arasında fazla görülür.

Difterinin mevsimlerle bir ilgisi vardır. Woringer'e göre difteri bir kış hastalığı olduğu gibi aynı zamanda heliophobe dur. Gilbrin, difteri baslinin kış mevsimlerinde patojenite kazandığı iddiasında bulunmaktadır. Nihayet Schick'e göre hastalığın daha ziyade kış mevsimlerinde görülmesi vücudteki antitoksin seviyesinin bu mevsimde çok düşük olmasındandır.

Filhakika bizim istatistiklerimizde de vakaların kış aylarında bariz bir artış gösterdiği, Kasımda fazlalaşmaya başlayan hastalığın Şubat ayında en yüksek seviyesini bulunduğunu görmek mümkündür. (Cetvel : III)

Yıllar veçre	A y l a r (a r a v d h e)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1943	101	70	64	110	79	40	42	38	45	78	88	70
1944	100	99	120	93	42	66	53	38	39	60	70	100
1945	103	104	92	89	48	94	33	43	50	81	82	100
1946	92	106	115	89	100	34	36	67	63	80	70	114
1947	109	105	122	98	74	65	63	61	81	81	75	122
1948	115	114	79	91	72	60	43	37	51	57	102	101
1949	117	97	92	80	37	70	61	62	42	43	83	98
1950	81	150	134	119	77	76	42	70	86	96	148	139
1951	178	140	177	157	108	69	66	83	51	69	131	122
Yekûn	999	1000	979	887	637	515	434	489	489	661	849	997

(Cetvel : III)

Cetvelde de görüleceği üzere Kasımda fazlalaşmaya başlayan vakalar Şubat ayında en yüksek haddini bulmuştur. Yaz aylarında en düşük seviyededir.

Difteride sırayet direkt ve entrekt yollarla vukua gelmektedir. Bulaşmada en mühim rolü oynayan şüphesiz ki direkt bulaşmadır. Burada malûmdur ki mevzu bahis olan insandan insana bulaşmadır. Hasta ve salim portörler birinci derecede intan mebaı olurlar, muhitlerine daima basil saçarlar. Hastalarla sıkı teması olan, kardeşleri, hemşireler, hekimler, ana vebabalar intışar sahasının genişlemesine sebep olurlar.

Hastalarda kâzip gışalar düştükten sonra rhinnopharynx de ve küçük bebelerde bilhassa burunda, büyük çocuklarda ise tonsillerde mebzulen basil bulunur. Hastalık geçtikten sonra uzun müddet portörlük devam edebilmektedir.

En mühim intan menbaı salim portörlerdir. Hastalık geçirenler müşahade altında buldukları cihetle bunlardan gelecek tehlike fazla değildir. Fakat sağlam portörler, salgının genişlemesinde mühim bir âmil olmaktadır ve bunların yekünü mühim bir rakama varmaktadır.

Bizim bulgularımıza göre, yukarıda arzedildiği veçhile 489 çocukta salim portör yekünü 27 dir. Bunlardan 5 i virulan difteri basili taşımaktaydılar.

Burada şu noktayı tebarüz ettirmek icabeder ki portörlerde virulanı deneyi yapmak şarttır. Sadece portör olduğu tesbit edilerek tecrude tabii tutmak doğru olamaz. Virulan portör olan kimselerde portörlük izalesi hususundaki gerekli tedavileri yaptıktan sonra birer hafta arayla portör muayenesi yapılmalı ve her ikisi de menfi netice verdiği takdirde çocuk mektebe kabul edilmelidir. Portörlüğün izalesi hususundaki müşahedelerimizi aşağıda arzedeceğiz.

İndirekt sirayet meselesine gelince : Bu yol direkt yayılma kadar mühim olmakla beraber difterinin sirayetinde az çok bir mevki işgal etmektedir. Filhakika hastaların kullandıkları eşya, oyuncaklar, kitaplar hastalığın yayılmasından âmil olabilmektedir.

Gıda maddelerinden bilhassa süt intanın yayılmasında mühim bir yer tutmaktadır. Sütle difterinin sirayeti, sütün portörler vasıtasıyla kirletilmesi suretiyle vukua gelir. Bu şekilde husule gelmiş bir çok salgınlar yayılamıştır. Henry (1920) aynı sütü içen 32 şahsın difteriye yakalandığını bildirir bir salgın neşretmiştir. Keza Hedrich (1918) bu şekilde sütle meydana gelmiş bir difteri salgını yayınlamıştır.

W. Herman ve Putz isimli müelliflerin enteresan bazı müşahedeleri vardır : Bu müellifler difterili veya nekahetli çocukların bulunduğu odalara koydukları plâkalar vasıtasıyla Loeffler basilini izole etmeye muvaffak olmuşlardır. Bu suretle havanın difteri basili ile enfekte olduğunu isbat etmişlerdir. Hayvanların difterinin bulaşmasında bir rolleri bulunmadığı malumdur.

Difteride portörlüğün izalesi : Difteri vakalarında alınması gerekli iki esas nokta mevcuttur. Bunlardan biri hastaların tecridi, diğeri ise hastanın civarındaki portörlerin tesbiti ile virulan difteri basili taşıyan şahısların keza tecridi ile bunların portörlüklerinin giderilmesi hususlarıdır.

Bir vaka zuhurunda portör muayenesi sonucunda : Tesbit edilen portörler ağılı değil işeler yaşına göre 1.000-5.000 ünite difteri antitoksini tatbik edilmeli ve aynı zamanda bir anatoksin enjeksiyonu yapılmalıdır.

Eğer portör ağılı ise bir rapel anatoksin enjeksiyonu yapılır. Hastanın yakını olan kâhillerde Schick reaksiyonu ile hassasiyet oranarak hassas olanlar aşılanır.

Portör olmayan çocukları derhal aşılamak ıktiza eder. Hastalar hastalıklarının tedavisinden sonra birer hafta arayıla üç defa bakteriyolojik muayeneye tâbi tutulur her üçünde de netice menfi ise mektebe devamına müsaade edilir. Portörler de keza iki menfi kültürden sonra mektebe devam edebilirler. Hastanın kardeşleri varsa bunlar da iki kültür muaynesinden sonra ancak mektebe alınır. Burada bahsettiğimiz portörler virülan difteri basili taşıyıcılarıdır.

Portörler gerek tedaviye tâbi tutuldukları takdirde % 80 nin portörlüğü azami 4-6 hafta zarfında zail olur. Bununla beraber aylarca, hatta yıllarca devam eden portörlükler mevcuttur. Scheffer'in 230, Legendre ve Pochon'un 458 günlük portör vakaları, Lesné'nin iki sene süren portörü ve nihayet Railliot'un on yıllık portör vakası müşahedeleri mevcuttur.

Bizim vakalarımızın hemen hepsi üç haftalık bir tedaviden sonra portörlükten kurtulmuştur. Yalnız bir vaka taannüt göstermiş, ancak 50 gün sonra portörlüğü giderilebilmiştir.

Portörlüğün giderilmesi için şundiye kadar bir çok ilaçlar ve tavsiyeler muhtelif müellifler tarafından yapılmıştır. Bu cümleden olmak üzere glycerine iodé atuşmaları, Gonarcine 1/1000, acide picrique 1/5000, bleu de methylene 1/1000, sulfapyridine 1/1000 sürmek ve damlatmak, oksijenli su veya bikarbonatlı su ile gargara, hipertonik tuzlu su ile (50/1000) gargara (Zoeller ve Lesné), keza 30/1000 labarrac suyunu havi kaynamış su ile gargara tavsiye edilen tedbirler arasındadır.

Lereboullet ve Gounary novarsenobenzol solüsyonu damlatmayı tavsiye etmektedir. En iyi formül olarak şu tavsiye edilebilir : (Novarsenobenzol 0.30 centgr. adrenaline 30 damla, huile gomenolé 30 cc.) günde iki üç defa buruna damlatma suretiyle kullanılır.

Alman müellifleri bal yedirmek boğaza bal sürmeyi tavsiye etmektedirler, bu şekilde tedavi edilmiş bir çok portörler bulunduğuna hakkında neşriyat mevcuttur. Portörlüğün giderilmesinde penicillin tatbikatı en müessir yoldur. Hiç bir suretle iyi olmayan portörlere yapılacak son çare, şüphesiz ki (Amygdallectomie) den ibarettir.

Biz vakalarımızda 1/250 bleu de mathylen solution'un ile atuşman, buruna 1/250 trypaflavine mahhülü damlatmak, penicillin pastilleri, klâsik penicillin tatbikatı, bal yedirmek ve tonsiller üzerine bal sürmek hususlarını hemen de hapşini birden kombine olarak tatbik ettik. Her tedbiri ayrı ayrı tatbik etmiş olmamız için hangisinin daha müessir olduğunu maalesef belirtmemize imkân görülememiştir.

Difteride immünizasyonun değeri : İstatistiklere ve belirli dünya neşriyatına dayanarak difteride immünizasyonun ehemmiyetini ve ne derece kuvvetli bir korunma düğünü tebarüz ettirmeden yazımıza son vermeyi arzu etmedik. Bu gün riyazi bir hakikat olarak şunu diyebiliriz ki difteride korunmak ancak aşı ile mümkündür.

İskoçya'da 1941 de büyük bir difteri salgını görülmüştür 1941-1942 yıllarında 15 yaşından küçük 700.000 çocuk aşılanmıştır ki bu miktar mevcudun % 70 ini bul-

maktadır. Bu iki sene içinde aşılanmamışlardan 794 ölüm görüldüğü halde aşı olanlarda ancak 14 ölüm vakası tesbit edilmiştir. aşağıdaki istatistik bu hususları bariz olarak göstermektedir. (Cetvel ; IV)

Yıllar (Years)	Hastaların umumi Yekt.	Ağız (Non Vaccinetes)	Ağı (Vaccinetes)	Ağız ölüm	Ağı ölüm
1941	12.305	10.161	1.038	515	3
1942	9.474	6.856	1.799	277	11
1943	7.944	5.396	1.750	220	11
1944	6.835	4.378	1.774	179	4
1945	7.879	3.120	1.511	118	6
1946	3.922	2.122	1.024	85	6
1947	1.180	732	364	41	3
1948	723	521	202	30	1
1949	353	271	61	14	0

İskocya'da görülen 9 yıllık difteri vukuatı ve ölüm nisbetler

(Ağı ve Ağız)

(Cetvel ; IV)

İngiltere ve Gallet menleketlerinde Sağlık Vekâleti 1941 den 1950 ye kadar takriben 10 milyon çocuğu aşılanmıştır ki bu yekün da mevcudun % 70 ini bulmaktadır.

İngiltere'de 1941 de 50.000 difteri vakası ve 2.500 ölüm görülmüşken 1950 de ancak 980 vaka ve 49 ölüm tesbit edilmiştir.

New-York şehrinde 1933 den itibaren çocuklarda umumî aşı tatbikatına başlanmış olduğu gibi Amerika'nın diğer şehirlerinde de durum aynı olmuştur. Ezcamle Chicago, Cleveland, Pittsburg vevaairede de difteriye karşı immünizasyon kampanyası açılmıştır.

Bugün Amerika'da genç hekimlerine etüd yapabilmeleri için difteri vakası bulunmamaktadır. 1950 de New-York şehrinde 72 difterili tesbit edilmiş bunların ancak 2 si ölümlle neticelenmiştir.

Fransız Sağlık Vekili Hilary A. Marquand parlamentoda şöyle söylemiştir : "Difteri mücadelesinde ancak devamlı bir immünizasyon muzaffer olur."

Memleketimizde de bilhassa büyük şehirlerden başlamak üzere 12 yaşna kadar olan çocukları aşılamak suretiyle difteri mücadelesinde muvaffak olunabilir ki artık bu yola girmiş bulunuyoruz.

Devamlı aşılamalar sayesinde difteri ölümleri, annelerin ve hekimlerin kalbinde fena birer hatıra olarak kalmağa mahkûm olacaktır.

Yazımızda mevcut istatistiklerin mühim bir kısmını veren Müesseses Müdürü Dr. N. Erzincan'a, Sağlık Vekâletinden bazı ihrai malûmatın alınmasına delâlet eden Dr. Tevrik Alan'a, izole edilen suşların tiplerini kısmen tayine tavassut eden Doçent Dr. Sabahaddin Payzın'a, taravayımın hazırlanmasında büyük yardımı dokunan başlaborantım İbrahim Korur'a burada teşekkürü borç bilirim.

1 — Son yıllarda memleketimizde difteri vakalarının bariz bir şekilde artmış olduğu müşahede edilmektedir. 1950 den sonra bu artış pek bariz olarak istatistiklerde müşahede edilmektedir. 1948 de 912 olan vaka adedi 1952 de 1561 i bulmuştur. Vaka adedinin az görülmesi laboratuvar teşhisi imkânı zıtlığı ve bir çok vakaların basit birer anjin telâkki edilerek antibiyotiklerle tedavisi cihetine gidilmesidir.

2 — Ölüm nisbetleri oldukça yüksektir. (% 7-9-15) bunun da sebebinin yukarıki paragrafta bildirilen hususlar olsa gerekir.

3 — 1952-53 kış içerisinde bir ilkokulda 4 vaka zuhur etmesi üzerine 498 öğrenci ve öğretmende portör araştırması yapılmış 27 portör tesbit edilmiştir. Portör nisbeti % 6.22 dir. Bu portörlerden 6 sı virülen difteri hamili idi. Virülen suş nisbeti ise % 22.2 dir.

4 — Difteri vakaları memleketimizde en fazla kış aylarında görülmekte yaza doğru açıkâr bir azalmaya görülmektedir. (Cevel : III)

5 — Portörlüğün zafesi için klâsik penicillin tatbikatı yapılmış (2-5 milyon üste), penicillin pülverizasyonu tatbik edilmiş ve bunlardan başka buruna 1/250 tryptafavine, 1/250 bleu de methylen atuşmanı ve ayrıca bütün vakalara tonsiller üzerine bal sürme ve bal yedirme usulleri denemiştir. Bütün vakalarda bunların hepsi müstereken yapılmış ve portörler en fazla 3 haftalık bir tedaviden sonra portörlükten kurtulmuştur. Bir vakada portörlük 50 gün devam etmiştir.

L I T E R A T Ü R

1 — Akcağ N. ve Öztunaçda D.	Kay çocuklarında difteriye karşı hassasiyet aranması üzerine bir çalışma. Türk İhtiyar ve Biyolojik dergisi Sayı : I Cilt : XIII, S 41/47 1953.
2 — Akcağ N. ve Poyun S.	Yirincek ve İnceceklerin bakteriyolojik tahlihi ve kontrolleri 1949.
3 — Benan H. Özgenç Z.	Mikrobiyoloji ve enfeksiyon bilgisi İstanbul 1945.
4 — Cusulier	La vaccination contre la diphterie 1953.
5 — Demirağ H.	Çocuk hastalıkları Cilt : II 1951.
6 — Duboe	Bacterial and mycotic infection of man 1948.
7 — Erzin N.	Difteri bacilli ve tipleri Şah. Mec. 1955 Cilt : 627.
8 — Fahre L.	Les problèmes anatomique des porteurs germes diphteriques nouveaux. Nouvelle methode thérapeutique. La Presse medicale 17 juillet 1945 No. 27.
9 — İstaballı A.	Ankara'da 1943-1944 difteri epidemisi münasebetiyle Şah. Mec. 1945. 19. 116.
10 — Lezros	Étude de traitement des porteurs de germes par aerosols de sulfapyridine. La Presse medicale 19 Juin 1945. No. 23.
11 — Marquely R. A.	Traité de médecine tome I P. 884/1054. 1950.
12 — Onul B.	İnfeksiyon hastalıkları 1953.
13 — Piquet J. et Buffet J.	Amygdaléctomie chez les porteurs de germes diphteriques 2 octobre 1943 La Presse medicale No. 37.
14 — Raimon G.	Anatoxiacs substances adjuvantes de l'immunité vaccinations associees 1952.

A SURVEY OF DIPHTHERIA CASES IN TURKEY DURING THE LAST DECADE AND RESULTS OF A STUDY ON DIPHTHERIA CARRIER IN A SCHOOL

Neomeddin AKYAY, M. D.

Refik Saydam Central Institute of Hygiene, Ankara

1 — More diphtheria cases have been observed in recent years than before, especially this rise is very clear after 1950 (See the table given in Turkish text). The number of cases was 912 in 1948. It rised to 1561 in 1952. I think that some of the cases were not diagnosed as well because there are no laboratory facilities in many places.

2 — Death rate is quite high-namely 7-15 per cent. I think one of the reason of it, is the existance of cases which are not diagnosed.

3 — Four cases of diptheria occurred in a primary school in the winter of 1952-1953. Throat and nose swabs from 498 teachers and pupils have been cultured. 27 carriers have been detected. The rate of carriers is 6.22 per cent Six of the isolated strain have been proved virulant by animal test. All the isolated strains were inter-medius type.

4 — The case rate of diptheria reaches its peak usually in winter. It decreases in summer months (See table : III).

5 — Carriers were treated injecting 2.5 million units of penicillin, atomizing penicillin solution in nasal cavity and pharynx, instilling 1/250 solution of tryptaflavin into nasal cavity, swabbing tonsils with 1/250 methylene blue solution and honey. Cultures became negative in all cases within three weeks, except one case in which it lasted for 50 days.

ORNITHODORUS LAHORENSIS SOKMASINDAN MÜTEVELLİT ENTOKSİKASİYONLAR

Dr. Sait Bilal GÖLEM

D. Cemalettin OR

Kene sokmalarından zuhura gelen zehirlenmeler hakkında maâkımız çok seyir anlatır. Ornithodoros lahorensis sokmalarını insan için öldürücü olduğuna inanır. Anlatılanlar folklor cihetinden enteresan olduğundan bir tanesini arz edeceğiz :

"Çobanın biri bir kaç Ornithodoros lahorensis kenelerini bir paçavraya sararak ağıltın bir kovuğuna sokmuş. Askere gitmiş, harpların devamınca yedi sene memleketinden uzak kalmış. Döndükten bir müddet sonra keneler akıtına gelmiş, paçavrayı açmış, kurumuş bir halde keneleri bulmuş. İstince canlanacağını düşünerek keneleri havı paçavrayı koltuğunun altına koymuş. Isıyı gören keneler canlanmışlar ve kenelerin açlığını gidermek için hemen çobanı sokmuşlar. Sokulan çoban zehirlenerek ölmüş." Bu kenelerin uzun seneler açlığa mukavemet ettikleri doğrudur. Bunlar nekadar acı kalırlarsa o derece zehirlerinin artacağına halk inanmaktadır. İlk baharda havaların soğulmasıyla ağıllarını terkeden koyunlar, zembirinin acı soğukları başlamadıkça ağıllarına dönmezler. Ağıla dönen koyunlar keneletin hücumuna uğrarlar. Bu kenelerin taarruzunun koyunlarda büyük zayıflık verdiklerini söylerler. Ölenler, en iyi koyunlar arasından olmuştur. Bu zayıflığın hakikaten kenelerdenmi, yoksa başka sebepler de araya girdiğindenmi, zuhura geldiği tetkik edilmemiştir. Bu mevzuu ne zaman ele almak istedikse, vazifemiz dolayısıyla bir çok imkânazlıklarla karşılaştık. Bu mevzu, halledilmemiş bir çok memleket mevzuları gibi, el sürülmemiş bir halde duruyor.

1937 senesinde birimiz (S. B. Golem) Tularemi üzerinde araştırmalar yaparken Ornithodoros lahorensis temini için o zamanlar Etimesğut Sağlık Merkezi Başhekimisi olan Dr. Cemalettin Or'dan yardım istemişti.

Dr. Or kendi mantıkasında sık sık kene sokmalarından mütevellit zehirlenmeler gördüğünü ve mevzu ile alakadar olduğu takdirde müşahedeler toplayacağı gibi, hastalar da gönderileceğini bildirmesi üzerine, bu mevzu üzerinde müşterek çalışmalar başladı. Bu müşahedeler, 1949 senesinde İstanbulda toplanmış olan milletler arası Kompare Patoloji kongresinde, Professeur Hasan Şükrü Oytun'un (1) Ornith. lahorensis hakkında yapmış olduğu tebliğ vesilesiyle bildirilmiştir, fakat, bir gün fırsat bulup neşir edilmiş değildir.

Ornithodoros lahorensis hakkında kıymetli meslektaşımız Prof. Oytun'un (2) kitabında bu kenenin biyolojisi hakkında kâfi bilgi bulunduğundan, yazımızın hacmini bü-

(1) Prof. H. Ş. Oytun Milletlerarası Kompare Patoloji kongresi 1949 İstanbul.

(2) Prof. H. Ş. Oytun -Keneler, parazitleri ve sıvı dışkıları 1947 Ankara.

yütmek maksadıyla; bundan bahis edilmemiştir. Kenelerle çalışacak meslektaşlara yukarıda ismi geçen bilginin kitabını tavsiye ederiz.

Yazımızda insanlarda görülen araz ile hayvanlar üzerinde yapılan tecrübeler bildirilecektir.

İnsan Vak'aları :

Vak'a 1 — Beypazarında Şaban.... 12 4/1938 gecesi büyük anguvas içinde uyanıyor. Kalbi fazla çarpıyor, gururunu kayıp etmekte olduğunu hissedince derhal hekim çağırılmasını ve dışarı açık havaya çıkarılmasını ve vücuduna soğuk su dökülmesini söylüyor ve bayılıyor. Doktok gelip kalbini takviye edici şırınga yaptıktan sonra kendine geliyor. Sersemliği 24 saat devam etmiş ve normal hale gelmiş.

Hastanın diz kapağının dış tarafında 10-12 milimetre kutrunda ortası siyah etrafı kırmızı bir hale çevrilmiş, kene sokması izi görülmüş. Yatakta yapılan araştırmada bir tane Ornith. lahorensis kenesi bulunmuş. Kenenin sokmasından zuhura gelen iz 20 gün içinde tamamiyle zail olmuş.

Vak'a 2 — Fazıl B... koyunlarını görmek üzere gittiğinde gece uyurken başının tepesinde bir sızı ve vücudunda şiddetli yanma hisleriyle uyanmış. Yüzü, göz kapakları ve dudakları şişmiş. Midesi üzerinde bir ağırlık hissetmiş ve yarım saat sonra kusma ile müteakik ishâl zuhura gelmiş. Bu hâl iki saat kadar devam etmiş. Sonra bitkin bir halde uykuya dalmış. Ertesi günü uyandığı zaman bir sersemlikten başka hiç bir şey hissetmemiş.

Hastayı, kene, başının tepesinden sokmuş. Keneyi yatağa yakın duvarda bulmuşlar.

İki sene sonra, gene aynı şahıs, Polatlıda koyun ve keçi derilerinin depo edilmiş olduğu bir banda uyurken sağ kasık nahiyesinde bir sızı ile uyanmış. Bu sızı ile beraber vücudunun her tarafına şiddetli bir yanma da zuhura gelmiş. Nefes almakta zorluk, göğüs ve midesi üzerinde kuvvetli bir tazyik hissetmiş. Yanma iç organlara da intişar etmiş. On dakika sonra kusma ve ishâl zuhura gelmiş. Bu seferde kusma ve dışkıda kan da varmış. İdrarda da kan görülmüş ve bu hematurî iki gün devam etmiş. Keneyi yatakta bulmuşlar.

Bu son zehirlenmeden de takriben iki sene sonra, üçüncü defa, kendi evinde uyurken gene aynı surette vücut yanmaları, göğüs ve midede kuvvetli yanmalar ve tazyik hisleriyle uyanmış. Kuvvetli kusma ve ishâlden iki saat sonra baygın uykuya dalmış. Ertesi günü uyandığı zaman işe gidecek kadar kendisini iyice hissetmiş. Bu defa sol önkolunun dirseğine yakın yerinden sokulmuş.

Her kene sokmasını müteakip bu şahısta vücudunda kırmızı döküntüler zuhura gelmiş ve yüzü, gözkapakları ile dudakları şişmiş. Kenenin sokmuş olduğu yerlerde ortası biraz kabarık mor renkte bir nokta ile bunu ihata eden kırmızı bir hale zuhura gelmiş. Ciltteki bu leke bronz 25 kuruş kadar imiş.

Vak'a 3 — Kazım Etmesgut'un. Erzazi köyünde uyurken kuvvetli nefes darlığı, mide ve göğsünde şiddetli bir ızdırık ve bütün vücudunda yanmalar hissiyle uyanmış. Baygınlık gösterdiğinden açık havaya çıkarılmış ve vücuduna soğuk su dökmüş. Yüzü gözü şişmiş ve kusma göstermiş. Uykuya dalmış. Ertesi gün uyandığı zaman kendisini iyi hissetmiş. Hasta sağ oyluk, omuz ve enseesinden sokulmuş.

16 gün sonra, 1. Mayıs 1939 da, gene uyurken sağ hipokonder nahiyesinden sokulmuş. Vücudunda şiddetli yanma ve kaşınma hissiyle uyanmış. Ailesi tarafından dışarı çıkarılmış. Tuzlu su ile vücudu oğulmuş ve kendisine tuzlu su içirilmiştir. Geç zuhura gelen ishâl ertesi günü de devam etmiş (gece bir defa ve ertesi gün dört defa çıkmış). Gözleri ve dudukları şişmiş. Mide ağrıları ile istabızlık üç gün devam etmiş. Sonradan tamamıyla kesilmiş olan isihâatı avdet ettiği halde yürüdüğü zamanlar mide-ndeki ağrılar, bacaklarında dermansızlık ve ayaklarındaki şişmeler bir müddet daha devam etmiş.

Keenenin soktuğu yer fazla kaşınıyormuş ve bu yer parmaklar arasında sıkıldığında zaman zaman noktasından berrak sırtı renkte bir sırtı sıranmış. Keenenin vücut üzerinde gezdiği yerde iki gün devam eden bir kızamıklık zuhura gelmiş.

Vak'a 4 — 10 yaşında Mehme: Sarag köyünde 16.5 1939 gecesi evinde uyurken vücudunda şiddetli yanma hisleriyle uyanmış. Hemen akabinde kusma ile isihâl başlamış. Göz kapakları, burnu delikleri ve dudukları şişmiş. Çocuk yataktan kaldırılıp dışarı çıkarıldığı zaman ayakta tutunamamış ve cansız bir cisim gibi yere yığılmış. İdrarı boşalmış. Dişleri kilitlendiğinden tuzlu su sürülmeden müskülât çekilmiş. Soğuk su duru ve kafein şırıngası yapılmış.

Hasta, Dr. Oğ tarafından 17.5 1939 da laboratuvarımıza getirildiğinde: duduklarının, burnu delikleri kenarlarının ve göz kapaklarının halî sırtı olduğu söyüldü. Sağ parotid nahiyesinde 5 mm. kütünde bir papül vardı, bunun etrafı 5 mm. kadar pembe bir hale ile çevrilmiş bulunuyordu. Vahze yeri kaşınıyordu. Vücut derecesi 37.3° C. idi (koltuk altından).

Hastanın lokosit formülü ile idrar muayenesi aşağıdadır :

Formül lökositler		İdrar tahlii	
Poli	% 79	Dansite	1028
Lenfo	% 18	Renk	Yeşilimsitrak sırtı
Mono	% 2	Teamül	Hamızlı
İntikali	% 1	Hal	Bulanık
Eo	% 0	Tortu	Var
% 100		Şeker	Yok
		Albümin	Yok
		Aldehid reaksiyonu	Menfi
		Mikroskop muayenesi	1-2 epitel, 6-7 lokosit

Vak'a 5 — Ahmet . . . 30 yaşında Ertine-gü köyünde 30.3.1939 gecesini uyurken sol ön kolunun dış tarafında iki noktadan sokulmuş ise de, gece hiç bir şey hissetmemiş. Sabah uyandığı zaman vahze yerinde addetli kaşını hissetmiş.

1.6.1939 da bize geldiği zamanın ön kolun bölgesinde dırseğe kadar kırmızı bir ödem vardı. Vahze yerleşinde nekrotik noktalar vardı. Bu saba sıcak, kırmızı ve fazla kasintılı idi. Hastada hararet normaldi.

Formül lökositleri : Poli % 52, lenf % 40, mono % 4, itifali % 3 ve Eo % 1 idi. İdrar mayyasında hiç bir gayri tabiiik yoktu. İdrar bülbuleri Müessesemizin Kimya Şubesinde, formül lökositler de Bakteriyoloji Şubesinde yapılmıştır.

Vak'a 6 — Dr. S. P. . . . memleketin Q eyer ülkesinde tarikatında yaparken karmış bir Ornith. lahorensis kenesi tarafından sokulmuştu. Kenenin sokmuş olduğu yerde bir reaksiyondan başka umumî bir ufak bir gayri tabiiik hissetmemişti.

Vak'a 7 — Sayın Dr. Mahmud Sabit Akalın, hıttarübe kendisini elinin üzerinden sokturmuş olduğunu ve mevzii kasıntı ve sokma yaptırılınca başka hiç bir şey hissetmemiş olduğunu kendileri söylemişlerdir.

Halk kene sokmasını bilmekte ve ilaç olarak vücut tuzlu su ile yıkamakta ve tuzlu su icarilmektedir. Yapılan anketlerde şimdiye kadar hiç bir ölüm vak'asına rastlanmamıştır.

Keneler tarafından sokulular hep uykuada sokulmuş olduklarından kene sokarken yakalanmamış, ancak yataкта veya yatağa yakın duvarda bulunmuştur. Kene sokmalarının da bircoklarının aynı arazi göstermiş olmaları, bunların Ornith. lahorensis sokmalarına bağlanmasını mümkün kılıyor. Bununla beraber, Ornith. lahorensis sokmalarının her şahısta aynı zehirlenme arazlarını göstermediğine göre, bu tezahürati toksik olmaktan ziyade allerjik tezahürata bağlamak daha doğru olur fikrimizdir.

Ornithodorus Lahorensis ile Hayvan Tecrübeleri :

Ornith. lahorensis kenelerinin hayvanlar için ve bilâhusus koyunlar için çok öldürücü oldukları iddia edilmektedir. Kısır soğuklarıyla koyunların ağıllarına dönmesini müteakip koyunların, besenin takriben 9 ayında acı kaban keneler tarafından inarzuza uğramaları articesi entoksiakasyondan büyük bir kısmını öldüğünü söyleniyor. Bazı meslektaşlar, boyun ölümlerinin kâhil kenelerin sokmalarından deri gelmediğini, ölümün yumurtalardan çıkan sayısız larv ve neşiflerin hayvan üzerinde günlerce kalmaları neticesi zehuru geldiğini iddia ediyorlar. Ne yazık ki, çok ehemmiyetli olduğu kadar tetkiki kolay olsa bu mevzuu bile el sürülmemiştir. Bu mevzu doktora tezi olarak gene veterinerlere verilebilir.

Ornithodorus lahorensis kenelerinin tabiatda zararlı olup olmadığını tetkik etmeye durumumuz müsait olmadığından bu mevzuu laboratuvarında tecrübevi olarak tetkik ettik. Bu tecrübelerden birer taneini vermekle iktifa edeceğiz, çünkü neticeler hep aynı olduğundan tekerrüründen kaçınıyoruz.

Tavşan No. 147-18. 10 1937 den itibaren bir hafta müddetle, 68 kene, kulları yolunmuş karın derisi üzerine tatbik edilmek suretiyle her gün askarı iki saat emdirildi. Emme yerlerinde deri altında kanamalardan başka umumi hiç bir gayrı tabiiik kayıt edilmedi.

Kobay No. 245 — 3. 12. 1937 den 24. 12. 1937 tarihine kadar tavşana tatbik edilen şartlar dahilinde 48 kene her gün emdirildi. Hayvanda hiç bir zehirleme arazi görülmedi.

Kobay No. 579 — 15. 2. 1938 den 26. 3. 1938 tarihine kadar yukarıki şartlarda 58 kene emdirildiği halde hiç bir arıza görülmedi.

Kobay No. 274 — 11. 2. 1939 tarihinden 25. 2. 1939 tarihine kadar her gün laboratuvarımızda üretmiş olduğumuz yüzlerce lary ve nenfler bir saat beslendi. Hayvan normal kaldı.

Gene aynı suretle üç kobayda her gün günde bir saat sırasıyle 19 gün, 15 gün ve 34 gün bir kadar lary ve nenf beslenmiş ve fakat hayvanlarda bir gayrı tabiiik görülmemiştir.

Kuzular üzerinde tecrüzeler :

Tecrübe 1 — Laboratuvarımızda doğmuş iki süt kuzuyu üzerinde aşağıdaki şartlarda 100'er kene emdirilmiştir.

Tarih	Kuzu No. 1 saat	Kuzu No. 2 saat
18.7 1938 den 20.7 1938 e kadar	1	1
22.7 1938 den 27.7 1938 e kadar	2	2
28.7 1938 den	1 1.2	2
29.7 1938 den 8.8 1938 e kadar	2	2

1 No. lu kuzu nefes darlığı gösterdiğinden 28.7 1938 de yalnız bir buçuk saat emdirilmişti. 2 No. lu kuzu ise 8.8 1938 de aynı hali gösterdi. Bu arızaları biz tok karına sırt üstü yatırılmış bir halde tecrübe edilmiş olmalarına bağladık. Kene sokmasının bir arıza yapmadığını gördük.

Tecrübe 2 — Suyu havı geniş bir kış tecrübesine oturtulmuş büyük bir demir kafes içerisine bir kuzu kondu. Bu hayvanın üzerine 18 aydan fazla bir müddet aç bırakılmış 582 kene döküldü. Tecrübe 28.5 1940 gecesi yapıldı. Kuzu büyük huzursuzluk gösteriyor, tepiniyor ve vücudunun muhtelif yerlerini kaşıyordu. Kaşınırken tesadüf ettiği kencyi yiyordu.

Gecelerin doyan keneler kuzuyu terk ediyor ve kafesin köşelerine sığınıyordu. Bu kenelerden pek azı kafesi terk etmiş ve suya düşmüştü.

Keneler doyup kuzudan ayrıldıktan sonra kuzudaki huzursuzluk azalıyor. Kafesin köşesine sığınan, kan emerek şişmiş kenelerin kuzu tarafından yendiğini hayretle gördük. Bu kene tahribatının nefis müdafaa gayesiyle entektif bir mücadele mi, yoksa kan emen kenelerin tuzlu olmasından dolayı mı zuhura geldiğini tayin etmek bize güçtür. Tabiiatta da bu hadise seyir ediyorsa, koyunların mühim miktarda kene tahrip ettiğini nazarı itibara almak icap eder.

Kuzu 582 adet ac kenenin tuaruzunu uğradığı halde, kendisinde en ufak bir entoksikasyon arazi görülmedi.

Kene tecrübeleri yapmaya müsait olmayan bir laboratuvarında *O. lahorensis* larv ve nenleriyle kuzularda tecrübeler yapmaya cesaret edemedik. Çok mukavim ve kolay üreyen bu kene kolaylıkla Enstitümüzü sarabilirdi.

Yukarıdaki tecrübelerden aldığımız neticelere göre *O. lahorensis* kenelerinin hayvan için zehirli olmadıklarına kanaat getirilmiş bulunuyoruz.

Sayın meslektaşımız Prof. Öytun bu kenelerin her kan emmesinde, ortalama 120 miligram kan emdiğini göstermiştir. Mümâileyhin hesabına göre, 600 kene bir ayda normal bir koyunun bütün kanını yarıyor. Hayvan ölümünü bu cihete bağlamıştır.

Tecrübelerimizde 582 adet kene kullandığımız göre, 10 kiloluk bir kuzunun bir gece içerisinde 70 grama yakın kan zayi ettiğini kabul ederek, sayın bilginin fikrinin boşa atılacak bir fikir olmadığı tezahür eder.

Bundan başka bahsi geçen kenelerin *Q. Hummasi* ve *Salmonella* gibi patojen mikroplar taşıdıklarına göre ağıl hayvanlarında epidemiler yaratmak suretiyle kayıp verdirmediklerini kim iddia edebilir?

Netice :

İnsanlarda yapılan müşahedelerde 7 sokma vak'asından üçüncü umumî hiç bir araz zuhura gelmemiş olduğu halde diğer dört vak'ada sokma yerinde ağrılarla beraber bütün vücudda intişar eden yanma ve kaşınma hisleri kusma ve ishâl, bayılma, iç organlarda yanma hisleri nefes darlığı, taşikardi, mide ve göğüs üzerinde basınç hisleri, yüz, göz kapakları ve dudaklarda şişme iştihazsızlık ve yorgunluk gibi araz zuhura gelmiştir.

Her kene sokmasının insanlarda aynı arazın zuhuruna sebep olmadığına göre bunu kenenin zehirine bağlamaktansa şahısların bu kenelerin zehirlerine karşı olan farthasasiyetine bağlanması daha doğru olur.

Koyun tavşan ve kobaylarla yapılan tecrübelerde bu hayvanların *Ornith. lahorensis* kenesinin sokmalarına karşı her hangi bir gayri tabii reaksiyon göstermedikleri tesbit edilmiştir.

* * *

Yazımıza son vermeden, biraz da bazı yerlerde halkımızın keneler hakkında düşünceleri hakkında bir fikir veren ve artık tarihe katılmakta olduğundan folklorik kıymeti olacağını düşündüğümüz ve nadiren tatbik sahası bulan kenecilerden bahsedeceğiz.

Bazı seneler, keneler pek fazla çoğalır: hayvancılar bu yıla "Kene senesi" derler. Kene senelerinde hayvan zayıflar arttığından keneci diye tanınan şahıslara müracaat edilerek, bu kenelerin ağıldan uzaklaştırılmaları istenir. Şarklılar, icabında, keneciyi Orta Anadolu'dan, garphlar ise, Van havalisinden getirtmek için büyük masrafları ibtiyaz ederlerdi.

Kenecilik birer ocaktır. Keneci kendi sürnatürel kudretini evladına nakil etmek için henüz bir kac aylık bebek iken, kan emerek şişmiş bir keneyi alır ve ezerek çocuğun ağızına koyar. Artık çocuk keneci olmuştur.

Keneci bir ağılın kenelerini bertaraf etmek için bir miktar şişkin kene toplayar, ağzında ezer ve su içerisine tükürür ve suyu kartıştır.

Tılsımlıyacağı ağılın içerisine girer, bir taraftan aşağıdaki cümleyi tekrarlar "Sen kene, ben kene, çık bit gâvur kene". Diğer taraftan ağızına aldığı suyu koyunların üzerine püskürtür. Ağıl çatı ve duvarına da suyu bir süpürge ile püskürtürken daima yukarıdaki cümleyi tekrarlar durur.

Yukarıdaki malûmatı Bey pazarı bir keneciden Dr. Golem almıştır.

INTOXICATION PAR LA PIQÛRE DE L'ORNITHODORUS LAHORENSIS

Dr. Saâd BİLLİ GÖLEM

Dr. Cemalettin OR

Dans le texte turc nous avons détaillé les symptômes observés sur sept personnes piquées par l'Ornithodoros lahorensis. Sur ces sept cas :

1^o **Trois** n'ont présenté aucun des signes généraux de toxication. Un de ces trois cas, piqué pendant le sommeil, ne s'est rendu compte de la piqûre que le lendemain et a présenté un fort œdème à l'endroit de la piqûre.

2^o **Quatre** ont présenté des signes de toxication qui se rapprochaient l'un de l'autre.

Piquées pendant le sommeil, ces personnes se sont réveillées avec des sensations de douleur au point de piqûre, de brûlure et de démangeaison qui se propageaient sur tout le corps. Chez quelques personnes la même sensation de brûlure a été ressentie dans les organes internes. La diarrhée et le vomissement étaient de règle. De même, l'œdème des paupières et des lèvres était constant. Trois personnes ont eu une défaillance et une a fait de l'hématurie accompagnée de vomissements et de diarrhée sanguinolents. Un cas a présenté également l'œdème des marines.

La plupart des signes apparaissent subitement. Ils disparaissent en quelques heures sauf les œdèmes de la face qui, habituellement, durent trois jours, et un cas de diarrhée qui dura 24 heures.

Presque toutes ces personnes se sentaient abattues le lendemain mais la plupart ont néanmoins pu reprendre leur travail.

Pour avoir une idée plus précise, nous résumons dans le tableau ci-après les symptômes présentés par les personnes piquées par l'*Ornithodoros lahorensis* :

Signes	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7
Réaction locale au point de piqure	+	+	—	+	+	—	—
Démangeaison au point de piqure	—	—	+	—	—	+	—
Défaillance	+	—	—	+	—	—	—
Sensation de brûlure sur le corps	—	—	—	+	—	—	—
Sensation de brûlure dans les organes internes	—	—	—	—	—	—	—
Tachycardie	+	—	+	—	—	+	—
Démangeaison de tout le corps	—	—	—	—	—	—	—
Oedème des paupières et des lèvres	—	+	+	+	—	+	—
Oedème des narines	—	—	—	—	—	—	—
Dyspné	—	+	—	—	—	—	—
Angoisse	—	—	+	—	—	—	—
Vomissements et diarrhée	—	—	+	+	—	—	—
Vomissements et diarrhée sanguinolents	—	+	—	—	—	—	—
Pesanteur sur l'estomac et la poitrine	—	—	+	—	—	—	—
Hématurie	—	+	—	—	—	—	—
Diarrhée durant 24 heures	—	+	—	—	—	—	—
Anorexie de trois jours	—	—	+	—	—	—	—
Douleur à l'estomac	—	—	+	—	—	—	—
Large oedème à l'endroit de piqure	—	—	—	—	+	—	—
Asténie	+	—	+	—	—	—	—
Trismus	—	—	—	+	—	—	—
Eruption rouge sur le corps	—	+	—	—	—	—	—
Trace rouge à l'endroit où la tique s'est promenée sur la peau	—	—	+	—	—	—	—
Evacuation involontaire de l'urine	—	—	—	+	—	—	—

+ = Présence du signe.

— = Absence du signe.

L'étude du tableau ci-dessus nous révèle bien la présence d'une intoxication à la suite des piqûres de l'*Ornithodoros lahorensis*. Mais cette intoxication n'étant pas la même pour toutes les personnes piquées, cela nous conduit à croire à une hypersensibilité de certaines personnes à la toxine de la tique plutôt qu'à une intoxication due à la piqûre elle-même de l'*Ornithodoros lahorensis*.

Les expériences faites avec des cobayes, des lapins et des aneaux, n'ont pas démontré non plus l'existence d'une intoxication due à la piqûre de l'*Ornithodoros lahorensis*.

Sur un agneau nous avons lâché 582 *Ornithodoros lahorensis* qui étaient gardés à jeun depuis plus de 18 mois. L'animal a très bien supporté la piqûre de toutes ces tiques sans réaction générale. Une fois gorgées de sang, les tiques se réfugiaient dans les coins de la cage et, à notre grande surprise, nous avons vu l'agneau les rechercher et croquer entre ses dents celles qu'il pouvait atteindre. Nous n'avons pas déterminé si cette destruction était due à l'instinct de défense de la bête ou si celle-ci recherchait, par goût, les tiques gorgées de sang.

Quoi qu'il en soit, alors que nos expériences semblent démontrer que les animaux supportent très bien la piqûre des tiques, les éleveurs se plaignent des pertes que ces tiques causent à leurs troupeaux. Il paraît que des milliers de moutons en meurent tous les ans. Ojuna (2) penche à attribuer ces pertes à l'anémie consécutive aux prélèvements de sang faits par les ectoparasites. Les éleveurs précisent que ces pertes concernent généralement des animaux de condition parfaite.

L'*Ornithodoros lahorensis* étant porteur naturel de plusieurs agents d'infection, il faut étudier si ces pertes ne proviennent pas de l'inoculation d'un germe par ces tiques.

AUREOMYCIN, TERRAMYCIN HYDROCHLORIDE VE NITROMIN HYDROCHLORIDE'İN KUDUZ VIRUS SOYLARI ÜZERİNE TESİRLERİ

Prof. Dr. Zübeyr BERKE

BİRLEŞKİLMİŞ KURULUŞLAR SAĞLIK BAKANLIĞI

Bu yazı, önceki yazımda yazdığım yazımda (1) ve (2) kuduz hastalığının ve tedavisinin etkinliği tebarüz ettirilmiş, aureomycin ve Terramycin-in vasıflarıyla bu iki antibiyotiklerin kuduz virüsü üzerine öldürücü tesiri olup olmadığı hususunda yapılmış tecrübelerin neticesi bildirilmiştir. O tecrübelerde bu iki antibiyotiklerin her ikisinde de 250 mg. miktarında bulunan toz şekli kullanılmıştır.

Bu toz şekli ile çamçakta başlıca iki miligram zerçuk geçiriyorduk. Birisi, bu tozların sudaki maddelerinin çok az ($\text{pH} = 7.5$) reaksiyonunda olduğu. Diğer de suya erimeyen maddelerin bakiyesinin kalması idi.

Her iki antibiyotiklerin sudaki maddelerinin verici zerk edilebilmesi için, bu maddelerin reaksiyonlarının N-NaOH mahlülü ile pH 7.0-7.5 seviyesine yükseltmek lazım geliyor. Reaksiyonu hızlı ederken maddelerin reaksiyonunda hiçbir gelen tahavvül, tortu, antibiyotiklerin kendilerine vasıflarını değiştirmediği hususunda bir şüphe de uyandırmaz. Kuduz virüsünün bu antibiyotiklerden müstesna olup olmadığını tecrübesi bu gibi zarırlıya imkân veriyor etmiştir.

Mesajınızda tebarüz ettirdiğimiz bu zarırlıların bazıları Elixir olan "American Cyanamid Company, New York N. Y. Müesseselerinin Lederle Laboratory Division grubu ve Chas. Pfizer and Co. Inc. New York müesseseleri. İstisnalar vasıtasıyla öbürleri bu antibiyotiklerin verici için zerçuk maddesini göndermişlerdir. Her iki müessesede burada teşekküllerini sunarım.

Biz tecrübelerimizin neticesini nezdettikten sonra (1), (2) bu konu ile ilgili pek az neşriyate tesadüf edilmiştir. Çoğunluğu ve arkadaşları (3) dinmiş kuduz virüsü zerçuk edilmiş tavşanlarda Terramycin Hydrochloride ile yaptıkları tecrübelerde, bu antibiyotiklerin kuduz virüsüne mühim bir tesiri olmadığını müşahade etmişlerdir. Bunlara mukabil Azevedo (4) Terramycin Hydrochloride'in kuduz virüsüne müessir olduğunu, tecrübe hayvanlarında yavaş yavaş öldürücü antibiyotik vasıfetine göre artıran bildirmişlerdir.

Evveldi tecrübelerimizden memnunluk verici netice alınmamasını, bir taraftan tecrübelerde kullanılmış antibiyotiklerin şekline, bir taraftan da in vitro tecrübelerde antibiyotiklerin kuduz virüsüne öldürücü olup olmadığını tavşan dimağına zerçuk etmek suretiyle kontrol yapılması zaruretine bağlamış buluyordum. Yukarıda adı geçen mües-

seselerin bu antibiyotiklerin verid içine zerk edilen şekli göndermeleri, bir az sonra da sabit kuduz virusunun Lépine soyunun tedarik edilebilmesi, tecrübelerle yeniden bağlamakla amir olmuştur.

Bu yazıdaki tecrübeler üç grup teşkil ederler. Birinci grupta Crystalline Aureomycin Hydrochloride ve Crystalline Tetramycin Hydrochloride-in verid içine zerke mahsus şeklinin sabit kuduz virusu üzerine tesiri tecrübeleri ve bunu müteakip tabii intan taklid etmek suretiyle, sabit kuduz virusu ile enfekte edilmiş tavşanlarda bu antibiyotiklerde tedavi tecrübesi vardır.

İkinci grup tecrübelerde bu antibiyotiklerin sabit kuduz virusunun Lépine virusu soyu ile bilhassa fareler üzerinde tekrarlanmıştır. Bu virus soyu, kuduz aşısı istihzarında kullanılmakta olan sabit virus ile çalışmada maruz kalmış bazı zorluklar dolayısıyla ele alınmıştır.

Lépine virusu soyu farelere devamlı olarak deri altından zerk etmek suretiyle bu hayvanlara alıştırmış bir sabit kuduz virusudur. Deri altından zerk etmek suretiyle fareler için olduğu kadar tavşanlar için de aynı derecede patojendir. Fare ve tavşanlarda tefrih devresi deri altına zerkten sonra yedi gündür; tavşanların dimağını zerk edildiği zaman bu hayvanları dört günde öldürür. Prof. Dr. Lépine bu virusunu göndermek lütfunda bulunduğu için şükranlarımı sunarım.

Üçüncü grup tecrübeler Nitromin Hydrochloride ile yapılmıştır. Nitromin ile tecrübe kıymında bu madde hakkında kısa bilgi verilmiştir. Enstitümüzde bazı tecrübeler yapmak için bu ve daha bazı maddeler Japonyadan istenmişti. Bana önceden iki ampul Nitromin vermek lütfunda bulunmuş olan sayın meslekdaşım Doçent Dr. İzzet Kandemir'e ve bol miktarda göndermek lütfunda bulunmuş olan Japon müessesesi Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.'e teşekkürlerimi sunarım.

Tecrübeler

Verid içi, zerke mahsus aureomycin hydrochloride ve sabit kuduz virusu ile tecrübe.

Teknik :

1 — 20. cc. hacminde steril beş santrifüj tübü almış, birinci tübe 1/400 nisbetinde yapılmış kuduz sabit viruslu tavşan dimağı emülsiyonundan 4.0 c.c. ve 100 mg. aureomycin ve diğer tübeler yalnız 2. c.c. virus süspansiyonu konmuştur.

2 — Birinci tübün muhteviyatı 5.0 c.c. lik pipetle çekmek ve geri vermek suretiyle iyice karıştırılmış, antibiyotik dimağı emülsiyonu içinde iyice eritilmiştir.

3 — Birinci tübdeki virus ve antibiyotik karışımından steril pipetle 2.0 c.c. almış üçüncü tübe konmuş ve karıştırılmış, bu tarzda devam ederek 1/400 nisbetinde virus süspansiyonu içinde bir misli inceltilmiş aureomycin mahhülleri elde edilmiştir. Beşinci tübden 2.0 c.c. kaynama tenceresine atılmış, her tübte 2 c.c. virus ve antibiyotik karışımı kalmıştır.

4 - Birinciden itibaren 50, 25, 12,5, 6,25, 3,125 mg. aureomycin bulunan tüpler iki saat oda hararetinde dolapta bırakılmış ve sonra her tübden ikişer tavşanına 0,2 c.c. zerk edilmiştir.

5 - Kontrol olarak iki tavşanın dimağına 1:400 nisbetindeki sabit virüslü dimağ emülsiyonundan 0,2 c.c. zerk edilmiştir.

Netice :

Birinci tübden zerk edilmiş olan iki tavşan, zerkten sonra birinci yirmi dört saat içinde ikinci tübden zerk edilmiş ki tavşan 48 saat içinde ölmüş ve üçüncü tübden zerk edilmiş iki tavşandan biri 64 üncü saatte ölü bulunmuş, diğer tavşanlar hastalanmamışlar ve ölmemişlerdir.

Tecribe neticesinden çıkarılan hüküm :

Birinci ve ikinci tübden zerk edilmiş olan dört tavşanın 24 ve 48 inci saatlerde ölmüş olmaları doğrudan doğruya dimağa zerk edilmiş olan 5 mg. ve 2,5 mg. aureomycin'in tokak tesir yapmış olmasına, dördüncü tübden zerk edilmiş olan bir tavşanın sabit kuduz virusunun husule getireceği hastalığı tetrah devresinin henüz ortasında (üç buçuk günde) ölmüş olmasını da kuduz virusundan ziyade başka bir sebebe bağlamak iktiza eder.

Diğer tavşanların hastalanmamalarını ve kuduzla ait arazlat izhar etmemelerini ve ölmemelelerini, tavşanların dimağına zerk edilmiş olan 0,2 c.c. virus + antibiyotik karmasında canlı virus kalmamış olmasına bağlamış bulunuyorum. Bu netice 2 c.c. 1:400 nisbetindeki sabit kuduz virüslü tavşan dimağı emülsiyonunda bulunan 12,5 mg. aureomycin hydrochloride (156,25 mg. %) in sabit kuduz virusunu in vitro iki saatte öldürdüğü kanaatini vermiştir.

Yukarıki tecribe her tübe önce 20 mg., 10 mg., 5 mg., 2,5 mg., 1,25 mg. aureomycin hydrochloride ve 2,0 c.c. 1:400 nisbetinde hazırlanmış sabit kuduz virüslü tavşan dimağı emülsiyonu koymak suretiyle tekrarlanmıştır.

Netice :

a) 2,0 c.c. miktarında 10 mg. (0,5:100) aureomycin bulunan karmadan zerk edilmiş olan tavşanların ölmemeleleri 0,2 c.c. karmada bulunan 1 mg. antibiyotiğin dimağa zerkinin tavşana bir zarar vermediği.

b) 2 c.c. virus + antibiyotik karmalarından ikinci ve üçüncüsünde, yani 10 mg. dan 5 mg. miktara kadar aureomycin hydrochloride (0,5:100 ve 0,25:100) bulunanlarda, bu antibiyotiğin sabit kuduz virusunu in vitro iki saatte öldürmüş olduğu, daha aşağı miktarını müessir olmadığı görülmüştür.

Dimağa zerk edilmiş 0,2 c.c. karmada bulunan 4 mg. (2:100) aureomycin'in tavşanlarda zerkli müteakip önce şiddetli hareket görülmüş, tavşanlar tiz sesler çıkarı-

rak yan tarafa yatmışlar. önce görülen sür'atli teneffüs tedricen yavaşlamış, hafiflemiş ve nihayet tavşan bir saat içinde sönmüş bir balon gibi yere yatmış ve ölmüşlerdir.

2 mg. (1/100) Aureomycin almış olan tavşanlarda toksik tezahürat daha az meydana gelmiş, tavşanlar bir günde, 1.5 mg. (0.75/100) alanlar 48 saatte ölmüşlerdir. 1 mg. (0.5/100) ve daha aşağı miktarların tavşanları öldürmediği görülmüştür.

Aureomycin hydrochloride intravenous ile tedavi tecrübesi :

Bu antibiyotigin sabit kuduz virusuna in vitro müessir olduğu görüldükten sonra, in vivo maktive edip edemediği tecrübeye alınmıştır. Bunun için on iki tavşan alınmış, her birinin dimağına, sabit kuduz viruslu tavşan dimağının 1/400 nisbetinde yapılmış bir emül-siyonunla 0.2 cc. zerk edilmiştir.

Dört tavşan kontrol olarak bırakılmış, diğerleri aureomycin'in verid icine zerk mahsus zerklinin % 5 glikozlu tuzlu suda 1/100 nisbetinde hazırlanmış aureomycin mahlülü ile tedavi tecrübesine başlanmıştır.

Virus zerkinin dördüncü günü dört tavşanın her birini sabah ve akşam 2.5 cc (günde 50 mg.), diğer dört tavşanda da her defasında 5.0 cc. (günde 100 mg.) aureomycin mahlülü zerk edilmiştir.

Netice :

Günde 2X2.5 cc. aureomycin mahlülü zerk edilmiş olan tavşanlardan üçünde virus zerkinin beşinci günü felç başlamış, hastalık tezahüratı mütemadiyen şiddetlenmiş ve her üçü altıncı gün ölmüşlerdir. Bu gurupta bir tavşan canlı kalmıştır. Bu tavşana kontrol tavşanları öldükten sonra antibiyotik mahlülü zerk edilmemiştir.

İkinci guruptaki yani günde 2X5 cc. aureomycin mahlülü zerk edilmiş tavşanlardan birinde, virus zerkinin besinci günü ağır felç tezahüratı görülmüş, 6 gün öleden sonra ölmüştür. Diğer üç tavşanda da beşinci gün felç başlamış ve altıncı gün ölmüşlerdir. Bu dört tavşandan birincisi virus zerkinin dördüncü günü iki defa ve beşinci günü bir defa 5. cc., diğer üç tavşan biraz tadilatla, yani dördüncü gün öğleden sonra 2.5 cc., altıncı gün öğleden evvel 2.5 cc. ve öğleden sonra 5.0 cc. aureomycin mahlülü zerk edilmiştir. Bu guruptaki tavşanlardan biri bir buçuk günde 15. cc. (150 mg.) ve üçü üç günde 2.5 cc. (250 mg.) aureomycin almış olmalarına rağmen ağır felç tezahüratı içinde telef olmuşlardır.

Netice :

Yalnız virus zerk edilmiş olan kontrol tavşanlarından ikisi beşinci gün vazih felçli görülmüş, altıncı gün ölmüşlerdir. Bir tavşan altıncı gün hastalanmış, yedinci gün ölmüştür. Bir tavşanda hiç bir hastalık tezahüratı görülmemiştir.

Aureomycin mahlülü zerk edilmiş sekiz tavşandan biri ve kontrol olarak yalnız virus zerk edilmiş olan dört tavşandan da biri ölmemiştir.

Bu tecrübe neticesinden çıkarılan hüküm :

Bu tecrübe neticesine göre, dimağ içine virüs zerk edildikten sonra verid içine bir grupta 150 mg., diğer grupta 250 mg. aureomycin hydrochloride zerkinin in vivo kuduz virüsünü inaktif bir hale getiremediği kanaatini vermiştir.

Yukarıki tecrübe tavşanlara dimağ içine virüs telkih edildiği gün aureomycin mahlülü zerkine başlanmak suretiyle tekrar edilmiştir. Bu tecrübeye de % 5 glikozlu fizyolojik tuzlu suda 1/100 nisbetinde yapılmış aureomycin mahlülü kullanılmıştır. Sekiz tavşanın dimağına virüs (1/400 nisbetinde hazırlanmış sabit kuduz virüsü tavşan dimağı emülsiyonundan 0.2 cc.) telkih edilmiş, dördü kontrol olarak tefrik olunan ve dördüne de aynı gün bir defa 2.0 cc., diğer günler sabah ve akşam her defasında 2.5 cc. aureomycin mahlülü verid içi yolu ile zerk edilmiştir.

Aureomycin emülüsü verilmiş olan dört tavşanda yalnız virüs telkih edilmiş olan tavşanlarla birlikte felç görülmüş, bir kontrol tavşanı müstesna, yedi tavşan kuduzla ağır felç tetahüratı ile virüs telkihünün beşinci günü gece ölmüşlerdir. Tecrübe esnasında hastalanmamış olan bir tavşanda bes ay sonra felç tetahüratı başlamış, ertesi gün ölmüştür.

Netice :

Bu tecrübe de, dimağa virüs telkhi edildiği gün aureomycin zerk suretiyle tedavi başlanmış ve altı günde her tavşana 250 mg. aureomycin hydrochloride intravenöz verilmiş olmasına rağmen vücuddaki kuduz virüsünü inaktif bir hale getirememiş olduğuna olmadığını göstermiştir.

Verid içine zerke mahsus Terramycin Hydrochloride ve sabit kuduz virüsü ile tecrübe.

Teknik :

Tecrübinde verid içine zerke mahsus 500 mg. crystalline Terramycin hydrochloride bulunan maye 5.0 cc. fizyolojik tuzlu su konmuş, siye içine sallanarak antibiyotik eritilmiş, selfaj sarı bir mahlül elde edilmiştir.

20. cc. hacminde olan steril altı sautrifüj tübünün her birine 1/200 nisbetinde hazırlanmış sabit kuduz virüsü tavşan dimağı emülsiyonu konmuştur. Birinci tübe 1/10 nisbetinde hazırlanmış olan Terramycin mahlülünden 3.0 cc. konmuş, iyice karıştırılmış, bu karmadan 3.0 cc. alarak ikinci tübe konmuş, karıştırılmış, buradan üçüncü tübe 3.0 cc. koymak suretiyle altıncı tübe kadar devam edilmiştir. Son tübeden 3.0 cc. kaynatma tübüne atılmıştır. Tüblerin her birisinde 3.0 cc. 1/200 nisbetinde virüsü dimağ emülsiyonu ve birinci tübe 150 mg., ara ile diğerlerinde bir misli azalmak suretiyle 75, 37.5; 18.85; 9.42; 4.71 mg. Terramycin bulunmak üzere altı mahletli virüs - Terramycin karması meydana gelmiştir.

Tübler iki saat karanlıkta oda hararetinde bırakıldıktan sonra her tülden iki tavşanı dimağına 0.2 cc. zerk edilmiştir.

Birinci tülden zerk edilmiş olan tavşanlar 10 gün, bundan sonra sıra ile ikinci tülden itibaren her tülden zerk edilmiş olan iki tavşan yarı miktarında Terramycin almışlardır.

Birinci ve ikinci tüblerden zerk edilmiş tavşanlar, karmaşık zerkini müteakip şiddetli devri hareketler yapmışlardır. Üçüncü tülden zerk edilmiş olan bir tavşanda şiddetli ihtiyaç görülmüştür. Bu tavşanlara tıbbi müdahale yapılmış, birinci tülden zerk edilmiş olan bir tavşan 24 saat içinde ölmüştür.

Netice :

Birinci grupta kalmış olan bir tavşan bir buçuk ay sonra ölmüş, diğer beş gruptaki tavşanlarda konikal tavşanları gibi, tecrübenin besinci günü fele başlamış, altıncı gün ölmüşlerdir.

Tecrübe neficesinden çıkarılan hüküm :

1/200 nisbetinde hazırlanmış sabit kuduz virüslü tavşan dimağı emülsiyonuna konmuş olan 5/100 ve 2.5/100 ve daha azığı miktarlardaki Terramycin hydrochloride'in oda hararetinde iki saatte kuduz virüsünü öldürmemiştir.

Tedavi tecrübesi :

Tabii tutanı taklid ederek tavşanların regio occipitalis ve regio acetalis adale kesesi içine 1/100 nisbetinde hazırlanmış kuduz sabit virüslü tavşan dimağı emülsiyonundan 2.0 cc. ve 3.0 cc. zerk edilmiştir.

Bu tavşanların hazırları 5-9 uncu günü hastalanmışlardır. Fele tezahüratı başlarken Terramycin mahlülü ile tedaviye tabi tutulmuşlardır. Terramycin mahlülü, 500 mg. Terramycin bulunan şişeye 10.0 cc. 5/100 glikozlu fizyolojik tuzlu su koynak suretiyle hazırlanmıştır.

Bu mahlülden hastalık tezahüratı başlamış tavşanların bir kısmına üç, bir kısmına da iki defa kulak veridine 2.5 cc. zerk edilmiştir. Bu tarzda Terramycin tatbikine tabi tutulmuş tavşanlar kontrol tavşanları gibi iki gün içinde ölmüşlerdir.

Netice :

Bu tecrübe de, suu'î olarak enfekte edilmiş tavşanlarda kuduzla ait hastalık arazları başladıktan sonra Terramycin hydrochloride ile hafif veya şiddetli tedavi tatbikinin, vücuddaki kuduz virüsünü inaktif bir hale getiremediğini göstermiştir.

Terramycin hydrochloride'in toksik ve kabil tahammül dozlarını tavşanlar üzerinde tecrübe :

1 — % 5 glikozlu fizyolojik steril tuzlu su içinde % 5 nisbetinde Terramycin hydrochloride mahhülü hazırlanmış ve bundan tavşanların kulak veridine azca azca zerk etmeye devam edilmiştir. Zerk edilen miktar 3.5 cc. ye vardığı zaman tavşanda büyük bir uyuşukluk başlamış olduğundan önce verididen çıkarılmış, tavşan kendi haline bırakılmıştır. Tavşan basını yukarı kaldırmış, ağzını ve bütün deliklerini açarak bol bol su içmek ister gibi hareketlerde bulunmuş ve bu hareketi dilinli hareketler takip etmiş, daha sonra cansız bir halde yere yatmıştır.

2 — Tecrübe % 2.5 Terramycin hydrochloride mahhülü ile yapılmış, için bu defa tedrici olarak tavşanın kulak veridine yalnız 2.5 cc. mahhül zerk edilmiştir. Bu tavşanda gayet tabii bir hal müşahade edilmemiş, hayvan 48 saat sonra da sabbette bulunmuştur.

3 — % 2.5 Terramycin hydrochloride mahhülünden gayet tedrici olarak tavşanın kulak veridine 5.0 cc. zerk edilmiştir; tavşanda tahammül-üçlük alameti görülmüştür.

Netice :

1 — Tavşan % 5 nisbetindeki Terramycin mahhülüne, tedrici ve tek tek beraber bir defa 3.5 cc. (150 mg.) miktar zerk tahammül edememiştir.

2 — Tavşan % 2.5 nisbetindeki Terramycin hydrochloride mahhülünden veridiline tedrici olarak bir defa 5.0 cc. (125 mg.) zerk tahammül etmiştir.

3 — Burada muayyen hacimdeki mayi içinde antibiyotik miktarının tavşanın tahammülü üzerine müessir olduğu görülmüştür.

4 — Tavşanın veridine zerk edilecek Terramycin mahhülünde % 5 glikozlu fizyolojik tuzlu suda % 2.5 den fazla miktarda antibiyotik bulunmamasını dikkate almak icap ettiği kanaati hasil olmuştur.

Not :

Fractions antibiyotik mahhülü zerk edilen kulak veridili tavşanın 240 zerk edilen sonra tesadüfen öldüğü, zerk edilmeden önceki bir halden gelirdiği müşahade edilmiştir. Her zerklenen sonra, bu veridilerle azar azarlık ekle salınımın tıya giberin ve bunun ile muayyen tedrici olarak bir defa zerk edilmiş yapıya muayyenlik, tedrici olarak veridili tavşanın tahammülü payed edilmiştir. Bu antibiyotik veridili tavşanın tabii etmesi sadece bir mahhüldür.

**Kuduz sabit virusunun deri altına zerk suretiyle fareye alıştırılmış bir
soyu (Lépine soyu) ve verid içine zerk mahsus terramycin
hydrochloride ile tecrübe**

1 — Sabit virüsü dimağ emülsiyonu :

Bu emülsiyon sabit virüslü fare dimağları ile steril cam bonruklu şişede 1/100 oranında hazırlanmıştır. Emülsiyon dakikada 2.000 devir yapmak suretiyle her dakika sentrifüje edilmiş ve üstteki mayı steril bir balona alınmıştır.

2 — Bu tecrübeye ile kullanılan antibiyotik Pfizer firmasının üretmek lütfenle buluruluğu Crystalline Terramycin Hydrochloride Intravenous etiketli ve her şişede 500 mg. saf madde bulunan Terramycindir.

3 — Virus + antibiyotik karması :

50. cc. hacminde steril erlenmeyer balonu alınmış, birinci balona 200 mg., ikinciyeye 100 mg., üçüncüye 50 mg. Terramycin hydrochloride konmuş, her balona 10.0 cc. virüslü dimağ emülsiyonu takom edilmiş ve balonlara devdi hareket vermek suretiyle antibiyotik emülsiyon içinde eritilmiştir. Antibiyotik kolay erir, bekleye bırakılmaz. Bu tarzda hazırlanmış virus + antibiyotik karması iki saat uza hararetinde karanlıkta bırakılmıştır.

4 — Telkih :

Her balon muhtevinden koyuabılmış ayrı şırıngalarda 16-18 gr. lik altıya farenin derisi altına 1.0 cc. zerk edilmiştir. Her üç guruptaki farelerin kaynağına yakın arılarına başka bir boya sürülmüş ve ayrı ayrı fare kavanozlarına konmuştur. Dördüncü gurup altı fareye yalnız virus emülsiyonundan 1.0 cc., beşinci bir fare gurubuna da yalnız antibiyotik (1.0 cc. içinde 20 mg.) zerk edilmiştir.

Bu tecrübeye birinci guruptaki fareler 20 mg., ikinci guruptakiler 10 mg., üçüncü guruptakiler 5 mg. Terramycin hydrochloride almışlardır.

Netice :

Yalnız antibiyotik zerk edilmiş olan fareler, zerk müteakibi çabuk yürümüş, koşmuş, fakin 4-5 dakika sonra tedricen eski hallerine gelmişlerdir. Bu fareler ertesi gün ölü bulunmuşlardır.

Yalnız virus zerk edilmiş olan farelerden beşi telkihün beşinci, biri altıncı gün hastalanmış ve ertesi günleri ağır felçli bulunmuşlardır.

Virus + antibiyotik karması zerk edilmiş olan üç guruptan birinci guruptakilerden beşi ertesi gün, bir fare ikinci gün sabah ölü bulunmuşlardır.

İkinci gruptaki farelerden biri birinci günde, üçü ikinci günde ölmüşler, diğer ikisi de yalnız virus almış olan fareler gibi beşinci gün hastalanmışlar ve altıncı gün ölmüşlerdir.

Çüncü gruptaki fareler; yalnız virus verilmiş olanlar gibi hastalanmışlar ve ölmüşlerdir.

Tecrübenin neticesine ait karar :

1 — Birinci gruptaki farelerle yalnız 20 mg. antibiyotik zerk edilmiş olan farelerin zerk müteakip koşmaları 20 mg. Terramycin'in deri altından verildiği zaman tahric yapmış olduğuna hüküm edilebilir.

2 — Yalnız antibiyotik zerk edilmiş olan farelerin 24 saatte ölümü 20 mg. Terramycin hydrochloride'in 16-18 gr. ağırlığındaki farelere toksik tesir yaptığı; 10 mg. Terramycin'in ise fareleri 4-6 nisbetinde öldürüldüğü; 5 mg. in toksik olmadığı görülmüştür.

3 — 100 mg. Terramycin hydrochloride'in sabit kuduz virusu (Lépine soyu) iki saatte 0,5 dereceye öldürmeğe kâfi zemediği anlaşılmıştır.

Verid içinde zerk mahsus Crystalline Aureomycin Hydrochloride'in sabit kuduz virusunun Lépine soyu üzerine tesiri hakkında tecrübe.

Bu tecrübe Prof. Dr. Lépine'in göndermek lütfunda bulunduğu hususi bir kuduz virusu soyu ile yapılmıştır. Bu virus soyu baş tarafına yazıldığı gibi Prof. Dr. Lépine tarafından devamlı olarak fareleri deri altı zerklerle bu hayvana absürdemiş bir sabit kuduz virusu soyudur. Fareye adapte olmuş bu virus, farelerin derisi altına zerk edildikten sonra, bu hayvanlar 6-7 inci gün hastalanır, tele artarak 7-8 bazan 9 uncu gün telef olurlar.

Tecrübeye kullanılan aureomycin de, Lederle fabrikasının gönderdiği "Crystalline Aureomycin hydrochloride intravenous" etiketli ve her şişede 100 mg. saf madde bulunan antibiyotiktir.

Teknik :

1 — Sabit kuduz virusu fare dimağı emülsiyonu :

Tartılmış fare dimağları steril ve lastik tıpsalı bönücüde sisede, steril fizyolojik tuzlu suda emulasyon haline getirilmiştir. 1/100 nisbetinde yapılmış olan bu emülsiyon dakikada 2.000 defa devir yapmak üzere bes dakika santrifüje edilmiş ve üstteki kısım steril bir balona alınmıştır.

2 — Virus — antibiyotik karması :

50.0 cc. hacminde steril beş erlenmeyer balonu alınmış, her birine sıra ile 150 mg., 50 mg., 25 mg. aureomycin hydrochloride konmuş, üzerlerine 1/100 nisbetinde hazırlan-

lanmış emülsiyondan 20 cc. taksim edilmiştir. Balonlar dikkatlice çalkanmış, antibiyotik iyice eritilmiştir. Balonlar yüzkük dakika oda hararetinde karanlıkta bırakılmış ve sonra her balondan 16-18 gr. ağırlığında üç fareye deri altına 1.0 cc. zerk edilmiştir.

Virus kontrolü olarak on fareye, yine deri altına 1.0 cc. yalnız virüslü dimağın 1/100 emülsiyonu, antibiyotik kontrolü olarak da 1.20 cc. fizyolojik tuzlu su içinde 30 mg. aureomycin zerk edilmiştir.

Bu tecrübede birinci gruptaki fareler 7.5 mg. diğer gruptakiler ara ile 5 mg., 2.5 mg., 1.25 mg. aureomycin almışlardır.

100 mg. lik aureomycin şekerlerin muhteviyatı tarıldığı zaman 131 mg. toz madde bulunduğu görülmüştür. Bu fazlalık sodum glycinate'a aittir. Tecrübede bu husus dikkate alınmıştır ve yukarıda bildirilen rakamlar sa'i maddeye aittir.

Netice :

Yalnız antibiyotik (25 mg. aureomycin + 1.25 cc. tuzlu su) verilmiş olanlar zerk in ertesi günü sabahı ölü bulunmuşlardır.

Yalnız virus verilmiş olan fareler yedinci gün hastalanmışlar, sekizinci ve dokuzuncu günlerde ölmek üzere iken öldürülmüş ve dimağları alınmıştır.

3 — Birinci balondaki virus-antibiyotik karmasından (1.0 cc. karmada 10 mg. aureomycin) zerk edilmiş farelerden biri 24 saat, ikisi 48 saat içinde ölmüş, bir fare zerk in dokuzuncu günü hastalanmış ve altıncı gün ölü bulunmuş, diğer fareler sıhhatte kalmışlardır.

4 — İkinci karmadan zerk edilmiş (1.0 cc. karmada 7 mg. aureomycin) farelerden biri 24 saat içinde, bir fare zerk in 9 uncu bir fare dördüncü günü ölmüş diğer zerk in 24 ve 26 ncı gün sıhhatte kalmışlardır.

5 — Üçüncü karmadan zerk edilmiş (1.0 cc. karmada 5 mg.) farelerden biri zerk in ertesi günü ölmüş diğerleri sıhhatte kalmışlardır.

6 — Dördüncü karmadan zerk edilmiş (1.0 cc. karmada 2.5 mg.) farelerden üçü zerk in sekizinci günü hastalanmış ve ertesi gün ölmüşlerdir. İki fare dokuzuncu ve üçü de onuncu gün hastalanmış, ertesi gün ölmüşlerdir; diğer iki fare canlı kalmışlar, bunlarda hastalık eseri müşahade edilmemiştir.

7 — Beşinci balondan zerk edilmiş olan fareler sekizinci günden itibaren hastalanmışlar ve ertesi 24-48 günlerde ölmüşlerdir.

Neticeden çıkarılan hüküm :

1 — Kontrol fareleri zamanında hastalanmış ve ölmüşlerdir.

2 — Yalnız antibiyotik (1,25 cc. içinde 20 mg.) zerk edilmiş farelerde, zerk müteakip şiddetli hareket görülmüş, ses çıkarmaları, aureomycin hydrochloride-in tahriş etmiş olduğuna, 24 saat içinde ölmelerini de zerk edilen miktarın toksik tesir ettiğine.

3 — Birinci karmadan (1/100 emülsiyonda 1/100 aureomycin) zerk edilmiş 1,0 cc. karmada 10 mg. aureomycin farelerin birisinin birinci, ikisinin ikinci günde ölmeleri, bir farenin üçüncü günde hastalanıp beşinci günde ölmesi, henüz bu virus öyu ile ilgili tetrah devresi içinde bu ölümlerin vakitü, bu farelerin aureomycin tesiriyle ölmüş olduklarına; diğerlerinin canlı kalmaları, zerk edilen karmada aktif virus kalmamış olduğuna.

4 — İkinci karmadan (1/100 emülsiyonda 0,75/100 aureomycin) zerk edilmiş (1 cc. içinde 7,5 mg. aureomycin) farelerden birisinin 24 saat içinde bir farenin zerk'in 9 uncu bir diğerinin 14 üncü gününde felçsiz ölmeleri başka sebebe, yedi farenin hiçbirte kalmaları, zerk edilmiş miktar karmada aktif virus bulunmadığına.

5 — Üçüncü karmadan (1/100 emülsiyonda 0,5/100 aureomycin) zerk edilmiş (1,0 cc. karmada 5 mg. aureomycin) olan farelerden, zerk müteakip 24 saat içinde ölmüş olandan gayrisinin canlı kalmış öimaları, bunlara zerk edilen 1,0 cc. karma içinde fareleri öldürmeğe kâfi miktarda canlı ve virulan sabit kuduz virusu kalmamış olduğuna ve 1/100 nisbetinde sabit kuduz viruslu dimağ emülsiyonundaki kuduz virusunu, bu emülsiyona 0,5/100 nisbetinde konmuş olan aureomycin hydrochloride-in öldürmüş olduğuna.

6 — Dördüncü karmadan (1,0 cc. içinde 2,5 mg. aureomycin bulunan) zerk edilmiş farelerin kontrollardan bir kaç gün farkla 8-10 imun vazih kuduz tezahürati ile ölmüş olmaları ve yarısının da ölmemeleri, balondaki 1/100 sabit kuduz viruslu dimağ emülsiyonunda 1/400 nisbetinde bulunan aureomycin-in bu virusu tamamen öldürmeğe kâfi gelmediğine.

7 — Beşinci karmadan (1,0 cc. içinde 1,25 mg. aureomycin bulunan) zerk edilmiş farelerin hepsinin virus kontrolü farelerle aynı zamanda hastalanıp ölmeleri ise emülsiyonda 1/800 nisbetinde bulunan antibiyotığın bu virusu öldürmediğine.

kanaat vermiştir.

Tavşan üzerinde tecrübe :

1,5 cc. içinde 10 mg. ve 5 mg. aureomycin bulunan iki karmadan fare tecrübeleri ile beraber kişiler tavşana deri altına 2,5 cc. kontrol olarak iki tavşanın derisi altına, karmaların yapıldığı dimağ emülsiyonundan 2,5 cc. zerk edilmiştir.

Kontrol tavşanları virus zerkinin altıncı günü hastalanmış, yedinci gün vazih felç meydanı gelmiş, sekizinci gün tamamen yan yatmış ve ölmek üzere olduklarından öldürülmüş, dimağları alınmıştır.

Her iki karmadan (1.0 cc. içinde 10 mg. ve 5 mg. aureomycin bulunan) zerk edilmiş olan tavşanlar hastalanmışlardır, bir sene sonra öldürülmüşlerdir. Daha sonra tekrarlanmış olan bu tecrübe aynı neticeyi vermiştir.

Netice :

Tavşanlar üzerinde yapılmış olan tecrübelerde de, kontrol tavşanları zamanında öldükleri halde karmalardan zerk edilmiş olanların bir sene canlı kalmaları, 1/100 nisbetindeki fare dimağı emülsiyonun 1.0 cc. içinde bulunan Lépine soyn sobü kuduz virusunun 10 mg. (1/100) hatta 5 mg. (0.5/100) aureomycin hydrochloride-in iki saatte oda hararetinde öldürdüğünü bu delildir.

Bu netice, aureomycin hydrochloride-in kuduz virusuna öldürücü tesir yaptığı konusunu vermiştir.

Lépine soyn sobü kuduz virusu ile enfekte edilmiş tavşanlarda aureomycin ile tedavi tecrübesi :

Bu tecrübe için 10-15 mgz. farklı ortalama 600 gr. ağırlığında genç tavşanlar alınmıştır. Altı tavşan 1/100 nisbetinde yapılmış virüslü dimağ emülsiyonundan deri altına 3.0 cc. zerk etmek suretiyle enfekte edilmiştir. Aynı emülsiyondan altı fareye 1.0 cc. deri altına zerk edilmiştir.

Aureomycin mahlülü :

15.0 cc. % 5 glükozlu fizyolojik tuzlu suda 100 mg. "Crystalline Aureomycin Hydrochloride intramus" etiketli antibiyotik eriterek hazırlanmıştır.

Tedavi tecrübesi iki grup tavşan üzerinde yapılmıştır. Birinci gruptaki tavşanlara virus telkîhinin üçüncü günü, ikinci gruptakilere fareler hastalandığı gün aureomycin mahlülü zerkine başlanmıştır.

Virus telkîli edilmiş fareler, ikinci gün hastalanmışlar, ertesi gün ağır felçli olduklarından öldürülmüş, dimağları alınmıştır.

Birinci gruptaki üç tavşana, virus zerkinin ikinci günü, henüz hastalık teşahhü-rarı müşahede edilmediği bir zamanda sabah ve akşam günde iki defa kulak veridine 3.0 cc. aureomycin mahlülü zerk edilmiştir.

Ertesi sabah, virus zerkinin yedinci günü her üç tavşandan birinde müssa üzerinde ayaklarının kayması gibi anormal hal, ikincide halif, diğerinde aşikâr felç müşahade edilmiştir. Her üç tavşanın veretine sobaşleyin 3.0 cc. zerk edilmiş ise de öğleden sonra tavşanlardan biri çok ağırlaşmış, alınamı doğru ölmüş olduğundan antibiyotik verilmemiş, diğer tavşanları 3.0 cc. zerk edilmiştir; bu tavşanlardan biri gece ölmüştür.

Üçüncü tavşanın ikinci gün üç defa, diğer günler iki defa 3.0 cc. olmak üzere sekiz gün aureomycin mahlülü zerk edilmiştir. Bu tavşan hastalık teşahhü-ratının başlamasını sekizinci ve virus telkîhinin 14 üncü günü sabahı ölü bulunmuştur.

Bu tecrübeye tavşanlar her defasında 3.0 cc. mahlül içinde 20 mg. olmak üzere birisi 60 mg. diğeri 80 mg., üçüncüsü 340 mg. aureomycin hydrochloride almış olmalarına rağmen ikisi felç tezahüratı görüldüğünden sonra 24-48 saat içinde ölmüşler, bir tavşan yedi gün sonra ölmüştür.

İkinci gurupu teşkil eden iki tavşan, virus telkisinin üçüncü günü öğleden sonra bir defa diğeri gündüze iki defa 3.0 cc. aureomycin mahlülü zerkine tabi tutulmuştur.

Bu iki tavşandan birine virus zerkinin sekizinci, diğeri onuncu günü antibiyotik mahlülünü verid içine zerk etmek mümkün olmadığından, evvelkisine öğleden evvel 3.0 cc., öğleden sonra 4.0 cc., diğeri öğleden sonra 4.0 cc. adale içine zerk edilmiştir. Birinci tavşan virus zerkinin dokuzuncu, diğeri tavşan on birinci günü ölmüşlerdir.

Bu tecrübeye, deri altına virus telkisinin üçüncü, mutad olarak hastalık tezahüratının müşahade edilmesinden üç gün evvel aureomycin mahlülü zerkine başlanmış, bir tavşan verid yolu ile 180 mg. adale içinden 21 mg., diğeri verid içine 280 mg. adale içine 27 mg. aureomycin almıştır.

Kontrol tavşanlarında yedinci gün vazih felç görülmüş, sekizinci gün akşam koymaya girmişler ve ölmüşlerdir.

Netice :

Bu defaki tecrübeye aureomycin hydrochloride-in verid içine zerk mahsus şekli kullanılmış ve tecrübe şartları bundan evvel neşredilmiş mesaiyi yaparken maruz kalınmaz (kapsül zerkine) toz ile yapılmış mahlül kullanmak suretiyle) zorluklar bakımından daha müsait olmasına rağmen, birinci guruptaki tavşanlardan ikisinde felç müşahade edilmesinden sonra 24-48 inci saatte ölmüşler, üçüncü tavşanda ölüm bir hafta gecikmiştir. İkinci guruptaki tavşanlardan ölüm birinde felç zahurundan bir, diğeri üç gün sonra vukua gelmiştir.

Bu neticelerden, in vitro tecrübelerde kuduz virusunu inaktif bir hale getirdiği görülen aureomycin hydrochloride-in, Lepine virus soyu ile tabii intan tarzında enfekte edilmiş tavşanlarda hastalığın zahuruna mani olmadığı kanaati elde edilmiştir.

Not :

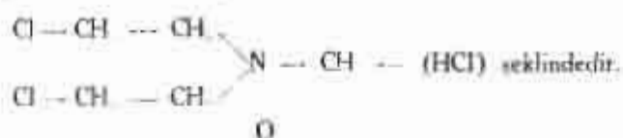
Tecrübelerle Aureomycin Hydrochloride mahlüllerinin Rutk veridine zerkinde, verid içermeye müsait getirdiği anar. Aureomycin Hydrochloride mahlülünün yapıldığı tıbbi yakın bulunmuştur.

Nitromin hydrochloride-in kuduz virusuna tesiri

Nitromin Hydrochloride-in influenza virusuna tesiri hakkında yapmış olduğum tecrübeye dair olan yazıda [7] bu maddeye aid kısa malumat vermişim. Burada da lüzumuna binaen Nitrominin vasıflarına kısaca temas etmeyi faydalı buldum.

Nitromin Hydrochloride en evvel Japonyada 1949 senesinde Tokyo Üniversite-sinde Prof. Morizo Jshidate ve Prof. Tomizo Yoshida tarafından Yoshida sarcoma-sının ilerlemesini durdurmak için yapılmış devamlı araştırmalar sırasında bulunmuştur. Japonyada tanınmış otoriteler tarafından yapılmış klinik tecrübelerde muhtelif tip neoplazik hastalıklarda Nitromin-den çok iyi terapötik neticeler alındığı, çok faydalı bulunduğ u bildirilmiştir [8].

Bir Japou preparatı olan Nitromin Hydrochloride Osaka şehrinde Yoshitomi Pharm. Ind. Lmtd de yapılmaktadır. Nitromin'in formülü Methyl - bis - (B - Chloroethyl) -amine-N-Oxyde hydrochloride dir; açık formülü de:



Nitromin suda, alkolde kolay erir, renksiz, kokusuz beyaz kristaller veya toz halinde-dir. Saf ve steril olarak kapalı ampullerde istifadeye çıkarılmaktadır.

Fabrika, bu maddenin normal nesic üzerine tesirinin pek az olduğunu, normal cild ve muhafazası dokunmadığı, mahfûllerinin doğrudan doğruya azele ve verid içine, periton boşluğuna zerk edilebildiğini, tesirinin tedrici olduğunu, vücutta terkininin bozulmayıp sabit kaldığını, müayyen dozlarda kullanıldığı takdirde toksik olmadığını bildirmektedir.

Ferment sistemi ile birlikte ancak anormal neoplastik nesicte, vechet bir tarzda birleşerek bu nesic hücrelerinin inkisamına mani olduğu kabul edilmiş bulunmaktadır.

Fareler üzerinde yapılmış olan tecrübelerde, Nitromin-in beher kilogram fare için LD 50 miktarının 75-125 mg. olduğu, insan için verid içi yolu ile zerkde beher kilo vücut ağırlığı için günlük dozun ortalama 0.5 --- 1,1 mg. olduğu ve bu sebepten kâhillere sabah ve akşam iki defa 30-50 mg. verilebileceği bildirilmiştir.

Kanserlilerin tedavisinde, bir ampuldeki 50 mg. nitromin-in 20-30 cc. fizyolojik tuzlu su yahut % 20 glikoz mahlülü ile eritilerek tedrici surette verid içine zerk edilmesi, kullanılmamış mahlüllerin atılması tavsiye edilmektedir.

Bu maddenin tatbik edilmemiş olduğu şahıslarda lökosit sayısının azaldığı, 3000 hatta 2.000 e kadar düştüğü, bu sebepten nitromin ile tedavi edilen şahıslarda lökosit kontrolü yapılmasına, lökosit sayısı düşünce ilacı kesmek lazım geldiğine, normal haddde yükselince tekrar ilaç zerkine devam edilebileceğine işaret edilmiştir.

Bazı hassas, zayıf ve yaşlı şahıslarda, bilhassa yaşlı kadınlarda nitromin zerkinden sonra hafif hararet yükselmesi, bulantı, iştihasızlık, kusma, dermansızlık hissedildiği, fakin ilacı bırakmakla bunların gâip olduğu, bu sebepten bu hassas şahıslara Nitromin-i az miktarda bağlamak, tedrici surette dozları normale yükselmek lazım geldiği, çocuklarda bu gibi tesirlerin görülmediği bildirilmiştir. Ayrıca yüksek dozların agranulo-cytosis meydana getirebildiği de ilave edilmiştir.

Tecrübelerimde esas tuttuğum hedef, duşag nasicine nüfuz edebilen ve virusa müessir bir madde ile sinir hücrelerinde bulunan kuduz virusunu inaktif bir hale getirmektedir.

Nitromin Hydrochloride-in kuduz virusuna te'sirini tecrübeye almaktigimın iki esas mesnedi vardır. Bunlardan birisi enfluenza virusuna te'sirini in vitro ve canlı ruşeyimli tavuk yumurtılığında yaptığım tecrübelerde aldığım müşbet neticedir (7); diğeri bu semoterapötik maddenin nasic hücrelerine nüfuz kabiliyeti olması, normal nasic hücrelerine zarar vermemesi, neoplastik nasic hücrelerine, bilhassa chromosome-ları zarar vermesi, bunun ardicesi tümör hücrelerinin mitotik faaliyetleri üzerine devamlı olarak te'sir etmesidir.

Marazi hücreleri-mesenchimal ve epitelial tümör hücrelerine-nüfuz edip bu hücreleri aktif hale getirmeyi amaçlayan bir semoterapötik maddeyi lindier virusu ile enjekte etmek sinir hücrelerine de nüfuz edebileceğini düşünürsek, Nitromin'in az miktarın kuduz virusuna te'sir ettiği nispetinde, daha sinir hücrelerindeki kuduz virusunu inaktif bir hale getireceğini ümid ederim ve bu ümidle tecrübeye başlıyorum.

Tecrübeler, önce Nitromin Hydrochloride-in in vitro olarak kuduz virusunu Lépine soyağı üzerine te'sirini denemek, bu te'sir görüldükden sonra, bu madde ile te'sirli tecrübeleri yapmak gibi iki safhada devam etmiştir.

Nitromin Hydrochloride-in kuduz virusunun Lépine soyağına te'sirini in vitro ve fareler üzerinde tecrübe.

Teknik :

1 — Kuduz virusu :

Sabit kuduz virusu (Lépine virus soyağı) fare dimağlarına steril şartta mesh olarak sadece suya 1/100 nisbetinde bir emülsiyon yapmak suretiyle hazırlanmıştır. Dikkatle 2000 devir yapmak üzere beş dakika santrifüze edilmiş, taze ki' kesenmiş ve sterilize edilmiş mayi suyla bir küçük balona alınmıştır.

2 — Nitromin mahfûlü :

Kazabı miktarla bulunan 50 mg. Nitromin 10 cc. steril fizyolojik tuzlu suya emülsiyon olarak hazırlanmıştır.

3 — Nitromin — virus karması :

20.0 cc. hacminde steril üç santirilüz tübü alınmış, birinci tübe 2.0 cc. kusuruy 1.0 cc. ve üçüncüye 0.5 cc. Nitromin mahfûlü, ikinci tübe 1.0 cc., üçüncü tübe 1.5 cc. tuzlu su konulmuştur. Her üç tübe sabit viruslu fare dimağının 1/100 emülsiyonunda 8.0 cc. ilâve edilmiş, meydana gelen 1/1000, 0.5/1000, 0.25/1000 nisbetindeki Nitromin ve 1/100 virus karması iyice karıştırılmış ve iki saat oda hararetinde bırakılmıştır.

4 — Toksik :

Tecrübede 16 — 18 gr. ağırlığında genç fareler kullanılmış, beş gurup halinde beş kavramaya konmuştur.

Her üç tüpteki karmadan ayrı sıngarlarla ayrı kavramalarda bulunan dokuzar fareye, deri altına 1.0 cc. zerk edilmiş, birinci guruptaki farelerin sırtına mor, ikincideki fareler mavi üçüncüdeki fareler kırmızı boya sürülmüştür. Her üç guruptaki fareler sırt ile 1 mg., 0.5 mg., 0.25 mg. nitromin almışlardır.

Virus kontrolü olarak on fareye yalnız 1 100 sabit kuduz virüsü fare dimağı (Lepine virus soyu) emülsiyonundan 1.0 cc. deri altına zerk edilmiştir.

Nitromin kontrolü olmak üzere ikiser fareye sırt ile 0.4 cc. (2 mg.) - 0.3 cc. (1.5 mg.) - 0.2 cc. (1 mg.) - 1.0 cc. (0.5 mg.) deri altına zerk edilmiştir.

Netice :

Virus kontrolü olan fareler müted zamanda hastalanmışlar 24 — 48 saat içinde elleri ağrıtmış ve komaya girmiş olmalarından sonuç olarak ölmüşlerdir.

Yalnız Nitromin mahlülü zerk edilmiş olan farelerden 1.5 mg. nitromin almış olan bir fare zerkten ikinci günü ölü bulunmuştur. Diğer fareler azuza zaman sahil kalmışlar ve 2 mg. nitrominin deri altına zerk edilince öldürücü tesir yapmadığı görülmüştür.

Nitromin — virus karması zerk edilmiş üç guruptaki farelerin hepsinin (27 fare) durumlarında normal bir hâl müşahade edilmiştir. Sihatle (yazının adestediği aylınca ayda canlılardır) kalmışlardır.

Neticeden çıkarılan hüküm :

1 — Deri altından 2 mg. Nitromin almış olan 16 — 18 gr. ağırlığındaki farelerin ölmemeleri, bu ve daha aşağı miktarın fareler için toksik olmadığı.

2 — Kontrol fareleri virus zerkinin altıncı günü hastalanıp 24-48 saatte komaya girmelerine mukabil beş üç kavramadan deri altına 1.0 cc. zerk edilmiş olan farelerin hastalanmalarına ve ölmemelerine 1 100 nisbetinde yapılmış fare dimağı emülsiyonundaki Lepine soyu sabit kuduz virüsünü bu emülsiyona 1 1000, 0.5 1000, 0.25 1000 nisbetlerinde ilave edilmiş Nitromin Hydrochloride'in de hazırlanmış olduğu emülsiyonun öldürücü olduğu kanaatinin vermiştir.

Kuduz virüsü ile enfekte edilmiş tavşanlarda Nitromin Hydrochloride ile tedavi tecrübesi

Nitromin Hydrochloride ile in vitro yapılmış olan tecrübelerin nispeten neticeleri sabit kuduz virüsü ile enfekte edilmiş tavşanlara bu madde ile tedavi tecrübesi yapmaya müessir olmuştur.

A — Ağı istihzarında kullanılan sabit virus ile tecrübe :

Tavşanları enfekte etme :

Bu tecrübeye ağı istihzarında kullanılan sabit kuduz virusu tavşan dimağının 1/100 nisbetinde yapılmış emülsiyonundan dört tavşanın dimağına 0.2 cc. zerk edilmiştir.

Tedavi tecrübesi :

Dört tavşandan ikisi kontrol olarak bırakılmış. 85 (1000 gr. ağır) ve 926 (1330 gr. ağır) numaralı iki tavşan, steril fizyolojik tuzlu suda 0.25/100 Nitromin mahlulüyle tıbbî emülsiyona tabi edilmiştir. Bu iki tavşan, dimağlarına virus telkîhinin ardından 24 saat sonunda, masa üzerinde yürütülmek istendiği zaman ayaklarını yavaş kayması gibi gayri tabii bir durumda bulunuyorlardı. Her ikisine dördüncü 24 saat sonunda beşinci ve altıncı günlerde sabah akşam günde iki defa verid içine 2.0 cc. Nitromin mahlulü zerk edilmiştir. Yedinci günü sabah hafif felçli olan bu iki tavşan her birine, verid içine sabah ve akşam iki defa 2.0 cc. Nitromin mahlulü zerk edilmiştir. Aynı gün akşama doğru durumu iyileşmiş olan 926 numaralı tavşan a zerk ölmüştür. 86 numaralı tavşanın da felci artmış sekizinci günü öğleden sonra komaya girmiş ve ölmüştür.

Kontrol tavşanları virus telkîhinin beşinci günü akşamı vazih felçli olarak yatmış, ertesi gün ağır felçli yatmış bulunmuş, öğleye doğru kumaya girmiş olduklarından virus alınak için öldürülmüşlerdir.

Netice :

Kontrol tavşanları müddet zamanında bastalamışlar, ölmek üzere iken öldürülmüşlerdir. Nitromin tedavisine tabi tutulan tavşanlar, üç gün 0.25/100 Nitromin mahlulünden günde iki defa 2.0 cc. (5 mg.) ölmek üzere üç günde zerk edilmiş olan 15 mg. Nitromin Hydrochloride hayvanların bastalanmasına mani olmamış bir tavşan kontrol tavşanlarında iki, diğeri üç gün sonra ölmüştür.

Tecrübe neticesinden çıkarılan hüküm :

Bu tecrübeye tavşanların dimağına 1/100 gibi kuvvetli bir dimağ emülsiyona ile dimağa çok kuvvetli miktarda virus verilmiştir. Bu kadar kuvvetli virusla enfekte edilmiş tavşanlar, yukarıda bildirilen miktarlarda zerk edilmiş olan Nitromin Hydrochloride, bu ağır intandan ölümü önlemeye kâfi gelmemiştir.

B — Sabit kuduz virusunun Lépine soyu ile deri altı yolundan enfekte edilmiş tavşanlarda Nitromin Hydrochloride ile tedavi tecrübesi.

Virus ve tavşanların enfekte edilmesi :

Bu tecrübeye kullanılmış olan virus, sabit kuduz virusunun Lépine soyu ile enfekte fare dimağlarının 1/100 nisbetinde hazırlanmış bir emülsiyondur, dakikada 2000

devir yapmak suretile 5 dakika santrifüje edilerek parçacıklar çöktürülmüş mat. mütecane bir mayi- virüslü fare dimağı emülsiyonu- den ibarettir. Tavşanlar bu mayiden tezio scapularis-in derisi altına 2 cc. zerk etmek suretile enfekte edilmişlerdir. Aynı emülsiyondan sekiz farenin her birinin derisi altına 1 cc. zerk edilmiştir.

Tavşanlar üç gurupa takim edilmiş, bunlardan dört tavşanlık bir gurup kontrol olarak ayrılmış, dördet tavşanlık diğer iki gurup tedaviye tabi tutulmuştur.

Birinci guruptaki dört tavşana, virus ile enfekte edildiklerinin üçüncü 24 saati sonunda 0.5/100 Nitromin Hydrochloride mahlülü zerkine başlanmıştır.

Nitromin Hydrochloride mahlülü, bir ampulde bulunan 50 mg. Nitromin Hydrochloride-ı 20 cc. steril fizyolojik tuzlu suda eriterek hazırlanmıştır.

Birinci guruptaki tavşanların kulak veridine, birinci gün- virus zerkinin üçüncü günü sonunda- sabah 1,0 cc., akşam 2,5 cc. ve ertesi gün sabah ve akşam her defasında 2,5 cc. Nitromin Hydrochloride mahlülü zerk edilmiştir.

Her iki gurupda bulunan sekiz tavşana, virus zerkinin beşinci gününden itibaren sabah ve akşam yine her defasında 2,5 cc. Nitromin Hydrochloride mahlülü zerkine devam olunmuştur.

Dört kontrol tavşanından ikisi virus zerkinin yedinci, biri sekizinci, bir diğeri dokuzuncu günlerde hastalanmışlar, sonra 24-48 saat içinde ölmüşlerdir; bir tavşan onuncu gün sıhhatte bulunmuştur. Fareler de mutad tefrih devresi sonunda hastalanmışlar. lele ve koma içinde ölmüşlerdir.

Birinci gurupdan bir tavşan virus zerkinin sekizinci, bir tavşan dokuzuncu, bir üçüncü tavşan da onuncu gün hastalanmış, her biri ertesi gün dört ayak üzerinde güçlükle oturabilecek duruma girmişlerdir; dördüncü tavşan onuncu gün sıhhatte bulunmuştur.

İkinci gurupdan bir tavşan virus zerkinin sekizinci 24 saati sonunda, iki tavşan dokuzuncu gün de hastalanmış, dördüncü tavşan onuncu gün sıhhatte görülmüştür.

Her iki gurupda hastalanmış ve sıhhatte görülen tavşanlara virus zerkinin onuncu gününe kadar günde iki defa 2,5 cc. Nitromin Hydrochloride mahlülü zerkine devam olunmuştur.

Netice :

Üç kontrol tavşanı 7,8 ve dokuzuncu günlerde hastalanmışlar, ertesi günleri komaya girmişler ve ölmüşlerdir.

Tedaviye alınmış olan tavşanlardan birinci gurupdan bir tavşan 52,5 mg., iki tavşan 58,75 mg. ve 65 mg. Nitromin Hydrochloride aldıktan sonra hastalanmıştır.

İkinci gurupdan bir tavşan 25 mg., iki tavşan 43,75 mg. Nitromin Hydrochloride aldıktan sonra hastalanmıştır.

Her iki gurupdan birer tavşan hariç, birinci gurupdan üç tavşanın her biri 71-75 mg., ikinci gurupdan da her üç tavşan 50,00 mg. Nitromin Hydrochloride almış olmalarına rağmen virus in vivo inaktive edilememiştir.

Tecrübe geticesine aid karar :

Nitromin hydrochloride in vitro çok az miktarda bile kuduz virusunu öldürdüğü nalde, tabii intanı taklid ederek deri altından verilmiş olan virusun (Lépine soyu) iktisafına, hastahğin meydana gelmesine, tavşanların ölümüne mani olamamıştır.

Bu tecrübede de 1/100 gibi kuvvetli bir emülsiyonla deri altında çok miktarda virus verilmiştir. Bu kadar fazla doz virus bu semoterapötik madde ile in vivo inaktif bir hale getirilemediği kanaatindeyim. Bu sebebden tabii intanlarda Nitromin Hydrochloride'i de tecrübe etmeyi şayanı tavsiye bulurum.

Ö z e t

Umum tecrübelerde kullanılmış olan kuduz virüslü dimağ emülsiyonları aynı tarzda hazırlanmıştır. Tartılmış olan kuduz virüslü dimağ, lastik tıpalı steril cam boncuklu şişelerde çalkayarak ezilmiş, fizyolojik tuzlu suda emülsiyon yapılmış, dakikada 2000 devir yapmak suretile beş dakika santrifüje edilmiş. üstteki mütecanis mat manzaralı mayı virus olarak kullanılmıştır.

Sabit kuduz virüsü (o3 istihzarında kullanılan) ve verid içine zerke mahsusu Terramycin Hydrochloride ile tecrübe :

1 — 1/200 nisbetinde hazırlanmış sabit kuduz virüslü tavşan dimağı emülsiyonuna 2.5/100 ve 5/100 nisbetinde konmuş olan Terramycin hydrochloride'in invitro yapılmış tecrübelerde kuduz virusunu oda hararetinde iki saatte öldürmemiştir.

2 — Regio sacralis ve regio occipitalis adaleleri içine sabit kuduz virüslü tavşan dimağının 1/100 nisbetindeki emülsiyonundan 2.0-3.00 cc. zerk etmek suretiyle enfekte edilmiş tavşanlara, kuduza ait hastalık tezahüratı bağladıktan sonra, verid içine zerke mahsusu Terramycin'in 5/100 glikozlu tuzlu su içinde yapılmış mahlülünden kulak veridine günde iki defa 2.5 cc. zerk merkezi sinir sistemindeki kuduz virusunu inaktif bir hale getirememiştir. Antibiyotik ile muamele görmüş olan tavşanlarla kontrol tavşanları aynı zamanda ölmüşlerdir.

3 — % 5 glikozlu tuzlu suda % 5 nisbetinde hazırlanmış Terramycin Hydrochloride mahlülünden tavşanlara kulak veridince tedrici olarak verildiği zaman 3.5 cc. zerk edildikten sonra toksik tezahürat başlamış, tavşanlar kısa zamanda ölmüşlerdir.

Aynı tecrübe bu antibiyotığın % 2.5 nisbetinde yapılmış mahlülleriyle yapıldığı zaman tavşanların 5.0 cc. mahlüle (125 mg. Terramycin hydroch.) dayandıkları tecrübelerde daha kuvvetli mahlüller kullanılmaması ve tedrici surette zerk edilmesi lazım geldiği görülmüştür.

Sabit kuduz virusu (Aşı istihzarında kullanılan) ve verid içine zerke mahsus Aureomycin Hydrochloride ile tecrübe :

1 — Tecrübeler dimağa zerke edilmiş 0.2 cc. emülsiyon içinde bulunan 1 mg. Terramycin Hydrochloride'in tavşana toksik tesir yapmadığını, 1.5 mg. ve daha yüksek miktarlara toksik olduğunu göstermiştir.

2 — 1/100 nisbetinde yapılmış sabit kuduz virüslü tavşan dimağı emülsiyonuna 0.5/100 ve daha yukarı nisbetlerde konmuş olan Aureomycin Hydrochloride'in kuduz virusunu oda hararetinde iki saate öldürdüğü görülmüştür.

3 — 1/400 nisbetinde hazırlanmış sabit kuduz virüslü tavşan dimağı emülsiyonundan 0.2 cc. zerke etmek suretiyle enfekte edilmiş 12 tavşanın 8'ine intanın 4'üncü günü ve kuduz arızalarının başlamasından evvel, verid içine % 5 glikozlu fizyolojik tuzlu suda 1/100 nisbetinde yapılmış Aureomycin Hydrochloride mahlülünden bir guruba günde 2X2.5 cc. diğer bir guruba 2X5.0 cc. zerke edilmiştir.

Dört kontrol tavşanından üçü telkihün besinci gün sabahı felçli görülmüş, altıncı gün ölmüşler, biri hastalanmamış uzun zaman canlı kalmıştır.

Birinci guruptaki tavşanlardan üçünde intanın beşinci günü felç başlamış, iki gününde 2X2.5 cc. antibiyotik mahlülü (100 mg. Aureomycin) zerke edilmesine rağmen altıncı günü ölmüşlerdir. Bu guruptan bir tavşan, bir kontrol tavşanı gibi hastalanmamıştır.

İkinci guruptaki tavşanlardan biri 150 mg. üçü 250 mg. antibiyotik almış olmalarına rağmen vazih felç tezahüratıyla kuduz intamından ölmüşlerdir.

4 — Aynı tecrübe, tavşanlar dimağı yoluyla enfekte edildikleri gün 1/100 antibiyotik mahlülü zerkeine tabi tutulmuşlar. Tavşanların her biri verid içine zerke etmek suretiyle altı günde 250 mg. Aureomycin almak olmalarına rağmen vücudtaki kuduz virusu inaktif bir hale gelmemiş, tavşanlar kuduz intamından ölmüşlerdir.

Sabit kuduz virusunun Lépine virus soyu ve verid içine zerke mahsus Terramycin ile tecrübe :

1 — Sabit kuduz virusunun Lépine soyu, sabit kuduz virusunu farelere deri altında devamlı zerkelele bu hayvanlara aşılamak suretiyle elde edilmiştir. Tefrih devresi altı gündür, hastalanmış fareler telkihün 7-8 inci günleri telef olurlar. Tavşanlar da aynı surette müteessir olurlar. Tavşanlara dimağı içine telkih edilirse tefrih devresi dört gündür.

2 — Terramycin Hydrochloride'in fizyolojik tuzlu sudaki mahlülü 16-18 gramlık yavru farelere deri altı yoluyla verildiği zaman, bu antibiyotigin 5 mg. miktardan yukarı kısmının farelerde tahirîs tesiri yaptığı 20 mg. in 24 saatte tamamını ve 10 mg. in ortalama 4/6 nisbetinde öldürdüğü ve 5 mg. in toksik tesir yapmadığı görülmüştür.

3 — 1/100 nisbetinde yapılmış (Lëpine virusu soyu) virüslü fare dimağı emülsiyonuna 2/100, 1/100, 0,5/100 nisbetinde konmuş Terramycin Hydrochloride'in oda hararetinde karanlıkta iki saat bıraktıktan sonra her karmada bir altıncı fareye deri altına zerk edilmiş. birinci gruptaki farelerin beşi 24 ve biri 48 saatte antibiyotığın toksik tesiri altında telef olmuşlardır.

İkinci gruptakilerden biri birinci günde, üçü ikinci günde antibiyotığın toksik tesiriyle ölmüşlerdir. Bu gruptaki iki fare ile üçüncü gruptaki farelerin hepsi kontrol fareleri gibi hastalanmışlardır ve ölmüşlerdir.

Bu tecrübeye göre 1/100 Terramycin Hydrochloride'in 1/100 nisbetindeki fare dimağı emülsiyonundaki Lëpine soyu kuduz virusunu oda hararetinde iki saatte öldürmediği görülmüştür.

Sabit kuduz virusunun Lëpine virusu soyu ve verid içine zerk mahsus Aureomycin Hydrochloride ile tecrübe :

1 — Aureomycin Hydrochloride mahhülü farelere deri altından zerk edildiği takdirde fareleri 20 mg.'in 20 saatte tamamı, 10 mg.'in 24-36 saatte ortalamı 4 ü nisbetinde, 7,5 mg.'in 1/10 nisbetinde öldürdüğü, 5 mg.'in ölümlü olmadağı görülmüştür.

2 — 1/100 nisbetinde hazırlanmış kuduz virüslü (Lëpine virusu soyu) fare dimağı emülsiyonunda 1/100, 0,75/100, 0,5/100, 0,25/100, 0,125/100 nisbetinde aureomycin mahhülü yapılmış. iki saat oda hararetinde karanlıkta bırakıldıktan sonra her gruptan onar fareye deri altına 1 cc. zerk edilmiştir.

1/100 emülsiyonunu 1/100 aureomycin mahhülü karmasından zerk edilmiş farelerden dördünün bu virus soyu ile insanın tefrih devresi içinde ölmeleri antibiyotığın toksik tesirine diğer altı farenin canlı kalmaları, farelere zerk edilmiş olan 1,0 cc. karmada canlı virus kalmamış olduğuna,

3 — 1/100 emülsiyon — 0,75/100 aureomycin mahhülü karmasından zerk edilmiş farelerin birinin 24 saatte ölmesi antibiyotığın toksik tesirine bağlanmış, bir fare dokuzuncu bir fare 14 üçü günde ölü bulunmuş, diğer yedi fare canlı kalmışlardır. Bu üçüce deri altına zerk edilmiş 1,00 karmada fareleri ölmünevi surette hastalandırıp öldürecek miktarda kuduz virusu bulunmadığına,

4 — 0,5/100 aureomycin bulunmak suretiyle yapılmış virus antibiyotik karmasından zerk edilmiş farelerden birinin 24 saatte ölmesi ve diğerlerinin sıhhatli kalmaları karmada aktif virus bulunmadığına,

5 — 0,25/100 aureomycin bulunan virus antibiyotik karmasından zerk edilmiş olanların 8/10'i, 0,125/100 aureomycin bulunan virus antibiyotik karmasından zerk edilmiş olanların hepsinin ölmüş olmaları bu nisbetlerdeki aureomycin'in kuduz virusunu öldürmeğe kafi gelmediğine, delalet eder.

Tavşanlar üzerinde tecrübe :

1 100 emülsiyona 1 100 ve 0,5 100 nisbetinde aureomycin bulunan iki karmadan deri altına ikişer tavşana 2,5 cc. zerk edilmiş. kontrolları aynı miktarda yalnız 1 100 emülsiyon telkih edilmiştir.

Kontrol tavşanları zamanında hastalanıp öldükleri halde her iki karmadan zerk edilmiş dört tavşan bir sepe canlı kalmışlar ve sene sonunda öldürülerek tecrübeye nihayet verilmiştir. Bu netice 1 100 nisbetinde hazırlanmış emülsiyonda 1 100, 0,5 100 nisbetinde erülmüş olan aureomycin'in kuduz virusunu iki saatte oda hararetinde öldürmüş olduğuna delalet eder.

Lépine soyu kuduz virusu ile deri altından enfekte edilmiş tavşanlarda verit içine zerk mahsus aureomycini ile tedavi tecrübesi :

1 — Tavşanlar Lépine soyu kuduz virusu bulunan fare dimağını emülsiyonunda 3,0 cc. zerk suretiyle enfekte edilmiştir.

2 — Bu tecrübede % 5 glikozlu tuzlu suda 1 150 nisbetinde hazırlanmış Aureomycin Hydrochlorida mahlülü kullanılmıştır.

Dört kontrol tavşanı intamın altıncı gün hastalanmışlar, yedinci gün ağır felçli olarak yatmışlar ve sonra öldürülerek dimağları alınmıştır. Dört tavşana virus zerkinin altıncı, diğer dört tavşana da üçüncü günü sabah ve akşam günde iki defa kulak veridine 3,0 cc. antibiyotik mahlülü zerk edilmiştir.

Bu tecrübede her tavşana 3,0 cc. mahlül içinde 20 mg. olmak üzere bir tavşan 60 mg., diğeri 80 mg., üçüncü 390 mg. aureomycin almış olmalarına rağmen ilk iki tavşan felc azahüsünü meydana gelmeden sonra 24-48 saat içinde, bir tavşan yetmiş gün sonra ölmüştür.

Virus telkihinin üçüncü günü antibiyotik mahlülü zerkine başlamış olan üç tavşandan birisine sekizinci diğerine onuncu gün verit içine zerk mümkün olmadığından evvelki gibi öğleden evvel 3,0, öğleden sonra 4 cc. diğerine öğleden sonra 4,0 cc. adale içine zerk edilmiştir. Bir tavşan virus zerkinin dokuzuncu diğeri on birinci gün ölmüştür.

Bu grupta bir tavşan verit içine 180 mg., adale içine 21 mg., diğeri verit içine 280 mg. adale içine 27 mg. aureomycin almış olmalarına rağmen ölmüşlerdir.

Bu tecrübe neticelerinden in vitro tecrübelerinde aureomycin'in kuduz virusunu inaktif bir hale getirdiği müşahede edildiği halde Lépine soyu sabit kuduz virusu ile deri altından zerk etmek suretiyle enfekte edilmiş tavşanlara verit içine aureomycin mahlülü zerk ile in vivo kuduz virusunu inaktif bir hale getirmek mümkün olmadığı, bu antibiyotik mahlülü zerkinin kuduz hastalığının zuhuruna ve tavşanların kuduz intamından ölmelerine mani olmadığı görülmüştür.

Nitromin Hydrochloride-in kuduz virusuna (Lépine virüs soyh) testi tecrübesi :

1 — Japonya'nın Osaka şehrinde Yoshitomi müessesesinde istihzar olunmakta bulunan bu maddenin tarifnamesinde kanser tedavisinde kullanılmakta ve normal nesic hücrelerinde dokunmadığı ve ancak anormal neoplastik nesic hücrelerine seçici bir şekilde tesir ederek onları tahrip ettiği LD₅₀'nin 75-125 mg. olduğu bildirilmektedir. Kuduz virusuna testi hakkında bir nota tesadüf edilmemiştir.

2 — Nitromin mahallülünden fare vücudlarına deri altına her bir fareye 2.0 mg.—1.0 mg. 0.5 miktarı Nitromin isabet etmek üzere zerk edilmiş, bu maddenin testi gözden geçirilmiştir. Bu farelerin bir birinde zerk müteakip gayri tabii hal müşahade edilmemiş ve umum fareler canlı kalmışlardır. Bu tecrübe ile Nitromin Hydrochloride'in 2 mg. ve zıdın aşağısının genç fareler için toksik olmadığı görülmüştür.

3 — Bu tecrübeye de kullandığımız olan virüs virüsü taze dimağın 1 : 100 nisbetinde yapımı bir emülsiyonunda, Bu mütezanis emülsiyon içinde 1 : 1000, 0.5 : 1000, 0.25 : 1000 nisbetinde Nitromin Hydrochloride bulunmak üzere üç ayrı emülsiyon hazırlanmış iki saat oda hararetinde kayanaktaki bırakılmış ve sonra her kaza için 16-18 gram ağırlığında dokuz fareye deri altına 1.0 cc. zerk edilmiştir. Her günün bir fareler 1.0 cc. karma içinde sıra ile 1 mg. 0.5 mg. 0.25 mg. Nitromin almışlardır.

Yalnız virüs zerk edilmiş dokuz fare müteakip tefrih devresi sonunda hastalanmışlar. 24-48 inci saatlerde ağır feleli olarak komaya girmişler, her üç kandan zerk edilmiş olan fareler nihatte kalmışlardır.

Bu tecrübenin neticesi, 1 : 100 nisbetindeki fare dimağı emülsiyonuna 1 : 1000, 0.5 : 1000, 0.25 : 1000 nisbetinde ilâve edilmiş olan Nitromin Hydrochloride'in emülsiyonundaki kuduz virusunu tüp içinde oda hararetinde iki saate öldürmüştüğünü göstermiştir.

Nitromin Hydrochloride ile tedavi tecrübesi :

4 — İlk tecrübe aynı istihzarında kullanılan sabit kuduz virüsü ile yapımı tavşanlar virüsü tavşan dimağının 1 : 100 nisbetinde hazırlanmış bir emülsiyonundan 0.5 cc. miktarını dimağ içine zerk etmek suretiyle enfekte edilmişler ve tefrih devresinin sonunda 0.25 : 100 nisbetinde yapılmış Nitromin mahallülünden verit içine günde 3 defa olmak üzere üç günde 15 mg. Nitromin Hydrochloride verilmiştir. Bu tarz da tedavilerde tavşanlarda hastalığın zuhuruna mani olunamamış ve tavşanlardan birisi kontrol tavşanlarından bir gün diğeri üç gün sonra ölmüştür.

Bu tecrübe neticesinin vermiş olduğu kanaat, tavşanların dimağına çok fazla miktarda zerk edilmiş olan virüsü inaktif bir hale getirecek miktarda Nitromin mahallülü zerk edilmiş olduğu, verit içine zerk edildiği bildirilen miktarın azaltılmasının zuhuruna mani olmadığı merkezindedir.

B — Bu ikinci grup tedavi tecrübesi, sabit kuduz virusunun Lépine soyunun 1/100 nisbetinde hazırlanmış fare dimaği emülsiyonundan deri altına 2.0 cc. zerk etmeğe suretle enfekte edilmiş tavşanlar üzerinde yapılmıştır. Aynı emülsiyondan 8 fareye deri altına 1 cc. zerk edilmiştir.

1 — Dört kontrol tavşanından üçü ve fareler mutad tefrili devresinde sours hastalanmışlar ve ölmüşlerdir. Dördüncü tavşan sıhhatte kalmıştır.

2 — Birinci gruptaki dört tavşan virus zerkinin üçüncü ikinci gruptaki dört tavşan da beşinci günü fizyolojik tuzlu suda 0.25/100 nisbetinde hazırlanmış Nitromin Hydrochloride mahfûlünde günde iki defa 2.5 cc. kulak verince zerk edilmiştir. Yalnız üçüncü gruptakiler birinci defa 1.0 cc. mahfûl olmuşlardır.

3 — Birinci gruptan üç tavşan, ara ile 32.7 mg., 50.75 mg. ve 65 mg., ikinci gruptan bir tavşan 25 mg., iki tavşan 43.75 mg. Nitromin Hydrochloride almayan sours hastalanmışlardır.

Her iki gruptan diğer tavşan hastalanmamıştır.

4 — Birinci gruptan tedavi edilmiş olan üç tavşan 71.25 mg., ikinci gruptan üç tavşan 50 mg. Nitromin Hydrochloride almış isede, sabit kuduz virusu (Lépine soyu) in vivo inaktive olmamıştır.

5 — Bildirilen miktarlardaki zemoierapötik maddenin iki gruptaki altı tavşan kurtaramaması, deri altından verilişi olan fazla virusun in vivo inaktive etmeğe kabiliyetinde bir zayıflama ihtimali verilebilir.

Bu sebepten ve in vivo tecrübelerde çok az miktarında kuduz virusuna müessir olduğu görülen Nitromin Hydrochloride'in tabii teşahhlerde hastalara tedavi maksadıyla kullanılmamasının tecrübe edilmesini tavsiyeye değer bulurum.

Not :

Kuduz virusu, termik tesirlerle daha fazla tahribata uğrayan zarfı olduğu için, Nitromin Hydrochloride'in Kuduz İmmüniyeti ile enfeksiyonu önlemek için kullanılmasını tavsiye etmemekteyim.

Nitromin Hydrochloride'in zarfının sours hastalanmasını önlemeye yaradığına dair hiçbir bilginim yoktur. Bu zarfın soursa uğradığı ve bu zarfın tahribatına uğradığı takdirde, bu zarfın tahribatına uğramadığı takdirde, sours hastalanmasını önlemeye yaradığına dair hiçbir bilginim yoktur. Bu zarfın soursa uğradığı takdirde, bu zarfın tahribatına uğradığı takdirde, sours hastalanmasını önlemeye yaradığına dair hiçbir bilginim yoktur.

Nitromin'in soursa uğradığı zarfın tahribatına uğradığına dair hiçbir bilginim yoktur. Bu zarfın soursa uğradığı takdirde, bu zarfın tahribatına uğradığı takdirde, sours hastalanmasını önlemeye yaradığına dair hiçbir bilginim yoktur.

Bu zarfın soursa uğradığı zarfın tahribatına uğradığına dair hiçbir bilginim yoktur.

1 — Berke, Z. ve Gillet, A. — Über Antikörperbildung gegen Virus bei sours mäuse. *Zeitschrift für Bakteriologie*, 1910, 10, S. 207.

2. Berke, Z. ve Akbulut, A., Antimiyetik Bazılar Virüsün ve Rabies Bakteriisi Üzerine Etkisi. IV. TÜRK Mikrobiyoloji Kongresinde sunulan Türk Mikrobiyoloji Derneği 53. IV No. 1, 2, 1954.
3. Anonymous Injection de Therapies (Chaque Semaine, 1954).
4. The Journal of the Institute of Microbiology, Tokyo, 1954.
5. Hoffmann, J. J., Jr., Peppers, T. Jr., Ross, R. J., Francis, D. G., Klotz, J. D., and Kurze, H.: The Action of Terramycin on the Growth of Strains of Influenza, Herpes Simplex, and Rabies Viruses in Chick Embryos and Mice. *Ann. New York Acad. Sci.* 52:107-111 (Nov. 1954).
6. Aronoff, M. P. and Malinin, J. J., de. *Uzayn de Antibiotiques. Notes a Virus du Rabbis. Rev. Pathologie de Biol.* 32:409-472 (Nov.) 1953.
7. Berke, Z.: Üzerine Antimiyetiklerin Şemateyistik Maddeyinin ve Influenza Virüsüne ve Nitrominim Hidrokloridinin Virüsün Etkisi Üzerine Etkileri Üzerine Etkileri Rabies Bakteriisi Üzerine Etkileri. Türk Ülkemiz, Türkiye Mikrobiyoloji Derneği, Cilt. III, Sayı 2, 1953.
8. Nitromin, Hidroklorid. Yashirova, Mikrobiyoloji, Növrologiya. A New Chemotherapeutic in Neoplastic Diseases.

EXPERIMENTS ON THE EFFECT OF TERRAMYCIN, AUREOMYCIN, AND NITROMIN-HYDROCHLORIDE ON STRAINS OF FIXED RABIES VIRUS

Prof. Dr. Zühdü BERKE

Institute of Virology

H. B. YERLİKAYA YOLU, İZMİRİNİN HİÇLİĞİNE, ANKARA.

In all the following experiments with antibiotics and Nitromin, the emulsions of rabbit brain, containing fixed rabies virus, was prepared in the same way. The weighed brain, containing fixed virus, was put in a bottle with rubber stopper which is filled with glass pearls and shaken vigorously. Then it was emulsified with physiological saline and centrifugated during 5 minutes 2000 times per minute. The final homogenous liquid is used as virus.

Experiment with fixed virus (regularly rabbit brain used for vaccin preparation) and Terramycin Hydrochloride intravenously

1 — 2.5:100 and 5:100 Terramycin hydrochloride which was added to a rabbit brain emulsion 1:2000 containing virus did not kill the rabies virus *in vitro* within two hours.

2 — 2 cc. — 3 cc. from 1:100 emulsion of the rabbit brain containing rabies virus was injected into the muscles of the regio occipitalis or auricularis of rabbits. When the disease began 2.5 cc. from Terramycin solution prepared in saline water with 5% glucose two times daily was injected into the ear vein without being able to inactivate the virus in the Central Nervous System. The rabbits which received antibiotics and those kept for control died at the same time.

3 — 5 per cent Terramycin Hydrochloride prepared in saline water with 5 per cent of glucose was injected into the ear vein of rabbits gradually. After having given 3.5 cc. of this solution toxic manifestations have been seen and the rabbits had died.

The same experiment was repeated with a 2.5 % solution of the antibiotic (125 mg. Terramycin Hydrochloride) and the rabbits could not support more than 5 cc. This shows that stronger solutions can not be used and that generally the solution has to be injected only little by little.

Experiment with fixed rabies virus (used for vaccin preparation) and Aureomycin Hydrochloride intravenous

1 — The experiments have shown that 1 mg. of Aureomycin Hydrochloride, the quantity which contained 0.2 cc. of the emulsion injected into the brain, was not toxic for the rabbit, but 1.5 mg. and more had a toxic influence.

2 — When 0.5/100 and more Aureomycin Hydrochloride was added to a 1/100 rabbit brain emulsion with fixed rabies virus it was seen that within two hours at room temperature the virus was killed.

3 — 12 rabbits were infected with rabies by injection of 0.2 cc. of a rabbit brain emulsion 1/400 with fixed rabies virus. At the fourth day after the infection and before the rabies symptoms have been seen a solution of 1/100 Aureomycin Hydrochloride in physiological saline water with 5 % glucose was injected to 8 of these rabbits, 2.5 cc. two times a day to one group, 5 cc. two times daily to the other group, all intravenously.

Three of the four control rabbits were paralysed the morning of the fifth day and died the sixth day. The fourth control rabbit did not get the disease and lived on for a long time.

Three rabbits of the first group which received two times daily 2.5 c.c. of the antibiotic solution (100 mg. Aureomycin Hydrochloride daily) were paralysed the fifth day and died the sixth day. The fourth rabbit of this group as well as the one of the control group did not fall ill.

Out of the second group one rabbit had received 150 mg. and the other three 250 mg. of antibiotic, but all the four showed clear rabies symptoms and died.

4 — The same experiment as under "3" was repeated, only the rabbits were injected intravenously with a 1/100 solution of the antibiotic on the same day after they had been infected with the virus. Although the rabbits received 250 mg. of Aureomycin Hydrochloride during six days intravenously, the rabies virus could not be inactivated and the rabbits died from rabies.

Experiments with the Lépine virus family of the rabies virus and Terramycin used for intravenous purposes

1 — The Lépine strain of the fixed rabies virus could be obtained by injecting subcutaneously the fixed rabies virus to mice, and by adaptation of the virus to the mice.

The incubation period lasts 6 days. The sick mice die 7-8 days after the inoculation. Rabbits are as sensitive as mice. When the virus is injected into the brain of the rabbits the incubation period is only four days.

2 — A solution of Terramycin Hydrochloride in physiological saline water was injected subcutaneously to young mice of 16-18 wt. It was seen that 5 mg. of the antibiotic had no toxic influence. More than 5 mg. irritated the mice, 10 mg. killed 4 from six of them and 20 mg. killed them all within 24 hours.

3 — From 1/100 mouse Brain emulsion containing rabies virus (Lépine strain) and 2/100, 1/100 and 0.5/100 Terramycin Hydrochloride mixtures were made and kept two hours at room temperature in darkness. Each mixture was injected subcutaneously to a group of six mice each. Five mice out of the first group died after 24 hours, the sixth after 48 hours because of the toxic influence of the antibiotic.

From the six mice of the second group one died on the first day and three on the second day from the toxic effect of the antibiotic. The two remaining mice of this group as well as all mice of the third group and also those kept for control got ill and died from rabies.

According to this experiment 1/100 Terramycin Hydrochloride does not kill the Lépine virus in 1/100 mouse brain emulsion at room temperature within two hours.

Experiment with the Lépine virus strain of the rabies virus and Aureomycin Hydrochloride solution for intravenous purposes

1 — When Aureomycin Hydrochloride solution is injected subcutaneously to mice, 20 mg. of the antibiotic killed them all within 24 hours: 10 mg. killed four from six between 24-60 hours after the injection. 7.5 mg. of the solution killed one from ten mice and only 5 mg. was not toxic.

2 — From 1/100 mouse brain emulsion with virus (Lépine strain) and addition of Aureomycin Hydrochloride solutions in proportions of 1/100, 0.75/100, 0.50/100, 0.25/100 and 0.125/100 mixtures were made and kept two hours at room temperature in darkness. 1 c.c. from each mixture was injected subcutaneously to groups of 10 mice each.

Four mice of the group injected with 1/100 emulsion and 1/100 Aureomycin Hydrochloride mixture died during the incubation period; that indicates that they died from the toxic influence of the antibiotic. The fact that the six other mice of the group stayed alive shows that the injected 1 c.c. of the mixture did not contain any more living virus.

3 — Out of the second group (1/100 emulsion and 0.75/100 Aureomycin Hydrochloride solution) one mouse died 24 hours after the infection what means that it occurred because of the toxicity of the antibiotic. Another mouse died on the ninth and

a third on the fourteenth day. As the remaining seven mice stayed alive the experiment shows that there was not enough living virus in 1 c.c. of the mixture to make ill the mice.

4 — Out of the third group (1/100 emulsion and 0.50/100 Aureomycin Hydrochloride solution) one mouse died after 24 hours and the others all were alive. This indicates again that the mixture did not contain active virus.

5 — From the fourth group (0.25/100 Aureomycin Hydrochloride) eight from ten died and from the last group (0.125/100 Aureomycin Hydr.) all the mice died, that means that these small quantities of Aureomycin Hydrochloride have not been able to kill the rabies virus.

Experiments on rabbits :

From each two mixtures containing 1/100 emulsion + 1/100 Aureomycin Hydr. and 1/100 emulsion and 0.5/100 Aureom. Hydr. two rabbits were injected subcutaneously with 2.5 c.c. and for control two rabbits received injections of 2.5 c.c. of plain 1/100 emulsion. Those kept for control became ill while the other four rabbits injected with the mixtures stayed alive for a whole year, than they were killed to give an end to the experiment. This result indicates that 1/100 and 0.5/100 Aureomycin Hydrochloride in 1/100 of emulsion killed the rabies virus within two hours at room temperature.

Experiments of treatment with Aureomycin Hydrochloride for intravenous use on rabbits injected subcutaneously with the Lépine strain of the rabies virus

The rabbits were infected by injection with 3 c.c. of 1/100 mouse brain emulsion which contained the Lépine virus.

2 — The Aureomycin Hydrochloride solution used for this experiment was made in proportion of 1/150 in saline water with 5% glucose.

Four rabbits kept for control fell ill the sixth day of the infection, the seventh day they were completely paralyzed. Then they were killed and their brains were taken out. Four rabbits were injected each with 3 c.c. of the antibiotic solution two times daily (morning and evening) into their ear vein the third day after the infection, another four rabbits were injected the sixth day.

As every 3 c.c. of this solution is containing 20 mg. Aureomycin and although at this experiment one rabbit received 60 mg. another 80 mg. and the third 390 mg. of Aureomycin, the first two rabbits were paralyzed and died within 24-48 hours, the third one after seven days.

From those which received antibiotic the third day after the infection with virus, one could not be injected intravenously after the eighth day and the other one after

the tenth day. Thus one of them was injected intramuscularly in the morning with 3 c.c. and in the afternoon with 4 c.c. of the solution, the other one received only 4 c.c. in the afternoon. One of the rabbits died the ninth day the other one the eleventh day after the infection with virus.

Although one rabbit in this group had received intravenously 180 mg. of Aureomycin and intramuscularly 21 mg. and the other one intravenously 280 mg., intramuscularly 27 mg. of Aureomycin both of them died.

From the results of these experiments it was seen that although Aureomycin could inactivate the rabies virus *in vitro*, it could not make it inactive *in vivo* when injected intravenously to rabbits which were infected subcutaneously with fixed rabies virus (Lépine strain). Thus this antibiotic could not avoid the appearance of the disease and the death of the rabbits.

Experiment on the influence of Nitromin Hydrochloride on the rabies virus (Lépine strain)

1 — This substance is prepared in the Yoshitomi Pharm. Ind. Ltd. in the city of Osaka - Japan. In its description it is used for the treatment of cancer, and it is said that it does not have any effect on normal cells, but destroys the cells of abnormal neoplastic tissues. Its LD 50 for Kg. mice is between 75-125 mg. Nothing is mentioned about its effect on the rabies virus.

2 — To see its effect Nitromin Hydrochloride solution was injected to groups of mice. Thus 2 mg., 1 mg. and 0.5 mg. was inoculated subcutaneously. After the injections nothing abnormal could be seen and all the mice stayed alive. It means that a dose of 2 mg. or less of Nitromin Hydrochloride has no toxic effect on young mice.

3 — The virus used for this experiment was an emulsion of 1/100 of mouse brain with virus. To this homogenous emulsion Nitromin Hydrochloride in proportions of 1/1000, 0.5/1000 and 0.25/1000 was added. These three mixtures were kept two hours at room temperature in darkness. From each mixture nine mice (16-18 gr. weight) were injected subcutaneously and each one received 1 c.c.. Thus the mice of the three groups had got 1 mg., 0.5 mg. and 0.25 mg. of Nitromin Hydrochloride. The mice which had received only virus emulsion got ill after the incubation period and were completely paralyzed within 24-48 hours, while the mice of the other groups stayed in health.

The result of this experiment shows that Nitromin Hydrochloride added to 1/100 virus containing mouse brain emulsion in proportions of 1/1000, 0.5/1000 and 0.25/1000 killed the rabies virus *in vitro* during two hours at room temperature.

Experiments of treatment with Nitromin Hydrochloride on rabies :

A — The first experiment was made with fixed rabies virus used for the preparation of vaccin. The rabbits first were infected by injecting 0.2 c.c. 1/100 rabbit brain emulsion containing virus into their brain. At the end of the incubation period they were injected intravenously with 0.25/100 of Nitromin Hydrochloride solution, thus they received 5 mg. daily, that is 15 mg. in three days. In spite of this treatment the outbreak of the disease could not be avoided, one rabbit died only one day, and the other three ones three days after the death of the control-rabbits.

As result of this experiment it is supposed that the solution of Nitromin Hydrochloride injected intravenously was not sufficient to inactivate the virus injected into the brain of the rabbits, whose quantity probably was too much. Thus the outbreak of the rabies symptoms could not be avoided.

B — The second experiment of treatment with Nitromin Hydrochloride is made on twelve rabbits infected with fixed rabies virus of the Lépine strain. The rabbits were infected by injecting subcutaneously 2 c.c. 1/100 mouse brain emulsion containing virus; eight mice also were injected 1 c.c. from this emulsion in the same way.

The rabbits were separated into three groups of which one of four rabbits were kept as control.

Four rabbits of the first group were injected 72 hours after the infection with Nitromin Hydrochloride solution 0.25/100 intravenously 1 c. c. in the morning, and 2.5 c.c. in the evening and the following day. (the fourth day of the experiment) two times 2.5 c.c.

From the fifth day on this group together with the four rabbits of the second group received intravenously two times daily 2.5 c.c. of the Nitromin solution.

Out of the control rabbits two fell ill on the second day, the third on the eighth day and they died within two days. The fourth of the control rabbits was yet in health on the tenth day. All the mice which had been also infected with the virus fell ill after the usually incubation period and died from rabies.

From the first group of the treated rabbits one fell ill on the eighth day, the next on the ninth day and a third on the tenth day and they all had difficulties to sit on their four feet. The fourth rabbit was yet allright on the tenth day.

Out of the second group the first of these treated rabbits became ill on the eighth day and two more on the ninth day. All these eight rabbits of the two groups continuously received Nitromin Hydrochloride injections of 2.5 c.c. two times daily until the tenth day.

Result :

Three of the four control rabbits died from rabies in the usual time.

The three rabbits out of the first group had fallen ill after having received 52.5 mg., 58.75 mg. and 65 mg. of Nitromin.

From the second group one rabbit had received 25 mg. and the other two 43.75 mg. each before falling ill.

Thus treated, each rabbit of the first group received 71.25 mg., and those of the second group 50 mg. altogether of Nitromin Hydrochloride, but the drug had not been able to inactivate the virus *in vivo*.

Conclusion :

Although it was seen that Nitromin Hydrochloride in small quantities is able to destroy fixed rabies virus *in vitro*, it could not prevent neither the outbreak of the rabies in artificially infected rabbits nor their death.

Also for the last experiment (B) the quantity of the injected virus may have been too high so that the chemotherapeutic substance could not inactivate it *in vivo*. Therefore it would be advisable to try in cases of natural rabies infection a treatment with Nitromin Hydrochloride.

Notice :

At the end of this publication I would like to say a few words about the effect of Nitromin Hydrochloride on cells of cancer as well as on the Influenza and Rabies virus.

As it is evident from several publications Nitromin Hydrochloride is giving satisfactory results in the treatment of cancer. It does not do any harm to normal cells of tissue but destroys the abnormal neoplastic tissue cells. From my experiments it results that even a small quantity of this substance can inactivate the Influenza and Rabies virus.

Considering that Nitromin Hydrochloride influences both cancer and the virus of Influenza and Rabies, and that the substance is able to heal the cancer completely or partially one has to ask oneself if Nitromin either destroys the neoplastic tissue cells or inactivates the factor which causes the degeneration of the cells. If the second of these two possibilities could be proved it would be possible to suppose a virus as morbidic agent of the cancer.

Laboratory researches in this direction perhaps will be able to clear up this question.

The Lépine strain of fixed rabies virus, which has been used in this study had kindly been sent to me by Prof. Dr. Lépine, Director of the Virus Department of the Pasteur Institute, Paris to whom I am very much obliged.

I am provided generously with Terramycin-, Aureomycin-, and Nitromin Hydrochloride by Pfizer and Co. Inc. New York and Lederle Laboratories Division, American Cynamid Co. New York and Takeda Pharm. Ind. Ltd. Osaka, Japan, and I want to thank very much for their kind cooperation.

TÜRKİYE'DE KENELERDEN İLK DEFA İZOLE EDİLEN BİR BORELIA SUŞU HAKKINDA

ÖZSAN K. AKYAY N.

Replik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü

Türkiye'de hummayı racia ilk defa S. Numan tarafından 1901 senesinde görülmüştür. 1912 Balkan savaşında epidemiler yapmış (Reşat Rıza A. Noyan) ve Birinci Dünya savaşı il İstiklâl savaşında da yer yer epidemiler olmuştur.

Sağlık Vekâletinden alınan kayıtlara göre harp sonrası devrelerde memleketimizde dağınık olarak küçük mihraklar halinde kendini göstermiş. Doğu ve Güney-Doğu bölgelerde oldukça sık olarak görülmüştür.

Hastalığın memleketimizde zaman zaman endemiler yapması, hastalığın çıkış ay-tarımının biterit az olduğu aylara raslanması ve civar memleketlerde kene hummayı racia-sının tesbit olunması (Iran) memleketimizde de bu yönde çalışmalarını davet etmiş (Payzın ve Akyay) fakat tetkik edilen ornithodoros lahorensis kenelerinde borelia'ya rastlanamamıştır.

Aynı konunun incelenmesi için 1949 da ufuk bir hummayı racia epidemisi çıkan Akçakaleye gidilerek hastalık çıkan köylerden, yabancı kemircilerin yuvalarından kene araştırmaları yapılmış ve bir kısım teryelerden ornithodoros erraticus'ların küçük neveleri elde edilmiştir.

Bu kenelerden bir borelia izole etmek amacıyla, yeni doğan tavşanlar üzerinde emzirmeler yapılmış ve Akçakale'nin Telhalip köyünden elde edilen kenelerin emzirildiği hayvanlarda borelia izole edilmiştir.

İzole edilen boreli cinasının tayini için halen çalışmalara devam etmekteyiz. Alınan neticeler tafsilâtıyla yayınlanacaktır.

L İ T E R A T Ü R

- 1 -- Baltazari, Bahmanyar, Mofidi -- Fièvre récurrente transmise par ornithodoros et par poux. Annales de l'Institut Pasteur 1947 tome 75 page 1066.
- 2 -- Baltazari, Bahmanyar, Mofidi -- Sur les infections à spirochetes transmises par Ornithodoros en Iran. Bull. de la société de pathologie exotique. 1948; P. 141,146.
- 3 -- Baltazari, Seydian, Mofidi et Bahmanyar -- Données expérimentales sur la fièvre récurrente épidémique humaine. Bull. Ac. Nat. de médecine 1949.
- 4 -- Baltazari, Mofidi, Bahmanyar -- Essai de recensement de certains spirochetes récurrents. Bull. Soc. de. path. ex. 1948 Infeksiyon hastalıkları 1953.
- 5 -- Behic Önal -- Infeksiyon hastalıkları 1953.
- 6 -- Abdülkadir Noyan -- İran hastalıkları 1940.

L'ISOLEMENT D'UN BORELIA DE CHEZ L'ORNITHODORES EN TURQUIE

ÖZSAN K. et AKYAY N.

De L'Institut Central d'Hygiène - Refik Saydam

S. Numan montra, le premier, en 1901, l'existence de la fièvre recurrent en Turquie. La maladie a fait des fleaux epidemiques surtout pendant la guerre Balkanique (1912) et la Première guerre Mondiale.

L'existence des cas de *f. r.* endémique en Turquie et les pays voisins et l'isolement des souches de *f. r.* à tiques en Iran, nous a ammené à rechercher. (dans la région Aşkale où en 1949 avait eu lieu une petite epidemie), dans des terriers des rongeurs sauvages des tique d'ou nous en avons recoltés l'ornithodores erraticus.

D'un lot d'ornithodores de terrier (ou erraticus) nous avons pu isolé par piqure aux lapins nouveau-nés, un borrelia et nous avons pu conserver la souche par un passage en serie sur des lapins nouveau-nés.

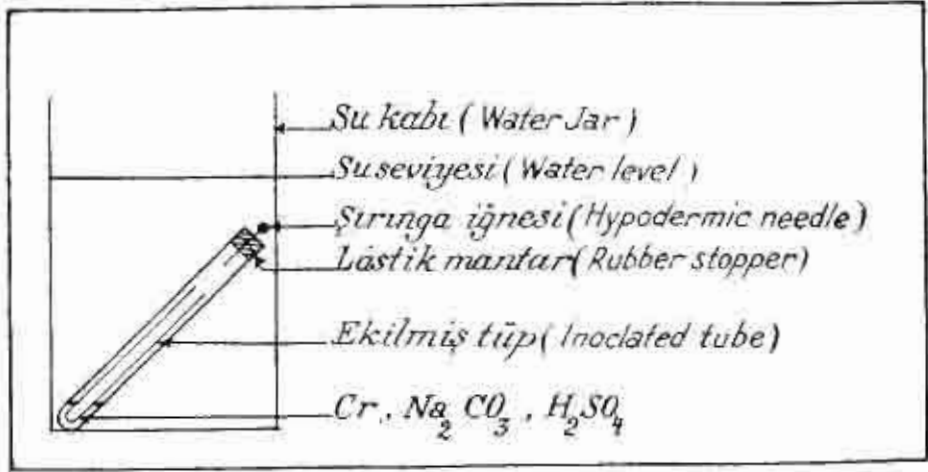
L'expérience est en suivre par l'identification. Les resultats seront publiés prochainement.

ANAEROP ORGANİZMLERİ ÜRETMEK İÇİN KROM - KARBONAT KAVANUZUNUN TADİL EDİLMİŞ ŞEKLİ

Dr. Nusret H. PİŞEK

Befik Saydam Merkez Hifazası'na Enstitüsü

Anaerop organizmleri üretmek için kimyasal, fiziksel ve biyolojik bir çok usuller tavsiye edilmiştir. Bunlardan bir çokları her yerde kolaylıkla bulunması mümkün olmayan cihazlara lüzum hissettirdiğinden pratik değildir. Bir kısmı da ortamda kâfi CO_2 tazyiki bırakmadığından organizmin üremesine elverişli değildir. Kanaatımızca Rosenthal'in tavsiye ettiği ve Mueller ve Miller (1) tarafından tadil edilen krom karbonat kavanozu usulü en ideal tarzdır. Bu usul evvelce memleketimiz bakteriyologlarına tanıtılmıştı (2). Bu yazıda rutin olarak anaerop organizmlerle çalışmayan ve evvelce tarif edildiği şekilde kavanoz yaptırmak imkânına malik olmayan laboratuvarlar için basit bir kap tavsiye edilecektir.



Kap olarak 22×200 mm. ebadında tüp kullanılmakta ve tüp şeklinde görüldüğü gibi bir şırınga iğnesi geçirilmiş lâstik mantarla kapatılmaktadır. Kap olarak kullanılan tüpe 0.1 gr. Krom tozu ve 0.04 gr. Sodyum karbonat ve bundan sonra ekilmiş tüp konmaktadır (Şekle bakınız). 1.5 cc. hacmen yüzde 15 sulfirik asid mahlulü bir pipetle tüpün kenarından aktıldıktan sonra kabın ağzı derhal iğneli mantrala kapatılmaktadır. Bu şekilde hazırlanan tüpler şekilde görüldüğü üzere su banyosuna daldırılmış vaziyette

inkube edilmektedir. Elde inkubasyon derecesi ayarlanabilecek su banyosu yoksa su kabi, derecesi gereken inkubasyon derecesine çıkarıldıktan sonra, etüde inkube edilebilir. Tüpün su dibinde kalabilmesi için üzerine bir ağırlık koymak lazımdır.

Nümune beher santimetre küpünde takriben 1000 germ ihtiva edecek seviyeye sulandırıldıktan sonra bu suspansiyondan öze ile yatık kanlı jeloza eküp tek koloni elde etmek mümkündür. Bu usulde suda münhal oksijenin kap içine intişarı ihmal edilebilecek kadar azdır. Çok basit ve her yerde tatbiki kolay olan bu usulün avantajlarından birisi de anaerop şartları bozmadan tüplerdeki üremeyi takip edebilmektedir.

A SIMPLE METHOD TO CULTIVATE ANAEROBIC ORGANISMS

Dr. Nusret H. FİŞEK

Refiik Süvdam Central Institute of Hygiene Ankara

Different chemical, physical, and biological methods have been suggested to cultivate anaerobic organisms. Some of them requires complicated and expensive apparatus or CO₂ tension is too low for the growth of organism; therefore, they are not practical for the work of laboratories where anaerobic work is not routine or suitable for this type of work at all. The writer thinks that the best method is the one suggested by Rosenthal and modified by Mueller and Miller (1). This method was made known to the bacteriologists in this country previously (2). The method which is suggested in this paper is essentially the same as Mueller and Millers method only the container is different.

The container is 22×200 mm. test tube and it is stoppered with a rubber stopper having a hypodermic needle. First, 0.1 gm. Chromium powder and 0.04 gm. Sodium carbonate and later inoculated test tube is put in the container (See the figure). 1.5 ml. of 15 percent (v/v) sulfuric acid is pipetted into container and it is stoppered with rubber stopper having a hypodermic needle. Containers which are prepared in this way are, promptly, submerged in a water bath or a container having water in it, as it is seen in the figure. A weight should be put on tubes to keep them under water. If a water bath adjustable to incubation temperature is not available, water jar may be incubated in an incubator.

For the isolation of anaerobic organisms, the specimen should be diluted to contain about 1000 organisms per milliliter and this suspension should be streaked on blood agar slants. One of the advantageous point of this method is the possibility of following the growth of organisms without effecting on anaerobic condition.

MEHAZLAR — REFERENCES

- 1 — Mueller, J. H. and Miller, P. A. J. Bact. 41,501 (1941).
- 2 — Fişek, N. H. Türk İhtis ve Tecrübî Biyoloji Dergisi XI (2), 274, (1951).

OREOMİSİN'LE TEDAVİ EDİLEN BİR AMİPLİ DİZANTERİ VAK'ASI

Astistan : Dr. Müvaffak AKMAN.

Hasta : Hüseyin Atılğan, Protokol No. 12609, 35 yaşında, Beypazarı, Karaşar burağının Gazı mahallesinden olup, halen Haymana, Ekizce mahiyesi, Çayırli köyünde Ağa Bekir'in çobanıdır.

Şikâyeti : 38.5 ateş ve kanlı, buruntulu ishalden. Bu ibare ile 28/8/1953 tarihinde servisimize yatırılmıştır.

Hikâyesi : 8 gün kadar önce hafif bir ağrı ile müterafik tagavvut hissini müteakip büyük abdestinin hemen tamamen kandan ibaret olduğunu farketmiş. İlk gün 8 defa abdeste çıkmış, gaitası hep aynı şekilde imiş. Mukus görmemiş. Daha önce melena hematemez ve aleflâde kusma hiç olmamış. Bu hastalığı ile birlikte iştahı kesilmiş, ateşi yükselmiş, susuzluk hissi fazlalaşmış. Abdesti hep kan gibi geliyormuş. Bu şikâyetle müracaatla yatırılmıştır.

Öz geçmişi : Başka bir hastalık hatırlamıyor. Go, Sy. tarif etmiyor. Günde 3 paket sigara ve haftada bir kilo rakı içermiş.

Soy geçmişi : Kayde değer bir şey yoktur.

Bugünkü hali : Aktif, sensoriumu açık, cilt, mukoza ve konjonktiva renkleri normal. Cilt turgoru ve cilt altı yağ nesci orta derecededir.

Sistemlerin muayenesi : Teneffüs sistemi, deveran sistemi, bevil sistemi ve sinir normal bulundu. Dil kuru, kalın kahverengi paslı, dalak costa kenarını iki parmak geçiyor, yumuşak ve ağrısızdır. Karaciger palpe edilemiyor. Leukosit : 5.400. Formükle : Eo : 2, Stab : 2, Segment : 68, Lenfo : 27, Mono : 1.

Tifo, Para—A, Para—B, X—19 aglütinasyonları (—) dir.

Dışkı pelte şeklinde, kanlı, vişne çürüğü renklidir. Her iki muayenede de mebzul trikomonas ve Dizanteri amibi görülmüştür.

Tedavi : Servisümüzde son beş ay içinde beşinci vak'amız olan bu amipli dizanteri vak'asında son uğriyatta tesirli olduğundan bahsedilen Oreomisin'i tatbik ettik. Hipotansiyonlularda Emetin'in kontrindikasyonu sebebiyle kolay kullanılabilir ve zararsız olan böyle bir ilâcın da elde bulunması her halde faydalıdır. Hastaya çay, yoğurt, ek-

mek, çorba, patates haşlaması ve lapa ile birlikte, başka hiç bir ilaç hatta tonik dahi verilmeksizin, 6 saat ara ile günde 4 kapsül (cem'an 1 gr.) Oreomisin verildi. Netice fevkalâde olmuştur. İshal ve kan üç gün sonra tamamen kesilmiş ve iki defa muayenede dışkıda amip ve kist bulunamamıştır. Trikomonadlar ise mevcuttu. Ates 5 inci gün merdiven tarzında inerek 36,5 a düşmüş ve bütün ıstırabımıza rağmen, kendisini pek iyi hisseden hastayı cem'an 5 gr. Oreomisin aldıktan sonra hastanede tutmak mümkün olmamıştır.

Netice : Yalnız bir vak'ada tatbik edebilmekle beraber, (zira ilaç çok pahalıdır) amipli dizanteri tedavisinde emetin yanında daha zararsız olan oreomisini de hatırlamak yerinde olur kanaatindeyiz.

AN AMOEBIC DYSENTERY CASE WHICH HAS BEEN TREATED WITH AUREOMYCINE

Dr. Muvaffak AKMAN

Patient is 35 years old and male. He has suffered from bloody diarrhoea—8-10 times bowel movement daily—for 8 days. Fever is 38.5 C. Very abundant Trichomonases and Entamoeba Histolitica has been found in feces microscopically.

Treatment :

1 gram Aureomycine has been given orally every day. Result is excellent. The patient recovered within 3 days. No amoeba has been found microscopically. Trichomonases persisted to this treatment.

STREPTOMISIN VE OREOMISIN İLE TEDAVİ EDİLEN BİR KRONİK RUAM VAK'ASI

Asistan : Dr. Muvaffak AKMAN

Ruam, zamanımızdan 8-9 sene öncesine kadar gerek klâsik kitaplarda ve gerekse yerli ve yabancı neşriyatta spesifik tedaviden mahrum bir hastalık olarak zikredilmektedir. Şimioterapide muvaffakiyetli neticelerin pek yeni zamanlara ait olduğu muhakkaktır. Bu husustaki neşriyata ancak antibiyotiklerin keşfinden sonra tesadüf edilmektedir. Bu yazımızda neticelerin münakaşasına girişmeyip sadece servisimizde tedavi edilen bir hastadan ve tedavi şekliinden bahsedeceğiz. Ruam'ı zamanla, spesifik bir ilaçla tedavi edilebilir bir hastalık haline geleceğini kuvvetle ümid edebiliriz.

Hasta, 7897 protokol No. suyla hastahanemizde yatan 39 yaşında bir erkektir. İsmi: Hasan Şentürk. Afyonkarahisar ilinin Bolvadin İlçesinin Karapınar köyündendir ve daimi adresi de budur.

Şikâyeti : Sol kolu ile sol bacağındaki ağrılı şişliklerden.

Hikâyesi : 25 gün kadar önce sol kolunun dış yüzünde, ön kolun dirsek ile birleştiği yerde bir kızartı ve şişlik olmuş, bu şişlik süratle büyümüş ve ağrımağa başlamış. On gün kadar sonra da sol bacağının hemen hemen aynı nahiyesinde aynı şekilde bir şişlik ve kızartı hasil olmuş ve büyümüş. Bu esnada titreme, üşüme olmamış. Ateşinin yükselip yükselmediğini farketmemiş. Bundan başka hiç bir şikâyeti olmamış. Ankara'da müracaat ettiği bir hastanede kemiklerin grafisi yapılmış ve normal bulunmuş, (müşahede) kaydı ile servisimize yatırılmıştır.

Öz geçmişi : Sıtmadan başka bir hastalık geçirmediğini söylüyor. Bu defaki hastalığının başlangıcında 5-6 gün süren ve kendiliğinden iyi olan bir nezleyle tutulmuş. Gö, Sy, tarif etmiyor. Evli, karısı ve iki çocuğu sağ ve sıhhattedir. Raşer, sigara, alkol kullanmıyor.

Soy geçmişi : Babası, bilmediği bir hastalıktan uzun zaman önce ölmüş anası ve bir kardeşi sağ ve sıhhatte.

Genel durumu : Hasta aktiftir, sensoryumu açıktır. Cilt, mukoza ve konjonktiva renkleri normaldir. Cilt turgoru ve ciltaltı yağ nesçisi iyidir. Vücutta sakatlığı yoktur.

Muayenesi : Hasta 4/6/1953 te yatırılmış ve aynı gün tarafımızdan muayene edilerek, teneffüs, deveran, hazım, bevil ve sinir sistemlerinde patolojik bir bulgu tesbit edilememiştir. Sol önkol üzerinde, önkolun dirsek mafsasına yakın olan 1/3 üst kısmında takriben 15×10 cm. kütünde ve en şişkin noktasının ciltten yüksekliği 2 cm.

tahmin edilebilen, kesin olarak etrafındaki cilt kamundan hudutlanamıyan oval, hafif kızartılı bir şişlik ve sol bacak dış yüzünün diz mafsala komşu olduğu yerde aynı şekilde fakat çevresi dairevi ikinci bir şişlik tesbit edilmiştir. Şişliklerde sıcaklık ve ağrı ile aşikâr fluktuasyon mevcuttur. Mücavir lenf ükdelelerinde büyüme veya hassasiyet tesbit edilemedi.

Hastanın kolundaki absese dikkatli asepsi şartları altında 5.6.1953 te ponksiyon yapılmış ve orta lücuzyette, sarı bir cerahat çekilmiştir. Metilen mavisi ve gram ile boyanan preparatlarda bol kıyık hücreleri görülmüş, hiç bir mikroorganizm tesbit edilememiştir. Aynı mayiden yaptırılan kültür de menfi netice vermiştir. Hastaya 6 gün müddetle adaleden günde 1.000.000 kristalize penisilin ve 1 gr. Stroptomisin verilmiştir.

Aynı hastada, hastanemiz Bakteriyoloji şubesince alınan cerahatte 17.6.1953 tarihinde taze preparatta mikroorganizm bulunmamasına mukabil bu defa kültürde 48 saatte bir iki koloni görülmüş, bunların tetkikinde hareketaz, bipolar boyanan, küçük, Gram (—) basiller tesbit edilmiştir. Refik Saydam Merkez Hıfızsıhha Enstitüncü ileletilen tetkik bu basillerin (*Pfeiferella Mallei*) olduğunu kat'i olarak isbat etmiştir. Buna müvazi olarak Ankara Askerî Veteriner Biyoloji Enstitüsü de hastanın serumunda (kompleman fiksasyonu) testinin menfiligine mukabil (aglutinasyon) un 1:1500'e kadar (+) (müsbet) olduğunu bildirmiştir.

Bu durum karşısında, hastada ateşin bulunmaması, abseler, basil tesbiti, aglutinasyon'a istinaden hasta (Kronik Ruam) teşhisiyle, (Auromisın-stroptomisin) kombine tedavisine tabi tutuldu. Kendisine başka hiç bir ilaç verilmedi. Hastaya :

20/6/1953 ten itibaren 40 gün günde 1 gr. Streptomisin : 40 gr. Strep.

" " " " " " " 1 gr. Oreomisin : 40 gr. Oreo.

31/7/1953 ten itibaren 11 gün günasırı 1 gr. Streptomisin : 5 gr. Strep.

" " " " her gün 1 gr. Oreomisin 11 gr. Oreo.

11.8/1953 tarihinden itibaren, taburcu edildiği 7/9/1953 tarihine kadar günde 1 gr. Oreomisin verilmesine devam edilmiştir. Bu suretle hastaya hastanemizde kaldığı 93 gün içinde cem'an 51 gr. Streptomisin ve 77 gr. Oreomisin verilmiş olmaktadır.

Hastalık, ilk günü görülen 38.5 C. ateş ve 1,5 ay sonra 37.5 C. de devam eden iki günlük plato müstesna, tamamen afebril seyretmiştir. Tedaviye başlandıktan iki ay kadar sonra klinik tam şifa görülmüş, kol ve bacakdaki apseler hiç bir iz bırakmadan kendiliklerinden tamamen kaybolmuşlardır. Bu zaman zarfında hastada vücut dışında yeni bir abse teşekkül etmediği gibi, iç uzuvlarda bir bozukluğa delalet edebilecek hiç bir araz tesbit edilememiştir. Klinik şifa üzerine Askerî Veteriner Biyoloji Enstitüsünde yaptırılan muayenelerde :

Kan kültürü (—)

Kan inokulasyonu (—)

Burun ifrazı kültür (—)

Kompleman fiksasyonu teamülü (—) bulunmuş.

Aglütinasyon titresi 1/1000 (müsbet) olmuştur. Bunun üzerine hasta, 7/9/1953 tarihinde taburcu edilmiştir.

Bazı diğer hastalıklarda olduğu gibi, antibiyotiklerin tedavi başarısına intikalinden sonra prognostığı düzelen Ruam'ın da şifaya ait kriteriyumunun noksan olduğunu ve bu hususta kat'i sözün zamanla söylenebileceğini ilâve, yerinde olur.

A GLANDERS CASE IN MAN, WHICH HAS BEEN TREATED WITH AUREOMYCINE AND STREPTOMYCINE

Dr. Muvaffak AKMAN

Patient is 39 years old and male. Illness started approximately one month ago. There were only two abscesses—one in the left arm and one in the left leg—having a diameter of 10×15 cm. There is no adenopathic and other symptoms. Fever is normal. (*Pfeiferella mallei*) has been found in abscesses. Agglutination test (with patient's blood serum) is positive within 1/1500 dilution.

Treatment :

One gram Aureomycine (per oral) and one gram streptomycine (intramuscularly) have been given daily. Total amount of streptomycine which has been given is 51 gram and aureomycine is 77 gram.

The patient has recovered and checked three months later. Laboratory findings are as follows :

Complement fixation test is negative.

Agglutination test is positive within 1/1000 dilution.

Blood culture is negative.

Blood inoculation is negative.