

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

TÜRK
HİJİYEN ve DENEYSEL
BİYOLOJİ DERGİSİ

Cilt : 35 — Sayı : 2 - 3
(1975)

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

●
REVUE TURQUE D'HYGIENE ET DE BIOLOGIE EXPERIMENTALE

●
TÜRKISCHE ZEITSCHRIFT FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE BIOLOGIE

TÜRK HİJ. DEN. BİYOL. DERG.

Vol : 35 — No. 2 - 3

GÜRSOY MATBAACILIK SANAYİ - 1976 - ANKARA

**ISSUED BY
PUBLIE PAR
HERAUSGEGEBEN VOM**

REFİK SAYDAM MERKEZ HIFZISSIHHA ENSTITÜSÜ (ANKARA)

Senede üç defa çıkar

The Bulletin is issued three times a year.

Revue paraissent trois fois par an.

Die Zeitschrift erscheint dreimal Jaerlich.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
1 — Rasim YALÇIN'I Kaybettik	75
2 — Dr. Erol AKAN Semple Usulü ile hazırlanıp Fenol ile inaktive edilen Kuduz Aşuları ile yapılan potens ve serum nötralizasyonu saha çalışmaları	77
Phenol - Inactivated Semple Vaccines, Field Survey and Potence Studies	88
3 — Dr. CHRISTOW Protozoaların Elektrik ve Elektrolit Alanlarda Davranışları	91
Über das Verhalten von Protozoen im Elektrischen und Elektrolytischen Feld	99
4 — Dr. Fehamet YALÇINKAYA Polivalan bir Antelmintik «Thiabendazole» ile Tedavi Deneylerimiz	101
Essais de Traitment par le Thiabendazole dans les Helminthioses	105
5 — Dr. Elhan ÖZLÜARDA - Çiğdem ARTUK - Şükran ATALAY 1974 - 1975 Influenza Mevsimi ve Laboratuvar Bulgularımız	107
1974 - 1975 Influenza Season and Results of the Laboratory Studies	122
6 — Dr. Sevinç HEPER - Ecz. Şefik ULUSOY Laboratuvar Hayvanlarının İzole Organlarında yapılan Aktivite Çalışmaları	124

Activity Studies made by Atropine Sulfate + Papaverin HCl and Antihistaminic Preparations on Isolated Organs of Various Experimental Animals	134
7 — Dr. Orhan N. YALÇINDAĞ - Ecz. Ertan ONUR Guanidin Türevi İlaçların Mikrokristalloskopik Teşhisleri - III	137
Identification Microcrystalloscopique des Medicaments derives de la Guandine - III	144
8 — Dr. Fıruz BAYSAL Denerve İskelet Adalesinin Twitch Tansiyonu üzerine Acetylcholin'in İn - Vitro Etkisi	148
In Vitro Effect of Acetylcholine on the Twitch Tension of Denervated Skeletal Muscle	150
9 — Dr. Azmi ARI Avrupa Poliomiyelit ve Diğer Virus Hastalıkları XV. Simpozyum İzlenimleri (2-5 Eylül 1975, Viena)	154
10 — Dr. Elhan ÖZLÜARDA 3. Uluslararası Viroloji Kongresi, Madrid, 10 - 17 Eylül 1975	166
11 — Muallâ ÖZSANDIK 14. Uluslararası Biyolojik Standardizasyon Birliği Kongresi	171
12 — Üç Yeni Kitap	176

RASIM YALÇINI KAYBETTİK



(1913 - 1976)

Mütehassıs Veteriner hekim Rasim Yalçın 1913 tarihinde Gümüşane'de dünyaya gelmiştir. Orta ve Lise tahsilini askeri öğrenci olarak tamamladıktan sonra, 1934 tarihinde Ankara Veteriner Fakültesine askeri öğrenci olarak girmiş ve 1938 yılında Vet. Hek. Teğmen rütbesiyle mezun olmuştur. Bir yıl süre ile İstanbul As. Vet. Tatbikat Okulunda stajı müteakip, üsteğmen rütbesiyle orduya katılmış ve ordunun çeşitli birlik ve kademelerinde görev almıştır. 1949 yılında Askeri Biyoloji Enstitüsünde açılan asistanlık sınavını kazanarak uzmanlığa başlamış ve 1952 yılında «Tavuk Yumurtaları Emriyonunda Kuduz Sabit Virusunun Vitalite ve Virulansının Etüdü» konulu uzmanlık tezini tamamlayarak «Mikrobiyoloji ve Salgın Hastalıklar Uzmanı» olmuştur. 1954-1956 yılları arasında, aynı Enstitüde baş asistanlığını tamamlamış ve «Müşavir Uzman» unvanını almıştır. Ordudan emekli oluncaya kadar, adı

geçen Enstitüde Kontrol Laboratuvar Şefliği, Öğretim Görevliliği ve Müdür vekilliği görevlerinde bulunmuş olup, bu arada «Türkiye'de Coccidioides Immitis Mantarlarının Bulunup Bulunmadığının Araştırılması» ve «Tek Tırnaklıların Enfeksiyöz Anemisi ve Teşhis Usulleri» konularında araştırmalarda bulunmuştur.

22.8.1960 tarihinde Vet. Hekim Albay rütbesinde iken, ordu-
dan emekliye ayrılmıştır.

31.10.1960 tarihinde Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü Aşı ve Serum Şubesinde göreve başlamış ve bir süre uzman olarak görev yaptıktan sonra, 1965 yılında Serum Şubesi Müdürlüğü görevine başlamıştır. 11 yıldır bu görevi feragatla yürütmekte iken, 1.2.1976 günü, geçirmekte olduğu bir kalp rahatsızlığı sonunda, Gülhane Askeri Tıp Akademisinde hayata gözlerini yummuş ve cenazesi 2.2.1976 günü, Enstitü önünde yapılan bir törenden sonra, Hacıbayram Camiinde kılınan cenaze namazını müteakip, kalabalık bir dost ve meslekdaş topluluğu omuzlarında, yapılan askeri törenle Karşıyaka Mezarlığında toprağa verilmiştir.

Evlü ve 4 çocuk babası olan Rasim YALÇIN, yurt hizmetinde 38 yıl üstün bir hizmet anlayışı ve sorumluluk duygusu içinde, feragat ve ciddiyetle çalışmış, ağırbaşlılığı, sakinliği ve hoşgörülüğü ile herkesin sevgi ve saygısını kazanmıştır. Onun hizmetleri unutulmayacaktır.

Ailesine, dost ve meslekdaşları ile yakınlarına baş sağlığı diler, aziz hatırasını saygı ile anarız.

Dergi.

SEMPLE USULÜ İLE HAZIRLANIP FENOL İLE İNAKTİVE EDİLEN KUDUZ AŞILARI İLE YAPILAN POTENS VE SERUM NÖTRALİZASYONU SAHA ÇALIŞMALARI

Doç. Dr. Erol AKAN

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Kürsüsü Doçenti.

Ö Z E T

Semple usulü ile hazırlanıp fenol'le inaktive edilen kuduz aşılılarıyla R.S.M. Hıfzıssıhha Enstitüsü Aşı İstasyonu, Trabzon, Urfa, Gaziantep, Yozgat, Aydın, İzmir ve Edirne'de aşılanan şahıslardan kan numuneleri alınıp serumlarından nötralizan antikorlar araştırılmıştır. Ayrıca bu illerden getirilen aşılardan potensleri de kontrol edilmiştir. Artvin, Ordu, Gaziantep, Urfa, Aydın ve Edirne'den getirilen aşılardan potensleri sırası ile; log., 2,7 log, 2,3. log. 1,71. log, 1,67. log, 2,63. ve log, 2,7 olarak bulunmuş ve bu aşılarda aşılanan şahısların serumlarının 1/8 sulandırımından nötralizan antikorlar araştırıldığında, bunların % 37,1'inde antikor tesbit edilmiş, % 28,1'inde tesbit edilmemiş, % 34,8'inde $\bar{+}$ bulunmuştur.

R.S.M. Hıfzıssıhha Enstitüsü Aşı İstasyonunda bu aşı ile aşılanan şahısların kan serumlarında % 91,3 oranında antikor saptanmıştır.

Aşıya başlamadan evvel alınan 50 şahsın kan serumlarında antikor tesbit edilememiştir.

GİRİŞ :

Kuduz : spesifik bir virus ile meydana gelen, merkezi sinir sisteminin akut, infeksiyöz, fatal bir hastalığıdır. Hayvandan hayvana veya hayvandan insana ısırma ile geçer (3). Virus; kurt, çakal, tilki, yarası gibi hayvanlar arasında endemik olarak bulunur. İn-

fekte evcil köpek ve kediler insan kuduzunun kaynağıdır. Isırma sonucu vücuda giren virus, sinir lifleri boyunca ilerleyerek beyine yerleşir ve değişik kuluçka sürelerinden sonra ölümlü sonuçlanan bir ensefalomyelit yapar (3, 16, 18).

Virus'un üremesi üzerine antibiotiklerin önleyici bir etkisi yoktur (5, 6).

Virutik bir hastalık olan kuduz, ısırmaı takiben aşı, veya serum ile birlikte aşı ile tedavi edilmektedir. Bu maksatla Pasteur, Höyges, Semple, Fermi, kuru aşı, ultraviyole ile öldürülmüş aşı, ördek embriyonu aşısı gibi çeşitli tipte aşular kullanılmaktadır (3, 8, 11, 12, 16).

Kuduz aşularının antijenik kudretleri ile organizmada oluşan antikor miktarları arasında bir bağıntı bulunduğu, fiziksel ve kimyasal etkenlerin aşı antijenitesini etkilediği, özellikle ısı veya ışın gibi etkenlerle aşı potensinde bir düşme meydana geldiği bilinmektedir.

Bu çalışma Semple usulü ile hazırlanan ve fenol ile inaktive edilen aşuların, aşı istasyonlarındaki potenslerini saptamak, bu aşularla tedavi edilen ısırıklılardaki antikor durumunu araştırmak için yapılmıştır.

MATERYEL VE METOD

Fenol ile inaktive edilmiş, Semple usulü aşular, özellikle trenle aktarmalı olarak gönderildiği illerden;

- 1 — Ordu
- 2 — Artvin
- 3 — Gaziantep
- 4 — Urfa
- 5 — Yozgat
- 6 — Aydın
- 7 — Edirne'den alınmıştır.

Yukarda belirtilen illere sıcağın aşısı potensine etkisini incelemek için, özellikle yaz ve sonbahar aylarında gidilerek kuduz aşuları ile tedavileri tamamlanmış ve aradan 15 ilâ 20 gün geçmiş kişilerden kan numuneleri alınmıştır.

Aşısı ve kan numuneleri Frigo içerisinde optimal şartlarda, Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü Viroloji ve Virus Aşuları Şubesine getirilerek, burada kan serumları ayrılıp, -20°C ye ve aşular ise buzdolabına konulmuştur. Aşuların potensini Habel testi ile tayin edilmiş, serumlar ise, farelerde nötralizasyon testine tabi tutulmuştur.

Bu iller içerisinde Yozgat'tan ellerinde mevcut aşısı bulunmadığından aşısı, Ordu ve Artvin'den ise aradığımız vasıfta aşılı kişiler bulunmadığından kan numuneleri alınamamış, yerine Trabzon'dan kan numuneleri alınmıştır. Ayrıca Aydın'a gidildiğinde İzmir'den de kan numuneleri alınmıştır.

SEMPLE USULÜ AŞISI HAZIRLAMA TEKNİĞİ :

Tohum Virus :

Aşısı hazırlanmasında kullanılan tohum virus Pastör tarafından izole edilen ve geliştirilen sabit kuduz virusudur. Tavşan beyin pasajları ile devam ettirilmektedir.

Aşının Hazırlanması :

Aşısı, koyun beyninden hazırlanır, tohum virus ile beyin içi yolla infekte edilen koyunlar, inokülasyonun dördüncü veya beşinci günü paralizi belirtileri göstermeye başlarlar. Paralizi belirtileri gösteren koyunlar kesilir, beyinleri steril şartlarda çıkarılır, tartılır, ezme makinasında ezilir ve % 1 fenollü tamponlu su ile % 10 luk emülsiyon yapılır. Bir gece 37°C lik etüvde bekletilir. Ertesi gün beyin emülsiyonu içerisindeki beyin miktarı % 5 e, fenol miktarı % 0,5 e düşürülür, sterilite kontrolü yapılır ve şişeler buzluga kaldırılır.

Bir hafta sonra şişelere tevzii yapılır. Tevziin başında ve sonunda sterilite kontrolü yapılır. Ayrıca aşının potensini Habel testi ile kontrol edilir.

HABEL TESTİNİN YAPILIŞI :

Fareler :

Testte, aynı cins ve aynı ağırlıkta, 4 - 5 haftalık, beyaz renkli (İsviçre tipi) fareler kullanılır.

Farelerin bağışıklanması :

120 - 150 fare alınıp eşit sayıda olmak üzere 7 kafese taksim olunur.

3 kafes kontrol olarak ayrılır. 4 kafes bağışıklanmada kullanılır.

Bağışıklanacak farelerin peritonları içerisine kontrol edilecek aşının 1/10 sulandırımından haftada 3 defa 0,25 ml zerkedilir ve bu işleme ikinci hafta'da devam edilir.

Asıl Test :

Son aşından itibaren bir - dört gün içerisinde bütün farelere beyin içi yolla canlı sabit virus verilir. Aşılı farelere beyin içi yolla sabit virusun 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} ve 10^{-4} sulandırımından 0,03 ml, kontrol grubu farelere ise 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} sulandırımından 0,03 ml zerk edilir.

Aşılı ve kontrol grubu fareler, canlı virus zerkinden itibaren gözleme alınır. İlk dört gün içerisinde ölen fareler atılır, beşinci günden itibaren ölümler kuduz virusuna bağlı olduğundan muntazaman kaydedilir. Hesaplar o günkü kayıtlara göre yürütülür.

Aşılı ve kontrol farelerde % 5 öldüren dozun tayini Reed ve Munnch metodu yardımı ile hesaplanır. Aşının koruma değeri, aşılı ve kontrol farelerde tesbit edilen % 50 öldüren dozlar arasındaki logaritmin farkla ifade edilir.

İyi koruyan bir aşıda farkın en az log. 3 olması gerekir (3, 12).

Dünya Sağlık Teşkilatı Log, 3 ün altındaki aşuların kullanılmayacağını bildirmektedir. (12)

FARELERDE SERUM NÖTRALİZASYON DENEYİ :

Aşılı kimselerden alınan serumun 1 + sulandırımı üzerine, evvelce % 50 öldürücü dozu saptanmış olan sabit virusun 200 LD₅₀

(% 50 ölüm dozu) ihtiva eden sulandırımından aynı miktar ilave edilip 37°C lik etüvde bir saat müddetle bekletilir.

Etüvden alınan serum - virus karışımı buz banyosuna koyulur ve ortalama 12 gr. ağırlığında, aynı cinsten 4 - 5 haftalık farelere 0,03 ml. beyin içi yolla zerk edilir.

Her serum için 10 - 12 fare kullanılır. Zerki takip eden bir ve üçüncü gün ölen fareler atılır. Dördüncü günden itibaren ikinci haftanın sonuna kadar fareler gözlenir. İkinci haftanın sonunda elde edilen bulgulara göre serumlarda antikor bulunuşu saptanır (12).

BULGULAR :

Aşılar, numune almak için gittiğimiz illerden Artvin'e 8, Urfa'ya 6, Gaziantep'e 5, Ordu'ya 4, Aydın ve Yozgat'a 3, Edirne'ye iki veya 3 günde gitmekte idi. Bu durum tablo 1 de görülmektedir.

Tablo : 1. İllere gönderilen knduz aşularının kaç gün içerisinde mahalline vardığı.

Bölgeler	İller	Aşının sevk tarihi	alınış tarihi	Aşının kaç günde alındığı
Karadeniz Bölgesi	Artvin	27. 4.1971	5. 5.1971	8
	Ordu	15. 5.1971	19. 5.1971	4
Güney-Doğu Anadolu Bölgesi	Urfa	27. 4.1971	3. 5.1971	6
	Gaziantep	7. 6.1971	12. 6.1971	5
İç Anadolu Bölgesi	Yozgat	10. 6.1971	13. 6.1971	3
Ege Bölgesi	Aydın	26. 8.1971	28. 8.1971	3
Marmara Bölgesi	Edirne	18.10.1971	20.10.1971	2

Aşıların potensleri ile gönderildikleri ay arasındaki ilişki Tablo 2 de gösterilmiştir.

Tablo : 2. Aşıların gönderildikleri ay ile koruma indeksleri arasındaki ilişkiler.

Bölgeler	İller	Aşının Gönderildiği ay	Habel testinin yapıldığı ay	Koruma indeksi (log)
Karadeniz Bölgesi	Artvin	Nisan sonu	Haziran sonu	2.7
	Ordu	Mayıs ortası	» »	2.3
Güney-Doğu Anadolu Böl.	Urfa	Nisan sonu	Temmuz »	1.67
	Gaziantep	Haziran başı	» »	1,71
İç Anadolu Bölgesi	Yozgat	» »	Aşı numunesi alınmadı	---
Ege Bölgesi	Aydın	Ağustos sonu	Ekim sonu	2.63
Marmara Bölgesi	Edirne	Ekim ortası	Aralık sonu	2.7

Tablo 2 de Gaziantep'e Haziran, Aydın'a Ağustos ayında aşı gönderilmiştir. Gaziantep'ten getirilen aşının potensisi 1.71 log, Aydın'dan getirilen aşının potensisi 2.63 log, bulunmuştur. Urfa'dan getirilen aşının 1.67 log, Ordu'dan getirilen 2.3 log, Artvin'den getirilen 2.7 log, ve Edirne'den getirilenin ise 2.7 log olarak bulunmuştur. Elllerinde aşı bulunmadığı için Yozgat'tan aşı getirilememiştir.

Ülkemizde kuduz aşı tatbikatı, Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığının Kuduz aşı istasyonları için hazırladığı «SEMPLİ USULÜ İLE KUDUZ AŞI TALİMATI» kitabına göre yapılmaktadır (21). Isırıklılara, ısırıldıkları bölgeye ve yaranın derecesine göre, ya 14 günlük aşı şeması veya Serum + 20 günlük aşı şeması uygulanmaktadır.

Leffingwell ve Irons ile Thomas ve arkadaşları indirekt FA. tekniği ile kuduz antikor araştırmasının çok iyi sonuç verdiğini bil-

dirmelerine rağmen (13, 24), biz daha spesifik olduğu için serum nötralizasyon testi ile antikor araştırdık.

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü Aşı İstasyonunda aşılanacak 50 şahıstan, aşıya başlamadan evvel alınan kan serumlarında kuduz antikorunu araştırılmış ve serumların hiçbirisinde antikor tesbit edilememiştir (Tablo 3).

Tablo : 3. Aşıya başlamadan önce alınan kan serumu örneklerinde nötralizan antikor durumu.

Alınan serum sayısı	Antikor durumu		
	+	±	—
50	—	—	50
Yüzde oranı	% 0	% 0	% 100

±; zerk yapılan 10 fareden 3, 4 veya 5 inin paralizi belirtileri göstererek ölmesi halindeki antikor durumunu gösterir.

Tablo : 4. 14 günlük aşulamaları bitmiş ve aradan 15 - 30 gün geçmiş şahısların serumlarındaki kuduz nötralizan antikor durumu.

İller	Alınan serum sayısı	Antikor durumu		
		+	±	—
Trabzon	21	9	7	5
Urfa	8	2	2	4
Gaziantep	16	3	9	4
Yozgat	11	3	1	7
Aydın	25	11	9	5
Edirne	42	16	15	11
İzmir	9	5	3	1
Genel toplam	132	49	46	37
Yüzdesi		37,1	34,8	28,1

Trabzon'dan getirilen 21 serumun 9 unda antikor mevcut, 7 sinde \mp 5 inde bulunamadı.

Urfa'dan getirilen 8 serumun 2 sinde antikor mevcut 2 sinde \mp 4 ünde bulunamadı.

Gaziantep'ten getirilen 16 serumun 3 ünde antikor mevcut, 9 unda \mp 4 ünde bulunamadı.

Yozgat'tan getirilen 11 serumun 3 ünde antikor mevcut, 1 inde \mp , 7 sinde bulunamadı.

Aydın'dan getirilen 25 serumun 11 inde antikor mevcut, 9 unda \mp , 5 inde bulunamadı.

Edirne'den getirilen 42 serumun 16 sında antikor mevcut 15 inde \mp , 11 inde bulunamadı.

İzmir'den getirilen 9 serumun 5 inde antikor mevcut, 3 ünde \mp , 1 inde bulunamadı.

Tablo : 5. R.S.M. Hıfzıssıhha Aşı İstasyonunda 14 gün, günde 4 ml. olarak aşılınmış ve aradan 20 gün geçmiş şahısların kan serumlarındaki kuduz nötralizan antikor durumu.

Alınan serum sayısı	Antikor durumu		
	+	\mp	—
50	93	7	2
Yüzde oranı	91,3	6,8	1,9

102 şahsın 93 ünde antikor tesbit edilmiş, 7 sinde \mp bulunmuş ve 2 sinde antikor tesbit edilememiştir.

TARTIŞMA

Dr. Arı yapmış olduğu bir çalışmada sahaya gönderilen aşıların 2 ilâ 10 gün arasında mahalline vardığını saptamıştır (3). Bizim bulgularımızda da kuduz aşıları 2 ilâ 8 gün arasında mahalline varmakta idi (tablo 1). Aşıların, optimal olmayan şartlarda, uzun sü-

re içerisinde ve sıcak mevsimde gönderilmesi halinde, potenslerinde düşme olacağı tabiidir. Nitekim Urfa ve Gaziantep gibi sıcak illere aşı, Nisan sonu ve Haziran içerisinde ve 5 - 6 günde, optimal olmayan şartlarda gönderildiğinden potensinde düşme meydana gelmiştir. Urfa'dan getirilen aşının potensi 1,67 log., Gaziantep'ten getirilen aşının ise 1,71 log., olarak bulunmuştur. Dünya Sağlık Teşkilâtının öngördüğü aşı potensi ise log, 3 ün üzeridir.

Sahadan getirilen aşuların potensleri ise log 3 ün altında bulunmaktadır. Artvin log 2.7., Ordu log 2.3., Gaziantep log 1.71., Urfa log 1.67., Aydın log 2.63 ve Edirne log 2.7 (Tablo 2). Aydın'a aşı Ağustos ayında gönderildiği halde, potensinde düşme nisbetinin az oluşunun sebebi 3 gün içerisinde gitmesine bağlanabilir. Aşının, optimal olmayan şartlarda ve uzun zaman süresi içerisinde gönderilmesinin aşı potensine diğer faktörlerden daha tesirli olduğu anlaşılmaktadır.

Kuduz aşuları üzerine sıcaklığın olumsuz etkisi bazı araştırmacılar tarafından tetkik edilmiş, Türkey, 6 ay + 4°C de, 2 ay oda ısısında bırakılan aşılarda antikor yapma kabiliyetinin olduğunu saptamıştır (26). Ancak araştırmacı bu amaç için 2 tavşan kullanmış, aşırı sulandırmadan tavşanları bağışıklamış ve genel olarak 25 L D₅₀ virus vermiştir. Jeagar, tavşan beyninden hazırlanan liyofilize aşuların 56°C ve 40°C de saklandığında 12 ay müddetle potensini muhafaza ettiğini, 15 ayda düştüğünü bulmuştur (11). Powell ise 37°C de 30 gün müddetle bırakılan Semple usulü aşının potensini log 1.54 olarak bulmuştur (20).

Dünya Sağlık Teşkilâtı'nın çıkardığı Laboratory Techniques in Rabies adlı kitapta, fenol'ün aşı antijenitesine olumsuz etkisi olduğu, B - propiolacton veya ultra viyole'nin olumsuz etkisinin fenole nazaran daha az olduğu bildirilmektedir.

14 gün, günde 4 ml, aşı ile aşılanmış kimselerden, son aşıdan 15 ilâ 30 gün sonra kan alınmış ve serumlarında nötralizan antikorlar araştırılmıştır (tablo 4). Serumların 1/8 sulandırımındaki antikor durumları : Trabzon'dan alınan 21 serumun 9 unda antikor bulunmasına karşılık 5 inde bulunamamış, Urfa'dan alınan 8 serumun 2 sinde bulunmuş 4 ünde bulunamamış, Gaziantep'ten alınan 16 serumun 3 ünde antikor bulunmuş 4 ünde bulunamamış, Yozgat'tan alınan serumun 3 ünde antikor bulunmuş 7 sinde bulunamamış, Ay-

dın'dan alınan 25 serumun 11 inde bulunmuş 5 inde bulunamamış, Edirne'den alınan 42 serumun 16 sında bulunmuş 11 inde bulunamamış, İzmir'den gelen 9 serumun 5 inde antikor bulunmuş 1 inde bulunamamıştır.

Toplam 132 serumdan 49 tanesinde antikor tesbit edilmiş (% 37,1). 46 tanesinde \mp bulunmuş (% 34,8) ve 37 tanesinde ise antikor tesbit edilmemiştir (% 28,1). Potensi düşük olan bu aşularla aşılanan şahısların serumlarında antikor oluşumunun tam olmaya-çağı aşikârdır.

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü Aşı İstasyonunda aşılanaçak şahıslardan 50 tanesinde, aşıya bağlamadan evvel kan alınıp incelenmiş ve hiç birisinde nötralizan antikor tesbit edilememiştir (tablo 3).

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü Aşı İstasyonunda aşılanaçak 102 şahsın 93 ünün kanında nötralizan tesbit edilmiş (% 91,3) 2 sinde tesbit edilememiş (% 1,9) ve 7 sinde \mp bulunmuştur (tablo 5). Sahadan getirilen serumlardaki antikor durumu ile R.S.M. Hıfzıssıhha Enst. Aşı İstasyonunda aşılanaçak şahısların serumlarındaki antikor durumlarının farklı olması, burada kullanılan aşuların taze aşı olmasi ve nakillerinde uzun zaman geçmemesi ve optimal şartlarda saklanmış olmasındandır.

Ülkemizde 1954 - 1955 ve 1965 yıllarında 50.000 kişi Semple usulü ile hazırlanmış fenollü aşı ile aşılanaçak ve 22 şahıs aşıya rağmen ölmüştür. Türkiy (27). 1949 - 1956 yılları arasında 161.645 şahıs aşıya alınmış bunlardan 68'i aşıya rağmen ölmüş, 1954 - 1964 yılları arasında 121.814 kişi aşıya alınmış 43'ü aşıya rağmen ölmüştür. Arı (2, 3). Memleketimizde aşı tüketimi her yıl artmaktadır. 1959 - 1964 yılları arasında yıllık ortalama aşılanaçak şahıs sayısı 24.363 iken 1965 - 1968 yılları arasındaki yıllık ortalama 32.655 e yükselmiştir. 1972 yılı istatistiğinde ise bu rakam 40.000 e yaklaşmıştır. 1972 yılında aşıya rağmen ölüm miktarı ise 19 dur (S. ve S.Y.B. Sağlık İşleri Genel Md.). Aşılanaçakların sayısının her sene artmasını, halkın kuduza karşı uyanık oluşuna ve nüfusun artışına bağlayabiliriz. Sahadan gelen aşı potensinin düşüklüğüne ve serumların % 28,1 inde nötralizan antikor bulunmamasına rağmen aşılanaçaklar içerisinde kuduzdan ölenlerin sayısının az oluşunu lüzumsuz aşı endikasyonu konmasına bağlayabiliriz. (Örneğin : kuduz inek etini yiyen bir köy halkının tamamen aşıya alınması, bir insanın ko-

nuştuğu 60 - 70 kişinin hepsinin aşuya alınması, fare ısırıklı her şahsın aşuya alınması gibi). Ülkemizde aşı tatbikatının yüksek olmasına mukabil 1967 - 1968 yılı içerisinde Illinois'te 1063 kişi, 1968 - 1969 yılı içerisinde ise 856 kişi aşuya alınmıştır. Martin ve arkadaşları (15).

Beyin dokusundan hazırlanan aşuların çeşitli komplikasyonlar yaptığı, bu arada en önemli komplikasyonun ensefalit ve ensefalomiyelit olduğu bilinmektedir. Memleketimizde, 1949 - 1959 yılları arasında 8 tane paralizi, 1960 - 1964 yılları arasında 16 paralizi ve 1965 - 1969 yılları arasındaki uygulamalarda resmi belgelere göre 8, anket sonucu gelen belgelere göre ise 37 paralizi vak'ası görülmüştür. Arı (1, 2, 3, 7). Diğer aşularla aşulananlarda komplikasyonların daha az olduğu bildirilmektedir (9, 10, 20). Sharp ve McDonald İngiltere'de bir leopar tarafından ısırılan ve leoparla temas eden 14 kişinin, semple usulü aşuya alındığını, bir kişinin sol tarafında paralizi husule geldiğini bildirmektedirler (22).

SONUÇ

Yapılan çalışmalar sonunda Semple usulü hazırlanıp fenolle inaktive edilen aşuların :

1 — Sahaya gönderilen aşuların optimal olmayan şartlarda gönderilmeleri ve uzun sürede mahalline varmaları sonucu gerek potenslerinde, gerekse antikor oluşturması yönünden kayba uğradığı.

2 — Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü İstasyonunda yeni hazırlanmış aşı kullanıldığından ve nakil esnasında geçen zaman olmadığından aşının potensinde düşme olmadığı ve iyi bağışıklık bıraktığı.

3 — Aşuların normal şartlarda saklanmaları halinde dahi potenslerinde düşme olması sebebiyle aşulara 6 aylık miad yerine 4 aylık miad verilmeleri gerekmektedir.

Bu sebepten Sağlık Bakanlığı tarafından tesbit edilecek belirli merkezlere aşuların uçakla gönderilmeleri, bu merkezlerde aşuların + 4°C de saklanmalarının temini ve bu merkezlere bağlanacak illerin aşularını kendi vasıtaları ile ve potent şartlarda aldırılmalarının sağlanması uygun olur.

Summary

PHENOL - INACTIVATED SEMPLE VACCINES, FIELD SURVEY AND POTENCE STUDIES

Samples of blood taken from individuals vaccinated at the R.S.M. Hıfzısıhha Institute Vaccination Station and in Trabzon, Urfa, Gaziantep, Yozgat, Aydın, İzmir and Edirne with rabies vaccine prepared by the Semple method and inactivated with phenol were tested for the presence of neutralizing antibodies. Besides this, the potency of vaccines brought from these centers was determined. The potency of the vaccines brought from Artvin, Ordu, Gaziantep, Urfa, Aydın and Edirne were log 2.7, log 2.3, log 1.71, log 1.67, log 2.63, and log 2.7 in order and when the serum, diluted 1/8 of persons vaccinated with these vaccines were tested for neutralizing antibodies, 37.1 % were found to have antibody, 28,1 % had none and 34.8 % \mp was intermediate.

Blood sera from 91.3 % of persons vaccinated with this vaccine at the R.S.M. Hıfzısıhha Institute Vaccination Station showed the presence of antibody.

Antibody could not be detected in blood sera of 50 persons taken before vaccination.

L I T E R A T Ü R

- 1 — Arı A., Türkiye'de son onbir senelik (1949 - 1959) Semple usulü kuduz aşısı tatbikatı neticeleri.
Türk Hıj. Tecr. Biol. Dergisi.. XX, 280 - 293, 1960.
- 2 --- Arı A., Türkiye'de son beş yıllık (1960 - 1964) Semple usulü kuduz aşısı tatbikatı neticeleri.
Türk Hıj. Tecr. Biol. Dergisi, XXV, 136-145, 1965.
- 3 — Arı A., Kuduz 'Monografi' 1972.
- 4 — Atanasıu P., Fuenzelida E., Sayfres B. et Acha P. - Étude sur L'immunité antirabique des bovins vaccinés. 1 -- Comparison desniveaux d'anticorps antirabiques neutralisant obenus sur les bovins a aide de divers vaccins, au cours d'une année.
Ann. Inst. Pasteur. - 114, 339 - 348, 1968.
- 5 --- Berke Z., Çilesiz A. ? Bazı antibiyotiklerin kuduz virüsü üzerine tesiri hakkında denemeler.
Türk. Hıj. Tecr. Biol. Dergisi, 10, 1 - 22, 1950.

- 6 — Berke Z., Aureomycin, terramycin hydrochloride ve nitroimin hydrochloride'in kuduz soyları üzerine tesirleri.
Türk. Hij. Tecr. Biol. Dergisi, 13, 240 - 270, 1953.
- 7 — Eronat, G., Arı A., Okkan S. - Kuduz aşısı neticesi teessüs etmiş bir neuritis vak'ası. -
Türk. Hij. Tecr. Biol. Dergisi XX, 276 - 279, 1960.
- 8 — Francibonni C. R. - Types of anti - rabies vaccines.
J. Amer. Med. Assoc., 217, 1867, 1971.
- 9 --- Harrington R. B., Olin R., Incomplete transverse myelitis following rabies duck - embryo vaccination.
J. Amer. Med. Assoc., 216, 2137 - 2138, 1971.
- 10 — Held J. R., Adaros H. L - Neurological disease in man following administration of suckling mouse brain antirabies vaccine.
Bull. Wld. Hlth. Org., 46, 321 - 327, 1972.
- 11 — Jaegar O. und Barth R., Über die temperatur Stabilität eines lyophilisierten, inaktivierten tollwut impfstoffes, Zbl. Bakt. I. abt. Orig., 210, 135 - 139, 1969..
- 12 -- Laboratory Techniques in rabies.
WHO monograph series No : 23. Second ed.
- 13 --- Leffingwell L. and Irons J. V., Rabies antibodies in human serum titrated by the indirect F. A. method.
Pub. Hlth. Rep., 80, 999 - 1004, 1965.
- 14 --- Lennette E. H. and Schmidt N. J. — Diagnostic Procedures for Viral and Rickettsial Infection. 4 th. ed. 1969.
- 15 — Martin R. J., Schnurrenberger P. R. and Rose N. J., Epidemiology of rabies vaccinations of persons in Illinois, 1967 - 1968
Pub. Hlth. Rep (wash.) 84, 1069 - 1077, 1969.
- 16 -- Onul B. - İnfeksiyon Hastalıkları, 2 ci baskı 1956.
- 17 --- Palavan H., Kuduz. 1950.
- 18 — Payzın S. - Ricketziya ve Virus Hastalıkları, 1952.
- 19 — Perine P. L., Harris D., Kirkpatrick C. H., - Immunologic reaction of duck - embryo rabies vaccine.
J. Amer. Med. Assoc., 205, 559 - 562, 1968.
- 20 --- Fowell H. M. and Culbertson C. G., Action of rabies vaccine derived from embryonated duck eggs against street virus.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 101, 801 - 803, 1959.
- 21 - - Semple usulü ile Kuduz aşısı Talimatı.
S. ve S. Y. Bakanlığı Yayınlarından. 1971.

- 22 -- Sharp J. CM. and Mc. Donald S. - Effects of rabies vaccine in man. Brit. Med., J., 3, 20 - 21, 1967.
- 23 — Shaul J. F., Jacobs C. F. and Ball F. M. - Duck - embryo rabies vaccine. Anaphylactic reaction following initial injection J.S.C. Med. Assoc. 65, 359 - 361, 1969.
- 24 — Thomas J. B. Sikes R. K. and Ricker A. S., Evaluation of indirect fluorescent antibody technique for detection of rabies antibody in human sera., J. Immunol., 91, 721-723, 1963.
- 25 — Timin H. and Wolter M. - E. E. G. Changes following immunisation with Hempt vaccine. - J. Amer. Med. Assoc., 218, 738--, 1971.
- 26 — Türkay N., Semple kuduz aşısının antijenik kudretini muhafaza müddeti üzerinde araştırma., Symposium la rage et la lyophilisation, 66 - 70, 19 - 22 Eylül 1957, İstanbul,
- 27 — Türkay N. - Türkiye'de 1954 - 1955 - 1956 seneleri içinde Semple kuduz aşısı tatbikatı ile Ankara Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsünde Hogyes - Philipps metodu ile aşı tatbikatında alınan sonuçlar. Symposium la rage et la lyophilisation, 75 - 105, 19 - 22 Eylül 1957, İstanbul.

PROTOZOALARIN ELEKTRİK VE ELEKTROLİT ALANLARDA DAVRANIŞLARI

Doz. Dr. Dr. CHRISTOW

Fachhochschule Hildesheim - Holzminden. Seminar für Sozialhygiene, 32
Hildesheim/ALMANYA

ÖZET

Tek hücreli organizmalar ve doğru elektrik akımıyla elektrolitik alanda yapılan çalışmalarda üç çeşit protozoalarla farklı sonuçlar alınmıştır. Her bir protist, kendi fizyolojik seçkinliğine göre bu sonuçların ortaya çıkmasını etkilemiş olmaktadır. Bu deneylerde uygulanan doğru akım şiddetinin spektrumu, diğer tek hücrelilerde de benzer çalışmaların yapılmasına olanak hazırlamış sayılır.

Paramaecia'ların elektrolitik bir alanda katoda doğru hareketleri, bunlara özgül bir olay olarak gözükmüyor. Glaucoma ve Trichomonae'lar elektrolitik bir alanda nötral davranmışlardır. Deneylerde, özel olarak dikkati çeken hal, Glaucoma'lara uygulanan 600 V. lık yüksek elektrik gerilimi bunlarda hiç bir etki yapmamış olmasıdır. Trichomonae'lar damlanın her tarafında yaygın olarak kümeler halinde toplanmış ve özel bir tip reaksiyon göstermişlerdir. Tek hücreli protozoaların elektriksel alanda bu birbirinden farklı davranışlarının mekanizması hemen tümüyle aydınlanmış sayılmaz.

GİRİŞ

Elektrik akımının canlı hücreler üzerinde yaptığı çeşitli etkiler 1926'lardan bu yana bilim adamlarınca gözlenmiş ve incelenmiştir; nitekim STERN 1926'da yayınladığı kitabında, NOLLET'in 1747'de, KÜHNENİN 1864'de, MENDELSON ve APOSTOLI 1890'da ve yine PROCHOWMIK ve SPATH'in aynı yıllarda, elektrik akımının

uyarıcı ve öldürücü etkilerini deneylerle göstermişlerdir (10). Sonucu araştırmacı grubu elektrik akımının sıvı besiyerlerinde bakterisit etkisinin farklılığına dikkati çekmişlerdir. 1893'de S. KRUGER, elektrolitik bir alanda ortamın ısınması önlenmesi halinde elektrik akımının ne kadar güçlendirilirse güçlendirilsin canlı hücreyi öldüremediğini göstermiştir. 1903'de LEHMANN ve ZIERLER, elektrik akımının canlı hücreler üzerindeki çeşitli etkilerinin ısı, elektrolizyonun oluşumu gibi elektrolitiklerdeki parçalanma ürünlerince sağlandığını saptamışlardır. Bu arada sabit elektrik akımının öldürme yönünden etkisizliği de gösterilmiştir. Diğer yandan, alternatif elektrik akımının su, süt ve diğer sıvılardaki bakterisit etkileri inceleme konusu olmuş ve sonuçlar açıklanmıştır. 1919'da SCHEIL-MERDINE sütü yüksek gerilimli elektrik akımı ile sterilize etmeği denemiştir (8). Daha sonraki yıllarda bir çok araştırmacıların tanıyan patojen mikroorganizmalarla çalışarak yüksek gerilimli elektrik akımının çeşitli koşullardaki etkilerini incelediklerini izliyoruz; elde edilen bulguların her zaman ve değişik koşullarda birbirini desteklemediği görülmektedir.

«Fonksiyonel polarite» anlayışı bir çok elektrofizyolojistler tarafından birleştirilmeğe çalışılmıştır. Elipzoit poler maddeler ya da moloküller ve onların etkili komponentleri üzerinde iç potansiyel enerjileri için 1952'de STUART (12) ve 1956'da STEPPUHN'un (11) görüşleri yer almıştır. Diğer yandan metal-su bileşiminin galvanik sistemde tayin edilen potansiyeli, SCHOTT (1953) tarafından molökül çözünme ortamının adsorbsiyon teorisi, anlamında değerlendirilmiştir (9). SCHEMINSKY ve ark. (1926 - 1948) (5, 6, 7) su altında elektrik akımı geçirilen bir organizmada, uyarım reaksiyonu ile ilgili 5 nokta saptamışlardır :

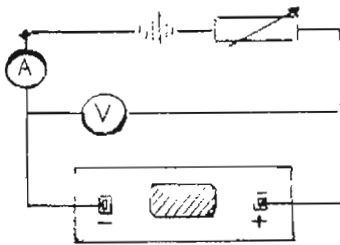
1. Hayvan ya da mikroorganizmanın cinsi
2. Fizyolojik durumu
3. Elektrik akımı hatları boyunca ya da kutuplara yöneliş
4. Akım etkisinin cinsi
5. Elektrik etkisinin gücü.

Canlı hücrelerin, protoplazma ve nükleuslarının ayrı nitelikte elektrik yükü taşımalarının saptanması olayı yanında, çeşitli başka

oluşumlar hücrelerle elektrik akımı arasındaki ilişkilerde devamlı olarak birbirinden farklı bulgular elde edilmesinin belkide en önemli nedenleridir. Böylece elektrik akımının yaşayan organizmalar üzerine biyolojik etkisi hakkında başkaca ve özel çalışmalar yapılması gereği kendini duyurmakta ve devam etmektedir. Bu çalışmamızda biz (serbest yaşayan - Paramaecia'lar Glaucoma'lar ve paraziter Trichomonae'lar) ile elektrobiyolojik araştırmalar yapmayı planladık.

METOD

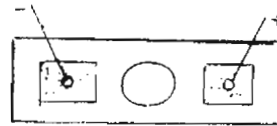
I. Elektrik alanı : Bir lamın ortasına bir damla protozoa kültürü konur; bunun yanına damla ile temas etmeyecek şekilde iki elektrod yerleştirilir, (Şekil 1 a). Elektrodalara sıfırdan 600 V. kadar ayarlanabilen doğru akımlı eşit bir elektrik gerilimi verilir. Parazit süspansiyonunu kuşatan gerilimi artırmak için, tertibat şekildeki gibi değiştirilmiştir, (Şekil 1 b). Önce lam üzerinde üç çukur açılır. Dıştaki çukurlara iyi bir iletken elektrolit konarak elektrodlar buralara daldırılır. Ortadaki çukura parazit süspansiyonu konur. Elektrolit ve parazit süspansiyonunun ayrılması çok ince bir duvarla gerçekleştirilmiştir. Deneyler, bir lam üzerine 1 mm kalınlıkta yumurta albumini ya da sarısının yayılması ve kuagülasyonu ile elde edilecek ortamda da yapılabilir, (Şekil 1 c). Bu son durumda elektrodun biri parazit süspansiyonunun altına diğeri, lamın alt yüz-



Şekil 1 a
Kültür damlası ile elektrodların yerleştirilmesi

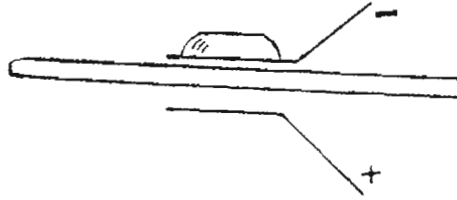


Şekil 1 b
Parazit süspansiyonunu kuşatan gerilimi artırmak için tertibat

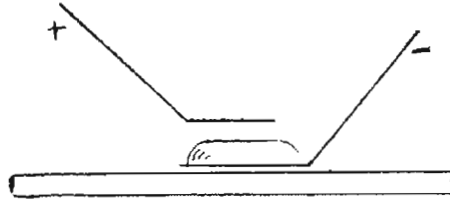


Şekil 1 c
Yumurta albumini veya sarısı yayılması ve kuagülasyonu ile elde edilen deney ortamı

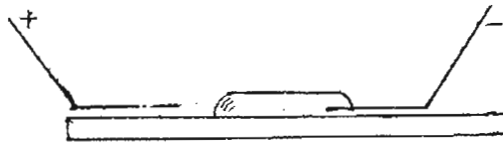
züne ya da süspansiyonun üstüne uygulanabilir, (Şekil 2 a b c). Son bir şekil olarak, elektroliz sahası parazit süspansiyonundan geçen akımın değişmelerini daha iyi izlemek üzere Şekil - 3 deki gibi bir dikdörtgenin köşelerine elektrotların uygulanması ile gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2 a



Şekil 2 b

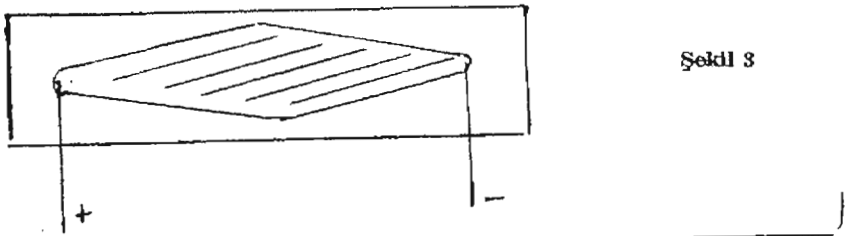


Şekil 2 c

Elektrotların deney ortamına uygulaması



Elektrotun şekli



Şekil 3

Elektroliz sahası

Deneyde serbest yaşayan Protozoalardan paramaecia'lar Glaucoma'lar ve sığırlarda cinsel bir hastalık salgını etkeni olan Trichomonas Faetus (Christow - 1973) lar kullanıldı.

Trichomonaslar önce GÖRTLER'in tarif ettiği sıvı bir besi yerinde çoğaltılır. Bu besi yerinin özelliği şöyledir (1000 ml su + 10 gr. pepton + 3 gr. NaCl + 2 gr. Na fosfat + 21 gr. glukoz + 200 ml. inaktive normal at serumu ile antibiyotik olarak 200.000 U. penisillin ve 5 gr. streptomisin). Deneyde ortalama 48 saatlık bol üretilmiş hareketli parazitlerden yararlanılmıştır. Protozoalarda elektrik akımı sonucu gözlenen değişimler mikro fotoğrafları çekilerek tesbit edilmiştir. Paramaecia'lar, bir petri kutusu içerisine konan saf musluk suyu ve bunun içerisine, bir sargı bezine bağlanarak sarkıtılmış taze patates kabukları (pH : 6.65) içerisinde üretilir.

SONUÇLAR

6, 12 ve 24 V. elektrik akımına bırakılan paramaecia'lar normal görünümlerini muhafaza ederler. Daha yüksek gerilimde (100 - 600 V.) bazı paramaecia'lar kısmen yuvarlak şekil alırlar; elektrolit alanda enteresan bir görünüş arz ederler. Deneyden önce her yönden hareketler gösteren paramaecia'lar, elektrik akımı verilmesinden sonra değişik bir davranışa girerler; bunların negatif elektroda doğru sallanarak ve kendi etrafında dönerek yüzdükleri gözlenir; şekilleri yuvarlaklaşır. Bu olay anoda yaklaştıkça daha belirgin hale gelir. Belirli bir uzaklıkta durur ve sallantıya devam ederler. Elektrik akımı kesilince, tamamen yuvarlaklaşmamış paramaecia'lar geriye doğru hareket ederler. Olayın süresi önemlidir.

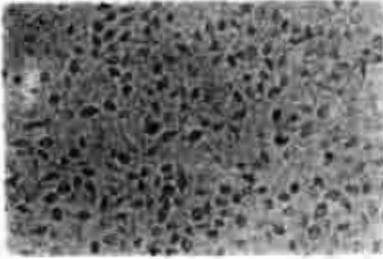
Akımdan kısa süre etkilenen paramiciumlar'da bölünme prosesi hızlanır.

1. Glaucoma; Bunların ekilme ve üretilmesi paramaecia'lar gibidir Glaucoma'larla yukardakine benzer denemeler yapılmıştır.

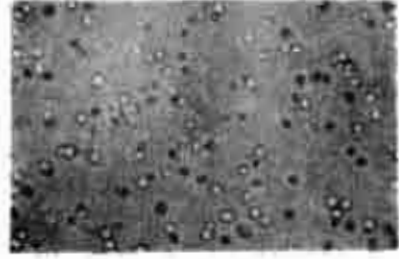
Düşük gerilimli elektrik akımı uygulandığında bir özellik olmasına karşılık 100 - 600 V. luk akım uygulandığı zaman aşağıda sıralanan olaylar gözlemlendi. Hareketlerde önce hızlanma ve arkasından yavaşlama gösterirler; Elektrodalara özel bir yöneliş göstermezler, elektrobiyolojik olarak ilgisiz kalırlar.

2. Trichomonae'larda yapılan deneyleri mikrofotograflarla tesbit etmeye çalıştık. Düşük gerilimli elektrik akımında önemli ve kayda değer bir değişiklik olmadı, (Şekil 4 a). Buna karşılık 100 - 600 V, ve daha yüksek gerilimli elektrik akımı verildiği zaman gözlenen oluşumlar şöylece saptanmıştır. Akımın verilmesiyle hareketlerde belirgin bir hızlanma ve arkasından yavaşlamayla beraber şekillerde yuvarlaklaşma (Şekil 4 b) yine bu dönemde Trichomonae'lar titreşerek yüzmüşler ve yer yer kümeler halinde bir araya gelerek toplanmışlardır, (Şekil 4 c). 600 V. luk akım sonunda dönerek hareketlerini sürdürürler ve eriyerek parçalanırlar, (Şekil - 4 d).

Bunlardan bir kaçının daha uzun bir süre canlılıklarını sürdürdükleri gözlenmiştir, (Şekil - 4 e) .



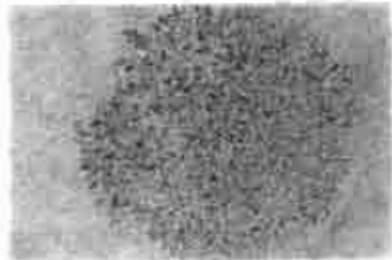
Şekil. 4 a
Trichomonas foetus kontrol kültürünün canlı iken görüntüsü
(büyütme : yaklaşık olarak 300 defa)



Şekil. 4 b
Akım verilmesiyle Trichomonae'ların şekilleri yuvarlaklaşır.



Şekil. 4 c
Akım verilmesiyle Trichomonae'ların kümeler halinde bir araya gelmeleri



Şekil. 4 d
600 V. luk akım sonunda Trichomonae'ların eriyerek parçalanmaları.



Şekil. 4 e
Canlıklarını sürdüren bir kağıt
Trichomonae.

TARTIŞMA

M. VERWORN (1928)'a (13) göre *Amoeba Limax*, *Amoeba verrocosa*, *A. diffluens*, küçük ciliata cinsi *pleuronema* ve *stylonychia* katodik galvanotaksi gösterirler. Bizim denemelerimizde hatırlanacağı gibi paramaecia'lar anodik galvanotaksi göstermişlerdir.

Infusorien'lerin galvanotaksidaki davranışlarının etraflı analizi, yani anodik, katodik ya da transversal galvanotaksi göstermeleri ile ilgili olarak 1900'lerde PUTTER, 1903'lerde WALLERGRN, açıklamalar yapmışlardır. 1905'lerde COEN ve BARRAT, canlı hücrenin kişisel bir elektrik yükünün bulunduğuna dikkati çekmişlerdir (10).

Hücre zarı geçirgenliği, canlı protoplazmanın elektrik yükünün gücü ve dağılımı sonucu olarak çevredeki elektrik akımının etkisine değişik biçimde cevap verecektir. Bunları şöyle sıralayabiliriz : 1) Hücre ve çevredeki sıvının geçirgenlik niteliklerindeki farklılık, 2) gaz direnci, 3) Deney objektinin durumu, 4) Uyarı odasının büyüklüğü ve 5) Uyarı odasındaki hücrelerin sayısı. (1925) de KLEIBER ve (1947) de SCHEMINSKY (3, 5) elektrik akımı yoğunluğu ilişkilerini göstermek için bir model geliştirdiler. Bu modelde elektrik akım yollarının geçişini açıklamak kolay olmamıştır.

Deney objektivi ve uyarı odası mihveri (elektrik eksen) ile paralel bir şekilde devir yapar. Akım hatlarının komponentleri nazara alınarak sınırlandırılır. Elektrik alan kuvveti sadece elektrotların uzaklığı (5) ve elektrotlardaki gerilim (V) (volt) ile aşağıdaki formülle hesaplanır.

$$E_b = \frac{V \text{ (volt)}}{S \text{ sm}}$$

Bu E_b saha şiddeti, hücrenin içinde düşük bir saha şiddeti E_k ya tekabül eder. Elektrik akımının canlıda aynı şekilde olduğunu yani, akım hatlarının üzviyette eşit bir şekilde ve aynı yoğunlukta geçtiğini kabul edebiliriz. E_b alanını olarak kabul etmemiz aslında bir sınırlama ifade etmez. Her şeyden önce biyolojik uyarma muayenelerinde elektrotların ölçümlerde, alana imkâna göre benzer şekil verilir. Mümkün olan hallerde deney objektivi çevresinde hemen daima orta derecede alan gerilimi sağlanır.

Hücreler, hücre süspansiyonları ve dokular, elektriksel yönden elektrolitlere veya bir elektrolitin diğer birinin içindeki elektrolit süspansiyonuna benzer şekilde davranırlar. Bu koşullar altında elektrik akımı kanunları biyolojik materyal üzerine uygulanır. BEIER (1968) elektroforezde canlı hücrelerin yer değiştirmeleri ancak hücrenin yüzeyindeki elektriksel yüklere dayanmaktadır (1).

Büyük hücrelerde plazma içindeki kolloitlerin elektrik yüklerinin tüm hücrenin yer değiştirmesi üzerine etkisi olabilir. Canlı hücrelerle çalışmalarda, bunların yüzeylerinde ve içlerinde çeşitli yükleri kapsayan sistemlerin bulunduğunu hatırlamak gereklidir. Bu çeşit sistemler bu güne kadar fizikokemistler tarafından yeterince incelenmiş değildir. Şayet Koaseroatların incelenmesi istisna edilirse (HEILBRUNN 1958), hücrenin polarizasyon fenomeni yalnız dipol teorisiyle değil aynı zamanda zar teorisiyle de aydınlatılabilir (2). Zar teorisine göre, hücre içerisindeki serbest iyonlar dış elektrik alanının etkisi altındadırlar. Elektrik yüklerine göre yer değiştiren iyonlar hücre zarının iç yüzeyinde toplanırlar. Bu zar ideal bir izolator teşkil eder, iyonların daha fazla hareketine engel olur. Zar teorisinin yanında hücre permaabilitesinin SORPTION teorisinde yer almıştır. Bu teori protoplazmanın sorpsion seviyesi sebebiyle, her hangi bir madde için hücrenin kuvvetli veya zayıf permaabilitesine neden olur. Sorption seviyesi olarak protoplazmanın bir cisme karşı çözünürlük, adsorbsiyon ve kimyasal bağlanma kabiliyetinin yüksekliği anlaşılır. Serbest yaşayan protozoalar bir damla su içerisinde deneye girmiş durumda oluyorlar. Su bulunduğu gibi, daima az miktarda da olsa H^+ ve OH^- iyonları ihtiva eder. Bu iyonizasyon durumu elektrolitik alanda güçlenir. Bazı hücrelerin

protoplasma kolloidi, örneğin paramaecia'larda pozitif iyonları spesifik olarak adsorbe edebilirler. Bu olayın sonucu olarak böyle hücreler katoda doğru olağanüstü bir hareket gücü ile yönelirler.

Bu koşullar içerisinde ve yüksek elektrik akımı altında adsorbsiyon kabiliyeti bulunmayan veya muhtelif iyonları adsorbe eden hücreler elektrolitik alanda nötral, (Glaucoma'lar da olduğu gibi) kalırlar veya spesifik bir adsorbsiyon göstermeden özel bir davranış içinde bulunurlar, (Trichomanalarda olduğu gibi). Dipollerin adsorbsiyonu için şu kurallar geçerlidir. Spesifik adsorbsiyonda hücreler, dipol moleküllerinden bir örtü alırlar. Bunların bir polü hücre cidarına yöneliktir. Diğer pol dışarıya doğrudur ve elektrodlar arasındaki hareketin yönünü tayin eder.

Dipol molekülleriyle kuşatılmış paramaecia hücreleri katoda doğru hareket ederler. Diğer organizmalarda protoplazma, seçilmiş adsorbsiyon gösterir. Hemen eşit bu kabiliyetle protoplazma dipol moleküllerinin negatif ve pozitif pollerini çeker.

Dipol moleküllerinin düzensiz sistemi yüzünden hücre etrafının kuşatılması sonucu nötr kalır. Glaucomada durum böyle görünmektedir. Buna ek olarak, elektrofizyolojik olaylar, Trichomonae'ların özel davranış tarzlarını tayin ederler.

Şüphesiz, protozoaların elektrobiyolojik reaksiyon tarzlarını fiziksel ve kimyasal kurallara göre tam anlamıyla çözmek bir ölçüde mümkün olabilmektedir.

UBER DAS VERHALTEN VON PROTOZOEN IM ELEKTRISCHEN UND ELEKTROLYTISCHEN FELD

ZUSAMMENFASSUNG

Der Gleichstrom erzeugt in unseren Experimenten Wirkungen, welche die bei uns verwendeten einzelligen Organismen unter gleichen Bedingungen unterscheiden.

Die Versuchsprotisten zeigen verschiedenes Verhalten, welches die Möglichkeit gibt, über die physiologische Spezifität ihre Eigenschaften nachzudenken.

Das bei diesem Experimenten angewandte Spektrum der Gleichstromstärke erwies sich als eine Möglichkeit zu Forschungen auch bei anderen Einzellern.

Charakteristisch erscheint die Bewegung der Paramaecien im elektrolytischen Feld zur Kathode.

Glaucoma und Trichomonaden verhalten sich in einem elektrolytischen Feld «neutral»; Besonders interessant ist die Tatsache, daß Glaucoma in unseren Experimenten die höchste angewendete Stromstärke (600 V) aushalten.

Trichomonaden reagieren mit Formabrundungen und Gruppierungen in verschiedenen Punkten des Mediumtropfens.

Die Protozoen manifestieren unterschiedliche elektrobiologische Reaktionsweise, deren Mechanismus noch nicht völlig geklärt sein konnte.

K A Y N A K L A R

- 1) Eeler, W. : Biophysik. Verlag Georg Thieme, Leipzig 1963.
- 2) Heilbrunn, L. V. : Grundzüge der allgemeinen Physiologie Springer Verlag, Berlin, 1958.
- 3) Kleiber, M. : Einwirkung elektrischer Ströme auf Mikroorganismen Blochem. Zschr. 160, 312, 1925.
- 4) Scheminsky, F. : Einfluß dauernder elektr. Durchströmung auf Lebewes Arch. mikrosk. Anat. 315, 98, 1923.
- 5) Scheminsky, F. u. Schemsky, R. : Über die WechselstromEinstellung bei einigen Ciliaten, Pflügers Archiv 213. 112, 1926.
- 6) Scheminsky, F. : Nachweis polarer Durchlassingkeitssteigerung am elektrisch durchströmten Forellenei Arch. ges. Physiol. 232, 808, 1933.
- 7) Scheminsky, F. : Galvanonarkose, galvanischer Krampf und die Frage der funktionellen Polarität Experientia Vol. IV. F. 2, 63, 1948.
- 8) Schellmerdine, O. : Zur Frage der Sterilisation Molkerel Ztg., Berlin, 25, 317, 1919.
- 9) Schott, G. : Über die potentiale der metalle in fredionigen Lösunger Habil. Leipzig, 1953.
- 10) Stern, K. : Elektrophysiologie der Pflanzen Springer Verlag, Berlin, 1926.
- 11) Steppuhn, A. : Über das innere Feld beim Kerz - Effekt von Dipolflüssigkeiten Diss. Aachen, 1956.
- 12) Stuart, H. A. : Die Struktur der freien Molekül Springer Verlag, Berlin, S. 416, 1952.
- 13) Verworn, M. : Allgemeine Physiologie G. Thieme Verlag, Jena 1928.

POLIVALAN BİR ANTELMİNTİK «THIABENDAZOLE» İLE TEDAVİ DENEYLERİMİZ

Dr. Fahamet YALÇINKAYA

Reflk Saydam Merkez Hif. Ens. Parazitoloji Lab.

ÖZET

27 si erkek ve 15'i kadın olan 42 hastada mintezol «thiabendazole» uygulandı.

25 <i>T. trichiura</i>	vakasında	% 12	iyilik
23 <i>A. lumbricoides</i>	»	% 78	»
12 <i>E. vermicularis</i>	»	% 83	»
3 <i>Trichostrongylus</i> spp.	»	% 100	» sağlandı.

2 *N. americanus* vakasının birinde iyilik sağlandı, birinde yumurtalar yine görüldü. 2 *H. nana* vak'asında ise ilâç etkisiz kaldı. Thiabendazole uyguladığımız 42 hastanın 22 sinde (% 52) az ya da çok yan etki görüldü. 20 sinde şikâyet olmadı. 22 kişinin 4 ünde kusma, 18 inde bulantı, halsizlik, sersemlik, titreme, uykusuzluk, sıkıntı bildirildi. Bu kadar yüksek oranda yan etkiyi, bugüne dek kullandığımız hiç bir antelmintikte gözlemedik.

GİRİŞ

Bazı Nematod infeksiyonlarına karşı etkinliği yüksek bir antelmintiğin bulunmayışı, sürekli bir araştırmayı gerektirmektedir. Dithiazanine'den sonra thiabendazole'ün ortaya çıkışı böyle bir gereksinim ile olmuştur.

Yurdumuzda 10 koyun üzerinde yapılan bir araştırmada thiabendazole'ün etkisi, *Trichuris* spp. e % 58.95 ve *Trichostrongylus* spp. e % 100 bulunmuştur (11). Yine yurdumuzda 50 kişide yapılan bir deneye göre Ascariose'da % 90, Trichuriose'da % 22 iyilik sağlanmıştır.

Yabancı kaynaklara göre ilâcın özellikle Anguillulose'da ki etkisi yüksektir (2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 13, 14, 18), buna karşı Trichuriose'daki etkisi ya çok zayıf olmuştur (6, 8) ya da etkisiz kalmıştır (19, 21).

Oxyurose ve Ancylostomose'daki etkisi ise bazı kaynaklara göre sınırlı bulunmuş (9, 16, 20), bazılarında göre daha iyi olmuştur (10, 14, 19).

İlâç, yurdumuzda bulunmayan bazı parazitose'larda da denenmiş ve olumlu sonuçlar alınmıştır. Trichinose'da (5), Dracunculose'da (1, 17), Fransız Antillerinde gözlenen bir Syngamose vak'asında (12), bir Kamboçyalıya ait olan Gnathostomose vak'asında (3) ve bir de Surinam yerlisi bir zenci çocuğa ait Lagochilascaris minor vak'asında (15) olduğu gibi.

MATERYAL VE METOD

Laboratuvarımıza baş vuran ve çeşitli barsak helminthe'leri taşıyan hastaların 42 sinde thiabendazole denendi. Bu 42 hastanın 15 i kadın, 27 si erkektir. Hastalarımızın koproparazitolojik muayeneleri doymuş tuzlu su metodu ile yapıldı, yumurta sayımı içinde Stool metodu uygulandı. Araştırmamızda kullandığımız thiabendazole, (2 - (4' - thiazoly) - benzimidazole) bileşiminde, çabuk absorbe olan, idrarla hızla atılan, suda ve alkolde eriyen, beyaz billuri bir maddedir.

Mintezol (thiabendazole) ün 500 mgr. lık çiğneme tabletleri 50 mgr/kg olarak kullanıldı. Günlük doz ikiye bölünerek ve ilk yarısı akşam yemeğinden sonra, yatarken, diğeri sabah kahvaltıdan sonra verildi. Çiğneme tabletlerinin tadının hoş ve kokusunun güzel oluşu nedeniyle alınışı kolay oldu. Ayrıca özel diyet ve müshile gereksinim duyulmadı. Tedaviden sonra hastalarımız aylarca gözlemlendi ve kontrol muayeneleri 10 gün, 1 ay, 2 ay, 3 ay sonra olmak üzere bir çok kez yinelenildi.

BULGULAR

Tedavi uyguladığımız 42 parazitose'lunun 25 inde bir tür, 10 unda 2 tür, 6 sında 3 tür, birinde de 4 tür helminthe bulunmakta idi. Helminthe türlerinin yayılışı da şöyle idi :

25 vak'ada		<i>T. trichiura</i>
23	»	<i>A. lumbricoides</i>
12	»	<i>E. vermicularis</i>
3	»	<i>Trichostrongylus</i> spp.
2	»	<i>N. americanus</i>
2	»	<i>H. nana</i>

25 Trichurirose'lunun ancak 3 ünde (% 12) tam iyilik sağlandı, 22 sinin (% 88) kontrol muayenelerinde parazit yumurtaları yine görüldü. Tam iyilik sağlanan hastaların birinde bir kür, birinde iki kür ve diğerinde de üç kür ilâçla bu sonuca varıldı. 22 başarısız hastanın 16 sında bir kür, 5 inde iki kür ve birinde de üç kür ilâç uygulandı.

23 Ascaridose'lunun 18 inde (% 78) tam iyilik oldu 5 inde (% 21) yumurtalar yine görüldü. Sonucu olumsuz saydığımız 3 hastaya bir kür, 2 hastaya da iki kür ilâç uygulandı ve 5 hastanın hepsinden, çok sayıda *Ascaris* düşmüş olduğu halde, kontrol muayenelerinde yumurtalar yine görüldüğü için sonuç olumsuz sayıldı. Her iki parasitose'da kontrol muayenesinde yumurta sayısında da fazla bir azalma olmadı.

12 Oxyurose'lunun 10 unda (% 83) tam iyilik sağlandı, 2 sinde (% 16) başarısız kalındı. İyilik sağlanan 10 kişinin 2 sinde iki kür uygulandı.

3 Trichostrongylose'lunun 3 ünde de bir kür tedavi ile iyilik elde edildi (% 100).

2 Necatoriose'lunun 1 inde iyilik sağlandı 1 inde yumurtalar yine görüldü (% 50). Ancak deneme yaptığımız Trichostrongylose ve Necatoriose vak'alarının azlığı, bizi kesin bir kaniyaya vurduramadı.

2 Hymenolepiasis vak'asında ise ilâç etkisiz kaldı.

Thiabendazole uyguladığımız 42 hastanın 22 sinde (% 52) az ya da çok yan etki görüldü, 20 sinde şikâyet olmadı. 22 kişinin 4 ünde kusma, 18 inde de bulantı, halsizlik, sersemlik, titreme, uykusuzluk, sıkıntı bildirildi.

Bukadar yüksek oranda yan etkiyi, bugüne dek kullandığımız hiç bir antelmintikte gözlemedik.

TARTIŞMA VE SONUÇ

1958 de bazı cyanine'lerin ve özellikle dithiazanine'in bulunuşuna kadar Anguillulose'un (*Strongylus stercoralis*) pratik olarak tedavisi olanaksızdı. İmidazole derivesi olan thiabendazole'ün ise etkisi dikkate değer gösteriliyor (13). Yabancı kaynaklara göre (2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 13, 14, 18) ilâcın bu parasitose'daki etkisi çok yüksek olduğu için yan etkilerine rağmen Anguillulose'da tek olanak olarak görünüyor.

Yugoslavyada 30 Strongyloidose'luda parazit infeksiyonu eradike edilmiştir (2). 100 Strongyloidose'ludaki iyilik oranı % 86 olmuştur (9). Yinelenen dozlarla Strongyloidosedaki iyilik oranı % 100 e çıkarılabilmıştır (14). Kaynaklara göre (18, 21) thiabendazole Strongyloidose'un tedavisinde en iyi ilâçtır. Biz bu parasitose'a karşı ilâcı deneyemediğimiz için bir gözlemimiz olmadı.

Günümüze dek Trichuriose'un etkili bir tedavisi bulunmayışı, bu parasitose'a karşı her polivalan antelmintiğin denenmesi gereksinimini duyuruyor. Fakat thiabendazole'de diğer polivalan antelmintikler gibi ya çok az etki gösterniş (6, 8) ya da etkisiz kalmıştır (19, 21). Bizim araştırmamızda da bu oran çok düşük olmuştur (% 12).

Kanımıza göre yan etkisi bukadar çok olan bir antelmintiğin, Ascaridose, Oxyurose, Necatoriose gibi spesifik ilâçları bulunan parasitose'lara karşı kullanılması gereksizdir. Trichuriose'da ise diğer polivalan antelmintikler gibi denenebilir. İlâç, kaynaklarda da bildirildiği gibi Anguillulose, Trichinose (5), Dracunculose (1, 17), Syngamose ve Gnathostomose'da uygulanabilir (3, 12).

Thiabendazole'ün yan etkileri çoktur. Bu konuda elimizdeki kaynaklarla, bizim bulgularımız arasında bir benzerlik vardır.

İlâcın 50 kişide denendiği bir araştırmada (21), 26 kişide bulantı, kusma, başdönmesi, göz kararması, yeşil görme ve baygınlık görülmüştür. İlâcın kullanıldığı 100 çocuğun 40 ında bulantı, 7 sinde bulantı ve kusma, 3 ünde de yatakta kalmayı gerektiren gastro - anterit belirtiler olmuştur (17).

Strongyloidose'lu 30 hastanın 16 sında bulantı görülmüştür (2). 30 mg/kg lık doz ile yan etkinin az olacağı fakat yine de bulantı, kusma, baş dönmesi, anoreksi'nin görüldüğü bildirilmiştir (19). 2.5 gr. lık thiabendazole ile tedavide kusma ve baş dönmesi gibi yan etkiler saptanmıştır (20). İlacın denendiği başka bir çalışmada hastaların % 50 sinde dayanıksızlık belirtileri bildirilmiştir (6). 100 Strongyloidose'lu hastaya 50 mg/kg thiabendazole verildiğinde hastaların % 46 sında baş dönmesi, % 24 ünde bulantı, % 15 inde baş ağrısı ve kusma görülmüştür (9). Bizim araştırmamızda da 42 hastanın 22 sinde (% 52) yan etki gözlenmiştir.

Résumé

ESSAIS DE TRAITEMENT PAR LE THIABENDAZOLE DANS LES HELMINTHOSES

Nos essais par le thiabendazole ont été effectués chez quarante deux malades, 27 d'entre eux sont hommes et 15 autres sont femmes.

Nous avons administré à la dose orale de 50 mg/kg en deux prise.

Nous avons noté 12 % de guérisons chez 25 cas de Trichiu rose, 78 % de guérisons chez 23 cas d'ascaridose, 83 % de guérisons chez 12 cas d'oxyurose, 100 % de guérisons chez 3 cas de trichostromylose. Dans l'un de deux cas de *N. americanus*, nous avons pu assuré une amélioration et dans l'autre un échec. Ce médicament s'est montré inefficace dans deux cas *H. nana*.

Les examens parasitologiques de controle ont été effectués 3 - 4 fois après 10 jours et un, deux, trois mois.

Dans 22 cas, le médicament n'a pas été bien toléré par les malades.

K A Y N A K L A R

1. Belcher. D. W., Wurapa. F. K., Ward. W. B. : Failure of thiabendazole and metronidazole in the treatment and suppression of Guinea worm disease. The amer. J. trop. med. hyg. 24. 444. 1975.
2. Bezjak. E. : A clinical trial of thiabendazole in Strongyloidiasis. The amer. J. trop. med. hyg. 17. 733 - 737. 1968.

3. Brumpt. L. C., Sangkim. K., Petithory J. L. : Oedèmes ambulants de la face avec hyperéosinophilie chez un Cambodgien. Traitement par le thiabendazole (Gnathostomose supposée). Bull. soc. path. exot. 66. 642 - 646. 1973.
4. Cahill K. M. : Thiabendazole in massive Strongyloidiasis. The amer. J. trop. med. hyg. 16. 451 - 453. 1967.
5. Chevrel, B. : Un traitement nouveau des infestations parasitaires : Le thiabendazole. La presse medicale. 78. 1740. 1970.
6. David. B. R. : Treatment of human intestinal helminthiasis with thiabendazole. The amer. j. trop. med. hyg. 14. 618 - 621. 1965.
7. Franz. K. H. : Clinical trials with thiabendazole against human strongyloidiasis. The amer. J. trop. med. hyg. 12. 211 - 214. 1963.
8. Franz. K. H., Schneider. W. J., Pohlman. M. H. : Clinical trials with thiabendazole against intestinal nematodes infecting humans. The amer. J. trop. med. hyg. 14. 383 - 387. 1965.
9. Gentilini, M. et Colle. : Traitement de la strongyloïdose par le thiabendazole. La presse medicale, 75. 2341 - 2343. 1967.
10. Gentilini, M. et Colle. : Traitement de l'ankylostomiase par l'association thiabendazole - lévamisole. Bull. soc. path. exot. 64. 891 - 899. 1971.
11. Güralp. N. Tiğın. Y. : Koyunların metastrongylose ve trichostrongylose'unun tedavisinde Neguvon ve thiabendazole'un etkisine dair mukayeseli deneyler. A. vet. fak. derg. XIII. 1966.
12. Junod. C., Philbert. M., Sang. H. T. : Une observation de syngamose humaine a localisation bronchique. Premier cas traité et guéri par le thiabendazole. Bull. soc. path. exot. 63. 1970.
13. Lapierre. J., Hien T. V. : L'anguillulose. Aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutique. A propos de 300 cas observés. La presse medicale. 78. 1983. 1970.
14. Most. H. et All : The treatment of strongyloides and Enterobius infections with thiabendazole. The amer. J. trop. med. hgy. 14. 379 - 383. 1965.
15. Oostburg. B. F. J. : Thiabendazole therapy of lagochilascaris minor infection in Surinam. The. amer. J. trop. med. hgy. 20. 580 - 583. 1971.
16. Pestre. M. et Colle. : Essai de traitement de l'oxyurose par le thiabendazole. Bull. soc. path. exot. 61. 1968.
17. Raffier. G. : Activité du thiabendazole dans la Dracunculose. Bull. soc. path. exot. 62. 581 - 593. 1969.
18. Rouquès. L. : L'anguillulose et son traitement. La presse medicale. 73. 2500. 1965.
19. Salunkhe. D. S., Gaitonde. B. B., Vakil. B. J. : Clinical evaluation of a new anthelmintic - thiabendazole (2 - 4 - thiazolyl) - (benzimidazole). The amer. J. trop. med. hyg. 13. 412 - 417. 1964.
20. Unat. E. K., Uluçöl. M., Saygi. G. : Thiabendazole ile insan barsak nematodiazlarının tedavisi. Ist. Tıp Fak. Mec. 1. 61. 1964.
21. Vermell. C., Marguet. S. Rehel. H. : Contribution à l'étude du traitement des helminthiases chez les transplantés. Action du thiabendazole. Bull. soc. path. exot. 58. 933 - 937. 1965.

1974 - 1975 İNFLUENZA MEVSİMİ VE LABORATUVAR BULGULARIMIZ

Dr. Elhan ÖZLÜARDA(*) Çiğdem ARTUK(**) Şükran ATALAY(***)

DSÖ (WHO) Türkiye Ulusal İnfluenza Merkezi, Refik Saydam Merkez
Hıfzıssıhha Enstitüsü, Viroloji ve Virus Aşılı Şubesi

ÖZET

1974 - 1975 influenza mevsiminde bütün dünyada ve ülkemizde gripal enfeksiyon salgınları görülmüştür. Bu salgınlarda etken olarak çoğunlukla influenza A/Port Chalmers/1/73 saptanmıştır. Merkezimizce sağlanabilen ve gribebenzer hastalık tablosu gösteren Enstitümüz personelinden alınan boğaz çalkantı suyu örneklerinden izole ettiğimiz 5 influenza suşunun, aynı virusun hafif antijenik değişime gösteren bir varyantı olduğu, izolanların identifikasyon için gönderildiği Dünya İnfluenza Merkezi (Londra)nce de doğrulanmıştır. 38 ilimizden gönderilen anket cevapları, salgının ülkemizdeki genişliği hakkında fikir vermektedir. Buna dayanarak, önümüzdeki mevsimde influenza A virusun antijenik bünyesinde büyük bir farklanma meydana gelmediği takdirde, ülkemizde bu virüsle büyük bir salgın olmayacağı şimdiden söylenebilir. Halkımızda influenza A virüsle geçirilmiş enfeksiyonların sağladığı ve serolojik testlerle saptadığımız bağışıklığın, gelecek A virus enfeksiyonlarına karşı en azından önümüzdeki mevsim için ve kısmi bir koruma sağlayabileceği düşünülmektedir.

1974 - 1975 İnfluenza Mevsimi

1974 - 1975 influenza mevsiminde Avrupa, Afrika ve Kuzey Amerika'daki bir kısım ülkelerden influenza A salgınları bildiril-

(*) Şube Müdürü, İnfluenza Merkezi Eksperti

(**) Laboratuvar Şefi - Mikrobiyolog

(***) Laboratuvar Teknisyeni

miştir. Bunların şiddet ve genişliği bölgeden bölgeye değişmekteydi, fakat belki de en yaygın ve kliniği şiddetli olanlar Batı Çekoslovakya, Merkezi Afrika Cumhuriyeti ve Fas'ta görülmüştü. Birleşik Krallık'ta influenza indeksleri düşüktü, fakat İskoçya'nın bazı bölgelerinde lokal şiddette salgınlar kaydedilmişti.

İnfluenza vak'alarında artma Avrupa ülkelerinde Ekim (İtalya), Kasım (Çekoslovakya, Fransa, Sovyetler Birliği), Aralık (Bulgaristan, Macaristan, Avusturya, Yugoslavya, B. Almanya, Polonya ve İsveç) 1974 ve Ocak (Romanya, İsviçre, D. Almanya, Danimarka, Finlandiya, Norveç, Hollanda ve Birleşik Krallık) 1975 te başladı ve genellikle bir ay sonra (yalnız İtalya'da Ocak 1975 te ve Polonya'da yine Aralık ayı içinde) salgın haline geldi. Ülkelerin çoğunluğunda hastalık bütün yaş gruplarını etkilemişti. Yalnız Bulgaristan ve B. Almanya küçük çocuklarda daha yaygın olduğunu bildirdiler. Etken, ülkelerin çoğunda A/Port Chalmers/1/73 virusa yakın bulundu. İsviçre, İsveç, Avusturya ve Birleşik Krallık'ta izole edilen suşların bazılarında A/PCh/73 ten farklanma görüldü. Salgınlarda influenza A virus yanında etken olarak, İsviçre'de Mycoplasma pneumoniae ve influenza B virus, Fransa'da influenza B virus, B. Almanya'da influenza B, adenovirus, RS virus ve mycoplasma izole edildi. Ülkelerin çoğunluğunda salgın, Ocak veya Şubat 1975 te, özellikle Kuzey ülkelerinde Mart 1975 te hafiflemeye başladı. Kliniği genellikle selimdi. Yalnız Çekoslovakya'dan bazı ağır vak'alar, bronşit ve pnömoni komplikasyonları ve daha çok 15 - 44 yaşlar arasında görülen ölümler bildirildi.

Asya ülkelerinden İsrail'de Aralık ayında artan influenza vak'aları Ocak 1975 te bütün yaş gruplarını kapsayan salgın haline geldi ve Mart ayı başında şiddeti azaldı. Hastalardan, A/PCh/73 e yakın viruslar yanında B «intermediate» tipte virus ta izole edildi. Hastalığın kliniği orta şiddette idi. Güney - Doğu Asya'da Malaysiya'da Kasım 1974 ortasında A/PCh/73 ile meydana gelen ve bütün yaş gruplarını kapsayan küçük salgın Aralık 1974 te hafifledi. Hong Kong'da ise influenza vak'aları Nisan 1975 sonunda artmaya başladı ve bu vak'alardan izole edilen influenza A virusun hem A/PCh/73ten, hem de A/Scotland/840/74 ten farklanmış olduğu görüldü. Kuzey - Doğu Asya'da Kore Cumhuriyeti'nde Martta başlayan ve daha çok küçük çocukları etkileyen salgında A/PCh/73 e yakın vi-

rus izole edildi. Japonya'da Aralık 1974'te başlayan ve okul çocuklarını etkileyen salgında A/PCh '73 yanında B/Hong Kong 5/72 tipi virus ta izole edildi.

Afrika bölgesinde Madagaskar'da Eylül 1974 te, Kenya'da Kasım'da, Fas (bütün yaş gruplarında), Tunus (daha çok okul çocukları ve genç yetişkinlerde) ve Merkezî Afrika Cumhuriyeti'nde Aralık 1974'te başlayan salgınlarda genellikle A. PCh/73 e benzer, Fas ve M. Afrika Cumhuriyeti'nde ise A/PCh 73 ten farklılaşmış influenza A suşları saptanmıştı.

Amerika Birleşik Devletleri'nde Kasım 1974 te artan influenza vak'aları Aralıkta salgın haline geldi ve ancak Mart 1975 te hafiflemeye başladı. Etkeni A 'PCh/73 e benzeyen salgında ölüm oranı da yüksekti.

1974 -1975 influenza mevsiminde Türkiye'deki influenzaya-benzer hastalıklar durumu, 38 ilden gelen anket cevaplarına göre şöyle idi :

1 — İnflenzaya-benzer hastalık vak'aları, illerin % 13 ünde Kasım 1974 te, % 42 sinde Aralık 1974 te, % 34 ünde Ocak 1975 te ve % 8 inde Şubat 1975 te görülmeye başlamıştır. Hastalık, illerin % 60 ında Ocak 1975 te, % 18 inde Şubat 1975 te salgın haline gelmiştir. Kalan illerin çoğunluğu vak'a artması olduğunu, fakat salgın haline gelmediğini bildirdiler.

2 — Hastalık her yaş grubunu etkilemekle beraber, daha çok okul çağı ve orta -yaş gruplarında görülmüştür. Genel olarak morbidite oranı, ortalama % 10 civarındadır.

3 — Okul ve işyerlerinde devamsızlık oranı ortalama % 14 tür. (Geçen mevsim bu oran % 6 bulunmuştu.) Genellikle okullardaki devamsızlık oranı, işyerlerine nazaran daha fazladır.

4 — Hastalığın klinik seyrinde hakim olan, yüksek ateş, öksürük, baş ve etraf ağrıları, kırıklık gibi tipik gripal ve üst solunum yolu enfeksiyonu belirtilerine ek olarak, illerin % 53 ünde karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal gibi gastroentestinal arazların bir veya birkaçı görülmüştür. Ayrıca 10 ilde (% 26) burun, bir ilde kulak kanaması, bir ilde kulak ağrısı, bir ilde sinirlilik, bayılma, uykusuzluk, psikopatik değişiklikler, ense sertliği, baş dönmesi gibi nörolojik ve meninjizm arazları, bir ilde kas krampları, 3 ilde göz sulan-

ması ve 2 ilde konjonktivit, iki ilde ağız ve burun kenarlarında herpes, iki ilde hipotansiyon, bir ilde ürtiker, 9 ilde anjin ve farinjit saptanmış, bir ilde abortus görülmüştür.

5 — İllerin % 16 sı komplikasyon bildirmemiştir. % 76 sında pnömoni ve bronkopnömoni komplikasyonları saptanmıştır. 11 ilde bronşit, 4 ilde otit, 3 ilde psikopati, 2 ilde tonsilit, birer ilde sinüzit, nefrit, meninjit ve plörezi komplikasyon olarak bildirilmiştir. Genel ortalama komplikasyon oranı % 5 tir.

6 — İllerin % 47 sinde gripal enfeksiyondan ölüm bildirilmemiştir. Diğer illerde ortalama mortalite oranı % 1 civarındadır. Ölümler daha çok süt çocuklarında ve daha az olarak yaşlı kişilerde görülmüştür.

7 — Hastalık vak'aları veya salgınlar 38 ilden 18 inde Şubat, 17 sinde Mart ayında hafiflemiş veya sona ermiştir. Bir il bilgi vermemiş, bir il de Ocak 1975 sonunda vak'aların azaldığını bildirmiştir. Bir il ise Mart ayında salgının devam ettiğini kaydetmiştir.

8 — İllerin % 66 sında, morbidite'nin genellikle sosyo - ekonomik düzeyi düşük, beslenme yetersizliği olan topluluk ve ailelerde, kalabalık yaşam koşullarında fazla olduğu saptanmıştır. 5 il, sosyo - ekonomik durumla ilgili olmaksızın her grupta görüldüğünü bildirmiştir.

1974 - 1975 Mevsiminde Salgınlara Sebep Olan Influenza A Virusun Özellikleri

Son influenza mevsiminde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Influenza Referans ve Araştırma Merkezi (Londra) ne Avrupa ve Afrika ülkelerinden gönderilen virus izolmanları ya A/PCh/73 e benziyorlar veya antijenik farklanma «drift» gösteriyorlardı (A/PCh/73 ferret serumuna karşı, homolog titreye nazaran 3 - 8 kat daha düşük reaksiyon). İskoçya'dan gönderilen izolmanlar en büyük derecede antijenik farklanma gösterdiler ve, 1974 Eylülünde Avustralya'dan gönderilen varyantlara (A/South Australia/54/74) antijenik olarak yakın bulundular. Bu izolmanların, hemagglütinasyon - inhibisyon (HI) testindeki antijenik ilişkileri Tablo I de gösterilmiştir. Bu varyantların, A/Hong Kong/1/68 virus antiserumu ile reaksiyon vermemeleri ve A/England/42/72 antiserumu ile az reak-

Table I — Çeşitli Influenza A virüslerinin Hemagglütinasyon - İnhibisyon Testi ile Gösterilen Antijenik Çapraz - Reaksiyonları

Table I — Antigenic Cross - Reactions of Various Influenza A Viruses as Indicated by Haemagglutination - Inhibition Tests (Wkly Epidem. Rec. : No. 14 - 4 April 1975)

Enfeksiyon sonrası ferret serumları — Post Infection Ferret Sera

Virus susları — Virus Strains		Referans suslar — Reference Strains				Yeni Varyantlar — New Variants				
Ref.	Suslar	A/HK/ 1/68	A/HK/ 107/71	A/Eng/ 42/72	A/PCh/ 1/73	Hann/ 61/73	P.Rico/ 1/74	Eng/ 635/74	A/S. Aust/ 54/74	A/ Aust/ 840/74
	A/Hong Kong/1/68	3 840	480	3 840	480	160	640	60	320	120
	A/Hong Kong/107/71	160	7 680	320	960	240	80	240	80	80
	A/England/42/72	640	160	7 680	1 280	480	320	480	960	480
	A/Port Chalmers/1/73	160	320	960	2 560	1 280	480	640	1 920	640
Yeni Varyantlar	A/Hannover/61/73	< 40	240	1 280	1 280	2 560	480	3 840	5 120	1 920
	A/Puerto Rico/1/74	240	120	160	640	120	1 920	160	480	160
	A/England/635/74	40	120	320	640	960	160	3 840	3 840	1 920
New Variants	A/South Australia/54/74	< 40	120	960	320	1 920	60	480	5 120	1 920
	A/Scotland/840/74	< 40	120	320	320	1 280	120	480	3 840	1 920

tivite göstermeleri, aynı zamanda A/PCh/1/73 antiserumu ile düşük titre vermeleri, A/PCh/73 ten farklı olduklarına işaret etmektedir.

1973 - 1974 mevsiminde Avrupa'da izole edilmiş suşların çoğunluğu A/PCh/73 e benziyorlardı; bununla beraber suşların az bir miktarı antijenik olarak A/Hannover/61/73 veya A/England/635/74 varyantlarına yakındı. Kuzey Amerika izolmanları A/PCh/73 veya A, Puerto Rico/1/74 e (bu varyanta benzeyen suşlar yalnız Puerto Rico'da bulundu) benziyorlardı. 1974 süresinde Güney Yarımküresinde ve Güney - Doğu Asya'daki influenza salgınlarından izole edilenler, Güney Avustralya'daki lokal bir salgından izole edilen suşlar dışında, A/PCh/73 e yakınlık gösteriyorlardı. Güney Avustralya'da izole edilen ve A/South Australia/54/74 ile temsil edilen suşlar ise A/England/42/72 ve A/Port Chalmers/1/73 serumları ile zayıf reaksiyon verdiler.

1974 - 1975 mevsiminde İskoçya'nın bazı bölgelerindeki salgınlarda izole edilen bütün suşlar A/Scotland/840/74 - benzeri idi. Birleşik Krallık'ta, bütün olarak, A/Scot/74 e benzeyen suşlar, Aralık 1974 ve Şubat 1975 arasında gittikçe artan oranlarda bulundular. Geri kalan suşlar A/PCh/73 benzeri veya herikisi arasında «intermediate» olarak idantifiye edildiler. Ayrıca Hollanda, İspanya ve İtalya'da, epidemi sonlarına doğru izole edilen birkaç suş A/Scot/74 olarak idantifiye edildi. 1974 sonları ve 1975 başlarında Coonor, Güney Hindistan'dan izole edilen suşlarla, A/Scot/74 ün yayılma genişliği anlaşılmış oldu. Bununla beraber, çeşitli ülkelerden alınan birkaç suş, A/PCh/73 ten önemli derecede antijenik farklılık göstermekle beraber, A/Scot/74 ten de farklıydılar.

A/Hong Kong/1/68, A/England/42/72 veya A/Port Chalmers/1/73 ün nöramidazına karşı hazırlanmış antiserumlarla yapılan nöraminidaz - inhibisyon (NI) testleri, A/Hann/61/73, A/P. Rico/1/74, A/Eng/635/74, A/S. Aust./54/74 ve A/Scot/840/74 suş varyantlarının, A/PCh/73 ününe antijenik olarak yakın nöraminidaz içerdiklerini gösterdi. Böylece, şimdiki antijenik «drift», yalnız hemaglütinin antijeni ile ilgili görünmektedir.

Influenza A'nın, her iki üç yılda bir olan alışılmış siklusları, son yıllarda birçok ülkelerde her yıl A/HK/1/68 virusun yeni varyantlarının ortaya çıkması ile modifiye olmuştur. 1972 - 73 te - çoğun-

lukla A/HK/68 virusla meydana gelmiş bir epidemiden bir yıl sonra - A/Eng/42/72 ile, orta derecede yayılan bir epidemi vukubuldu. Bu epidemi, evvelki yıl şiddetli bir influenza epidemisinden etkilenmiş olan Doğu Avrupa ülkelerinde de görüldü. Bununla beraber, modifiye varyant A/PCh/73 dünyanın birçok bölgelerinde küçük bir dalgaya sebep olduğu esnada (ekseri mevsim sonuna doğru), D. Almanya ve Sovyetler Birliği dışında birçok Doğu Avrupa ülkeleri 1973 - 1974 mevsiminde A virus enfeksiyonuna uğramadı. Sonra, 1974 - 1975 te, Doğu Avrupa'nın aynı ülkeleri A. PCh/73 e yakın viruslarla olan bir epidemiyi karşılaştılar; bu epidemi, evvelki yıl bu varyantın salgınına uğramış olan ülkelere oranla genellikle daha yaygındı. Bu nedenle, 1973 - 74 te A, Port Chalmers varyantının yayılışındanberi, başlıca iki epidemiyolojik özellik belirgin olarak mevcuttur. Birçok ülke, arka arkaya iki yıl iki küçük influenza A dalgası geçirdi; diğerleri ise bir yıl influenza A enfeksiyonları görülmediği halde ikinci yıl daha geniş bir influenza A dalgasına maruz kaldılar. Komşu iki ülkede bile görülen bu farkları yapan epidemiyolojik nedenler belli değildir. Örneğin, B. Almanya'da 1974 kışında influenza A salgınları olduğu halde Hollanda'da görülmemiştir.

Diğer epidemiyolojik gözlemler de düşündürücüdür. HI testleri ile ölçüldüğü zaman, A/Eng/42/72 den A/PCh/73 e götüren antijenik farklanma, A/HK/68 den A/Eng/42/72 ye götüren evvelki farklanma ile aynı büyüklüktedir ve hem A/PCh/73 hem de A/Eng/72 geniş şekilde yayılmışlardır. Bununla beraber, bilinmeyen nedenlerle, A. Eng/72 dalgası, A/Port Chalmers dalgasından çok daha keskindir. Yine, 1971 - 1972 influenza yılı epidemileri esnasında A/HK/107/71 varyantı oldukça yaygın hale gelmişti, Asya ülkelerinde ve bazen Avrupa'daki ülkelerde sık sık izole ediliyordu. HI testlerinde A/HK/107/71, daha sonraki A/Eng/72 varyantına oranla, A/HK/68 den çok daha uzaktı. Buna rağmen, izleyen yıl A/HK/107/71 kaybolduğu halde A/Eng/72 geniş salgınlara sebep oldu.

Antijenik farklanmalar, influenza'nın yayılma özelliklerini önceden bilmek için bir veri oluştururlarsa da, bunlar virusların üremesine hükmeden saptayıcı faktörlerden sadece biridir. İnfluenza virusları arasındaki epidemiyolojik potansiyel farkları ve klinik virulanstaki farklar bakımından halen açık bir izah şekli yoktur. Ayrıca, ülkeler arasındaki yayılma farklarını yaratan para-

metrelerin devamlı incelenmesi gerekmektedir. Bu parametrelerin arasında, halkın enfeksiyonla daha evvelki karşılaşması, yoğunluğu, hareketleri ve iklim koşullarının özel önemi vardır. Özellikle tropikal ülkelerde iklimin «influenza mevsimi» üzerindeki etkisi araştırılmalıdır. Güvenilir ölçülere dayanan geçerli epidemiyolojik çalışmalarını sürdürmeyi mümkün kılmak için, sağlık idareleri, görevli pratisyenlerin ölüm raporlarının, devamsızlık, acil hastane vak'aları, fazla ölüm, laboratuvarların yaptığı muayene adedi ve olumlu sonuç oranı gibi epidemiyolojik indekslerin kullanılmasını daha da geliştirmelidirler. Bu indekslerin önemi dikkatle hesaplanmalıdır.

1974 Kasım ayında Londra ve Atlanta'daki Influenza Merkezleri'nde genç yetişkinlerden toplanmış serumlarda HI antikörlerinin dağılımı incelenmiştir. Tablo II de sonuçları verilen bu çalışmada, her iki ülkedeki kişilerin yaklaşık üçte birinde, A/P. Chalmers'e karşı 1/40 veya daha yüksek titrede ve A/Scot/840/74 e karşı da üç kere daha az (serumların sadece % 10 - 12 sinde) antikor saptandı. A/P. Chalmers enfeksiyonu nekahatindeki kişilerin serumlarında, A/Scot/840/74 e karşı HI antikor düzeyleri, A/P. Chalmers virusa karşı olandan ortalama 3 - 4 kat daha düşüktü.

Influenzanın bugünkü epidemiyolojik durumu karışıktır ve A/HK/68 ile aynı alttipe ait (H₃N₂), fakat antijenik olarak farklı müteaddit varyantlar idantifiye edilmektedir. Bununla beraber, A/Scot/840/74 varyantı üç kıt'ada idantifiye edilmiştir ve son izolmanlar arasında en çok rastlanan ve en yaygın varyanttır.

Bu gözlemlere dayanarak, A/Scot/840/74 ün, 1975 - 1976 mevsiminde aktivite gösterecek influenza A virusu olacağı söylenebilir. Tek influenza komponenti olarak A/Port Chalmers içeren aşılarda, A/Scot/74 ile enfeksiyona karşı kısmi bir bağışıklık vermesi beklenirse de bunların etkinliği optimalden az olacaktır. Bu nedenle, ulusal yetkililerin, inaktive influenza aşılarının kompozisyonunu yeniden saptamak gereğini duyacakları düşünülmektedir. 1975 - 1976 mevsiminde kullanılacak influenza aşılarının mutad olarak önerilen konsantrasyonda influenza A virus içermeleri, fakat bunun, eşit miktarda A/Port Chalmers/1/73 ve A/Scotland/840/74 veya antijenik olarak bunlara yakın suşlardan ibaret olması önerilmektedir.

Tablo II — HI Antikorlarının Influenza A Varyantlarına Dağılımı (Serum örneklerinin verilen HI titerlerindeki kümülatif yüzdesi)

Table II — Distribution of HI Antibody to Influenza A Variants (Cumulative Percentage of Serum Samples with the Stated HI Titre)

Virus Suşları Virus Strain	≥ 10		≥ 20		≥ 40		≥ 80		≥ 160		Geometric ortalama (mean) Titre BK ABD
	UK	USA	UK	USA	UK	USA	UK	USA	UK	USA	
A/Hong Kong/1/68	90		84	79	75	67	47	45	30	23	53 47
A/P. Chalmers/73	75		55	51	35	30	12	16	4	7	22 18
A/Scot/840/74	42		27	25	12	10	7	5	0	2	5 9

BK = Birleşik Krallık; USA = Amerika Birleşik Devletleri (ABD). (WER, No. 14, 1975)

Geçen mevsim Fransa, İsrail, Singapur ve Uganda'da ve bu mevsim Güney Afrika'da izole edilen influenza B virus suşları, Londra Influenza Merkezi'nde yapılan testlerle B/Hong Kong/8/73 (B/HK/5/72 benzeri) ve E «intermediate» suş antiserumları ile düşük reaktogenisite göstermişlerdir. Buna rağmen 1975 - 76 mevsiminde kullanılacak aşılardaki influenza B komponentinde şimdilik bir değişiklik önerilmemektedir.

1975 - 1976 mevsiminde bivalan A ve B influenza aşuları için halen önerilen kompozisyon şudur :

A Port Chalmers - benzeri suş

A/Scotland/74 - benzeri suş

B/HK/5/72 - benzeri suş

İnaktive aşılarnı üretimi için uygun ve üreme yeteneği yüksek bir rekombinant suş (MRC - 12), WHO Londra Influenza Referens ve Araştırma İşbirliği Merkezi'nden sağlanabilmektedir. Bu suş A/Scot./840/74 (izolasyon ve pasajları yalnız embriyonlu yumurtada yapılmış) ve A. PR8/34 (H₂N₁) den elde edilmiştir. MRC - 12 nin hemaglutinin ve nöraminidaz antijenleri A/Scot./74 ünkiye identiktir. Antijenik olarak A/Port Chalmers'e identiklik özelliği, daha evvelki rekombinant olan MRC - 11 de de vardı.

1975 - 1976 mevsimi için hazırlayacağımız grip aşılarında kullanılmak üzere A/Scotland/840/74 suşundan ve MRC - 12 rekombinantından getirtmiş bulunuyoruz. Embriyonlu yumurtalarda üretmeye başladığımız bu suşu, A/Port Chalmers ve B/Hong Kong/5/72 ile beraber aşularımıza dahil ederek polivalan influenza aşısı hazırlama çabası içinde bulunuyoruz.

Laboratuvar Bulgularımız

Serolojik bulgular :

1974 - 1975 mevsiminde ülkemizdeki influenza aktivitesini saptayabilmek için, sağlayabildiğiniz normal şahıs serumlarında, kompleman birleşmesi (CF) testleri yaparak, influenza A ve B viruslar ile, influenzaya - benzer üst solunum yolu enfeksiyonu yapan adenoviruslar ve R. burneti (Q - humması) ye karşı antikor aradık. Elde edilen sonuçlar, evvelki mevsime ait olanlarla beraber, Tablo III te gösterilmiştir. Yukarı solunum yolu virütik enfeksiyon-

Tablo III — Son iki mevsimde normal şahıs serumlarında influenza, adenoviruslar, ve Q - humması enfeksiyonlarına ait CF antikorioları düzeyleri

Table III — CF antibodies to influenza, adenovirus and Q · fever infections in the sera of healthy population

İncelenen serum No. of sera examined	Influenza A			Influenza B			Adenovirus			Q · fever				
	No. of negatives	%	No. of positives	Mean titre	%	No. of positives	Mean titre	%	No. of positives	Mean titre	%	No. of positives	Mean titre	
1973-1974	67	10.5	467	73	9.2	187	29.2	8.7	166	26	12.4	123	19.2	8.5
1974-1975	56	23	162	67	12.7	104	43	11.8	73	30	16.7	25	10	9.6

larının 1974 - 1975 mevsiminde, geçen mevsime nazaran artmış olduğu antikor titresi ortalamalarından anlaşılmaktadır. Bilindiği gibi, yüksek titreler genellikle yeni enfeksiyonları göstermektedir.

CF testleri ile 1/16 ve daha yüksek titrede influenza A antikorları içerdiği anlaşılan serumları, Hemagglütinasyon - İnhibisyon (HI) testinde A/Port Chalmers/1/73, A/England/42/72 ve A/Ankara/3/75 virusları ile karşılaştırarak antikorların hangi virusa ait olduğunu saptamaya çalıştık (Tablo IV). Aşağıdaki tabloda da görüleceği üzere, normal şahıs serumlarındaki influenza A antikorlarının A/PCh/73 den ziyade A/Eng/72 yakın oldukları anlaşılmaktadır.

Tablo IV — Influenza antikorunu taşıyan sağlıklı kişilerin serumlarında yapılan HI testi sonuçları

Table IV — Results obtained from HI tests performed in the sera of healthy persons with influenza antibodies.

HI antikor titreleri HI antibody titres	HI antikorlarının çeşitli viruslara karşı bulunma sıklıkları Frequency of existence of HI antibodies with different titres to		
	A/PCh/1/73	A/Eng/42/72	A/Ank./3/75
< 10 — 40	3	—	1
80 — 160	12	10	18
240 — 640	10	15	8
960 --- 1280 +	5	5	3
Mean titre Ortalama titre	438	473	351

Ortalama titrelerden çıkarılan bu anlama rağmen, yeni viruslara (A/PCh/73 ve A/Ank./75) karşı olan antikorların bulunma frekansının, A/Eng/72 ye nazaran daha yüksek olduğu da görülmektedir.

Virus izolasyon bulguları :

Influenzaya - benzer hastalık vak'aları ülkemizde özellikle Aralık 1974 ayında zirveye varmakla beraber, hastalığın ihbarı zorunlu olmaması nedeni ile vak'a adedini kesin olarak bilmiyoruz. Salgın esnasında laboratuvarımıza, influenza şüpheli hastalardan alınmış numune gönderilmediği için, Türkiye Ulusal Influenza Merkezi olarak bu salgının etkenini saptamak üzere Enstitümüz ve Şubemizdeki influenza - benzer hastalık vak'alarından aldığımız örneklerden yararlandık.

1974 - 1975 mevsiminde izolasyon laboratuvarına gelen 8 Boğaz Çalkantı örneği, embriyonlu tavuk yumurtalarına ekim suretiyle araştırıldı. Bunlardan 5 inden influenza virus izolasyonunu başardık. Bu izolmanları, bir taraftan kendi olanaklarımızla idantifiye etmeye çalışırken, diğer taraftan Londra'daki Dünya Influenza Merkezi (WIC) ne göndererek kendi bulgularımızın doğrulanmasını sağladık. İzole ettiğimiz 5 influenza virus suşunu idantifiye etmek için yaptığımız HI testi sonuçları Tablo V te verilmiştir. Görüleceği üzere 5 izolman da A/Eng/42/72 den ziyade A/P. Chalmers tipine yakın bulunmuştur. Aynı tabloda, izolman yapılan hastaların serumlarındaki antikörlerin da genellikle A/Eng 72 den ziyade A/PCh/73 e yakın oldukları görülmektedir.

Yeni izolmanlarımızı tiplendirilmek üzere gönderdiğimiz WIC'den gelen cevapta bu virusların antijenik olarak Hong Kong (H₃N₂) virusun diğer varyantlarından ziyade A/Port Chalmers/1/73 e yakın bulunduğu, bununla beraber A/PCh/73'ten de antijenik olarak bir miktar farklanma olduğuna dair delil elde edildiği bildirilmekteydi (4). Yeni izolmanlarımız, A/Ankara/1, 2, 3, 4, 5/75 (H₃N₂) olarak adlandırılmıştır.

Tartışma ve Sonuç

1974 - 1975 mevsiminde bütün dünyada görülen influenza A enfeksiyonu salgınlarından ülkemizin de geniş çapta etkilenmiş olduğu, 38 ilden gelen anket cevaplarından anlaşılmaktadır. Bazı illerden bildirilen klinik arazlar arasında tonsilit ve konjonktivit'ten söz edilmesi, etkenlerin arasında adenovirusların da bulunduğu kanısını vermektedir. Yaptığımız serolojik testlerin sonuçları bu kanıyı desteklemektedir. Bu testlerde, geniş influenza A aktivitesi yanun-

Tablo V — Yeni influenza izolanlarının identifikasyonu için yapılan HI test sonuçları

Table V — Results of HI test performed for identification of new influenza isolates.

Virus Strains Virus Suşları	Referens serumlar — Reference sera		HI titreleri — Reciprocals of titres		Hasta serumları — Patients' sera	
	A/P.Ch/1/73	A/Eng/72	B/HK/5/72	A/Ank/1/75	A/Ank/2/75	A/Ank/5/75
Ref. suşlar	640	640	0	80	320	120
Ref. strains	320	640	0	40	160	160
	0	—	640	—	30	—
Yeni izolanlar	640	320	0	80	—	—
New isolates	640	480	0	—	160	—
	480	320	0	—	—	—
	640	≤ 640	0	—	—	—
	640	≤ 640	< 10	—	—	160

da tek tük B virus ve bir miktar adenovirus aktivitesi olabileceği görülmüştür.

Serolojik testlerin sonuçları, son salgında, yeni varyant A/Port Chalmers'in yanında, A Eng/42/72 suşuna daha yakın ve ikisi arasında «intermediate» diyebileceğimiz bir varyantın da etken olabileceğini göstermiştir. Geçen yılki çalışmalarımız (3). A/PCh/73 varyantının 1973 Haziranında dahi ülkemizde aktivite göstermekte olduğunu ortaya çıkarmıştı.

Yaptığımız virus izolmanları ile, son influenzaya - benzer hastalık salgınında başlıca etkenin, ülkemizde de A/PCh/73 benzeri bir virus olduğu saptanmış oldu. Gönderdiğimiz izolmanları inceleyen WIC, bunların A/PCh/73 ten bir miktar farklı olduğunu bildirmiştir. Virusta görülen ve devam etmekte olan bu antijenik farklılık, salgınların genişliğini açıklamaktadır.

Dünyada ve ülkemizdeki yeni izolmanların A/PCh/73 ün antijenik yapısında farklılıklar olduğunu göstermesi üzerine, aşı üretiminde kullandığımız MRC -11 rekombinantı PCh/1/73 + APR8) yerine, kendi izolmanlarımızdan birini koymayı düşündük ve üretmeye başladık. Bu sırada WIC'in, A/Scotland/840/74'ü, aşı üretiminde kullanılacak son A virus prototipi olarak bildirmesi üzerine, onun rekombinantı olan MRC -12 (A/Scot/74 + APR8) yi getirterek laboratuvarımızda çoğaltmaya başladık.

Önümüzdeki mevsime kadar influenza A virusta büyük bir antijenik değişiklik meydana gelmezse, 1975 - 76 mevsiminde ülkemizde A virusla büyük bir salgın olmayacağı söylenebilir; çünkü 1974 - 75 mevsimindeki geniş epidemide halkımızda bu virusa karşı oldukça yüksek bir bağışıklık düzeyi yaratmış olsa gerektir. Bu konudaki serolojik araştırmalarımız devam etmektedir.

1974 - 1975 INFLUENZA SEASON AND RESULTS OF THE LABORATORY STUDIES

SUMMARY :

According to the filled questionnaires sent us from 38 out of 67 provinces of Turkey, the characteristics of influenza epidemic in this country during 1974 - 1975 season can be summarized as follows :

An increase in the incidence of upper respiratory infections started in 42 % of the provinces in December 1974. In remaining provinces it began in November 1974 (13 %), January (34 %) and February 1975 (8 %). The number of cases reached epidemic proportions in 60 % of the provinces in January and in 18 % during February 1975. It appeared in sporadic form in remaining places. All age groups appeared to be affected, with highest incidence among school - age children and in middle - age group. The average morbidity rate was about 10 %. Excess absenteeism increased markedly and some provinces reported figures up to 60 %, the average being 14 %. The absenteeism was higher in schools than among factory workers.

The disease was generally mild. In addition to the typical symptoms of influenza, in about 50 % of patients gastrointestinal symptoms were observed. 10 of the provinces reported epistaxis. Otitis, insomnia, neuropathy, neck stiffness, giddiness, muscle cramps, conjunctivitis, herpes simplex, hypotension, urticaria, tonsillitis, pharyngitis and abortus were other manifestations and symptoms observed in some of the provinces.

No complication has been reported from 16 % of the provinces. Pulmonary complications (pneumonia and bronchopneumonia) were observed in 76 % of them. Some of the provinces reported psychopathic disorders, nephritis, meningitis, sinusitis as complications of the disease. No fatal case was seen in 47 % of the provinces, the mortality being 1 % on average in remaining places.

The sporadic cases and outbreaks of influenza - like illness began to decline in 18 of 38 provinces in February and in 17 around March, after a peak reached during December 1974 - January 1975.

Five strains of influenza A isolated in Ankara during the last influenza season and tested at the WHO World Influenza Centre, London, were found to be antigenically closer to A/Port Chalmers/1/73 than to other variants of Hong Kong (H₃N₂) virus. There was, however, evidence of some degree of antigenic drift from A/Port Chalmers/1/73 prototype. Serological tests performed on the sera of healthy population and clinical symptoms (tonsillitis and conjunctivitis) suggested that in some of influenza-like illnesses the agent might have been influenza B and adenoviruses.

K A Y N A K L A R

- 1 — Weekly Epidemiological Record, No. 20 - 52, 1974.
- 2 — Ibd., No. 1 - 25, 1975.
- 3 --- Özlüarda, E. Artuk, Ç., 1973 - 1974 İnfluenza Mevsimi ve Laboratuvar Bulgularımız, Türk Hijyen ve Tecrübi Biyoloji Dergisi, 1974, XXXIV, 1 - 2.
- 4 — Schild, G. C., World Influenza Centre, 17th March 1975 (Communication)

LABORATUVAR HAYVANLARININ İZOLE ORGANLARINDA YAPILAN AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Müth. Dr. Sevinç HEPER (*)

Ecz. Şefik ULUSOY (**)

Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü

ÖZET

Bu çalışmada sıçan, kobay ve tavşan izole mide fundus, duodenum, ileum ve safra kese kullanılmıştır.

İzole organ adelerinde Acetylcholin, Histamin ve B++ iyonu kontraksiyon husule getirmiştir. Atropin Acetylcholin'in etkisini antagonize etmiştir. Histamin ve B++ iyonu cevap vermemiştir. Papaverin, Histamin ve B++ iyonunun kontraksiyonunu antagonize etmiştir. Antihistaminikli ilaçlar antagonist etkimişler ve Histaminle husule gelen kontraksiyona mani olmuşlardır.

Atropin Sulfate, Papaverin HCl ve Antihistaminik 45'er adet nümune ilaçla çalışma yapılmıştır. Standart maddeleriyle mukayeseli tecrübeye ilaçların eşit aktiviteye sahip oldukları görülmüştür.

Son bir senelik sürede, zerk yoluyla kullanılan Atropin Sulfate, Papaverin HCL ve antihistaminikli muhtelif seri numaralı 45'er adet preparatta aktivite çalışması yaptık. Bu çalışmalarımızla, piyasada mevcut preparatların, klinikte daha emin ve rahat kullanılmalarına yardımcı olacağız kanısındayız. Araştırma ve çalışmalarımızın amacı üç yönlü olmuştur :

A) Gerek ruhsat, gerekse piyasa kontrolü maksadıyla şubemize gönderilen preparatların aktif olup olmadıklarının aranması

(*) Farmakoloji Şubesi Laboratuvar Şefi

(**) Eczacı

B) Aynı formülde, aynı dozda ve aynı farmasötik şekildeki muhtelif firmalara ait preparatların aktivite yönünden mukayeselerini yapmak

C) Aynı müessir maddeli yerli ve yabancı menşeli preparatların birbirleriyle aktivitelerini mukayese etmek.

METOD VE MATERYAL

1) **IZOLE MIDE FUNDUS PREPARATI** : Standart diyetle beslenen laboratuvar hayvanı, akşamdan aç bırakıldı. Deney günü başına vurularak bayıltıldı. Karın hemen açıldı ve mide fundus kısmı içinde Tyrode solusyonu bulunan bir beherglassa alındı. Preparat longitudinal plikalarına paralel olarak zikzaklı bir şekilde kesildi. Bu şekilde hazırlanan preparat, 37°C de Tyrode solusyonu içerisinde, bir ucu izole organ banyosundaki rezervuara, diğer ucu ise kaydedici manivelaya bağlanarak hareketleri kimografa yazdırıldı. İzole organ sürekli olarak oksijenlendi. Bir saat kadar ortama alışması için beklendi.

2) **IZOLE DUODENUM PREPARATI** : Standart diyetle beslenen laboratuvar hayvanı, akşamdan aç bırakıldı. Deney günü başına vurularak bayıltıldı. Karın hemen açıldı. Pylordan itibaren duodenum içinde Tyrode solusyonu bulunan bir beherglassa alındı. Lümen içindeki barsak muhtevası iyice temizlendi ve 4-7 cm lik bir parça alınarak, 37°C de Tyrode solusyonu içerisinde, bir ucu izole organ banyosundaki rezervuara, diğer ucu ise kaydedici manivelaya bağlanarak hareketleri kimografa yazdırıldı. İzole organ sürekli olarak oksijenlendi. Bir saat kadar ortama alışması için beklendi.

3) **IZOLE İLEUM PREPARATI** : Standart diyetle beslenen laboratuvar hayvanı, akşamdan aç bırakıldı. Deney günü başına vurularak bayıltıldı. Karın hemen açıldı. İnce bağırsağın ileum kısmı, barsak muhtevası iyice temizlendikten sonra 4-7 cm lik bir parçası alındı. Preparat 37°C de Tyrode solusyonu içerisinde, bir ucu izole organ banyosundaki rezervuara, diğer ucu ise kaydedici manivelaya bağlanarak hareketleri kimografa yazdırıldı. İzole organ sürekli olarak oksijenlendi. Bir saat kadar ortama alışması için beklendi.

4) **IZOLE SAFRA KESESİ PREPARATI** : Standart diyetle beslenen laboratuvar hayvanı akşamdan aç bırakıldı. Deney günü başına vurularak bayıldı. Karın hemen açıldı. Safra kesesi içinde Locke solusyonu bulunan bir beherglassa alındı. Kesenin orta hattından bir insizyon yapıldı. Sonra alınan parça kesenin sirküler adelesi istikametinde kesildi. Elde edilen adelenin bir ucu 37°C de Locke solusyonu içersinde izole organ banyosundaki rezervuara, diğer ucu ise kaydedici manivelaya bağlanarak hareketleri kimografa yazdırıldı. İzole organ sürekli olarak oksijenlendi. Bir saat kadar ortama alışması için beklendi.

MATERYAL

- 1) **SIÇAN** : Ağırlığı 150 - 200 gr arasında değişen, her iki cinsten
- 2) **KOBAY** : Ağırlığı 300 - 400 gr arasında değişen, her iki cinsten
- 3) **TAVŞAN** : Ağırlığı 1,5 - 2,5 Kg. arasında değişen, her iki cinsten

SOLÜSYONLAR :

- 1) **TYRODE** : NaCl 8 gr, NaHCO₃ 1 gr, KCl 0.2 gr, CaCl₂ 0.2 gr, MgCl₂ 0.1 gr, Na₂HPO₄ 0.05 gr, Glucose 1 gr, bir litre için.
- 2) **LOCKE** : NaCl 9 gr, NaHCO₃ 0.15 gr, KCl 0.42 gr, CaCl₂ 0.24 gr, Glucose 1 gr, bir litre için.
- 3) **ACETYLCHOLINE** stok solusyonu : 10⁻³
- 4) **ATROPINE** stok solusyonu : 10⁻² ve 45 tane numüne preparat (1 cc 0.001 mg)
- 5) **HİSTAMİNE** stok solusyonu : 10⁻³
- 6) **PAPAVERİNE HCl** stok solusyonu : 10⁻² ve 45 tane numüne preparat (2 cc 0.06 gr)
- 7) **BaCl₂** stok solusyonu : 10⁻²

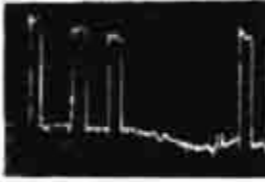
- 8) TRİPELAMİNE HCl preparatı : 2 cc 25 mgr ve standart madde
- 9) DİPHENHYDRAMİNE HCl preparatı : 2 cc 50 mgr ve standart madde
- 10) ANTAZOLINE PHOSPHATE preparatı : 2 cc 100 mg ve standart madde
- 11) NEO-BENODİNE HCl preparatı : 2 cc 20 mg ve standart madde
- 12) BROMPHENİRAMİDE MALEATE preparatı : 2 cc 10 mg ve standart madde
- 13) CHLORPHENİRAMİDE preparatı : 2 cc 10 mg ve standart madde
- 14) CLEMİZOLE preparatı : 1 cc 10 mg ve standart madde
- 15) PROMETHAZINE HCl preparatı : 1 cc 25 mg ve 50 mg., standart madde
- 16) MECLASTİNE (MECLOPRODİN) preparatı : 1 cc 1 mg ve standart madde
- 17) THENALDİNE preparatı : 1 cc 25 mg ve standart madde

SONUÇLAR

A) SIÇANDA :

1 — Mide fundus, duodenum, ileum : 1-5 gama Acetylcholin ile çalışıldı. Preparatın ilâçla temas süresi 0.5-1.0 dk. idi. Etki yıkamakla uzaklaştırılabildi. Normale dönüş zamanı 3-4 dk. idi. Üç defa 1 gama Acetylcholin verildi ve kontraksiyonlar kaydedildi. Standart Atropin solusyonundan 1 gama verildi. Bir süre beklenildi. 1 gama Acetylcholin verildiği zaman, kasılma olmadı. İzole organ birkaç kere yıkandı. Müteakiben verilen 1 gama Acetylcholin ile kontraksiyon husule geldi.

Muhtelif firmalara ait, muhtelif seri nolu Atropin Sulfate ihtiva eden ilâçlar aynı sıra dahilinde ve aynı dozlarda izole organ preparatlarında denendi (RESİM 1).



Resim 1 : Dişi sıçan, 200 gr. Mide fundus;
1 gama ACH, 1 gama ACH, 1 gama ACH,
1 gama AT, 1 gama ACH, Normal Tyrode
1 gama ACH.



RESİM : 2 Erkek kobay, 350 gr. duodenum,
1 gama ACH, 1 gama ACH, 1 gama ACH,
1 gama AT, 1 gama ACH, Normal Tyrode, 1 gama ACH

2 — Mide fundus, duodenum, ileum : 100 gama $BaCl_2$ ile çalışıldı. İlâcın tesir süresi 1 dk idi ve yıkamakla uzaklaştırıldı. Normale dönüş zamanı 2-3 dk idi. 100 gama $BaCl_2$ verildi ve kontraksiyon maksimumuna erişince, 10 gama Papaverin HCl verildi. Husule gelen spazm çözüldü.

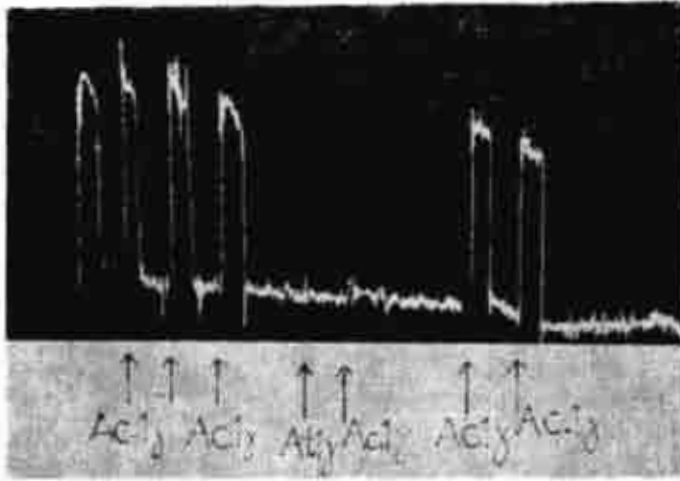
Muhtelif firmalara ait, muhtelif seri nolu Papaverin HCl ihtiva eden ilâçlar aynı sıra dahilinde ve aynı dozlarda izole organ preparatlarında denendi.

B) KOBAYDA :

1 — Mide fundus, duodenum, ileum ve safra kesesi : 1-5 gama Acetylcholin ile çalışıldı. Preparatın ilâçla temas süresi 0.5 - 1.0 dk idi. Etki yıkamakla uzaklaştırılabildi. Normale dönüş zamanı 3-4 dk idi. Üç defa 1 gama Acetylcholin verildi ve kontraksiyonlar kaydedildi. Standart Atropin solüsyonundan 1 gama verildi. Bir süre beklenildi ve 1 gama Acetylcholin verildiği zaman kasılma olmadı. İzole organ birkaç kere yıkandı. Müteakiben verilen 1 gama Acetylcholin ile kasılma oldu.

Muhtelif firmalara ait ve muhtelif seri nolu Atropin Sulfate ihtiva eden ilâçlar aynı sıra dahilinde ve aynı dozlarda izole preparatlarda denendi (RESİM 2-3).

2 — Duodenum, ileum ve safra kesesi : Antihistaminikli preparatlarla çalışıldı. Preparatın ilâçla temas süresi 0.5 - 1.0 dk idi.



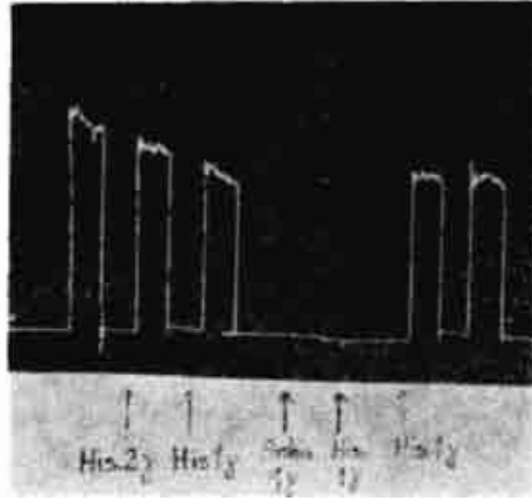
RESİM 3 : Dişi kobay, 370 gr, ileum, 1 gama ACH, 1 gama ACH, 1 gama ACH, 1 gama AT, 1 gama ACH, Normal Tyrode, 1 gama ACH,

1 - 5 gama Histamin'le kontraksiyonlar husule getirildi. Etki yıkamakla uzaklaştırılabildi. Normale dönüş zamanı 3 - 4 dk üç defa 1 gama Histamin verildi ve kontraksiyonlar kaydedildi. Standart antihistaminik solusyonlardan 1 gama verilerek kontraksiyonun olmadığı tesbit edildi. İzole organ birkaç kere yıkandıktan sonra, 1 gama Histamin ile kontraksiyon husule geldi.

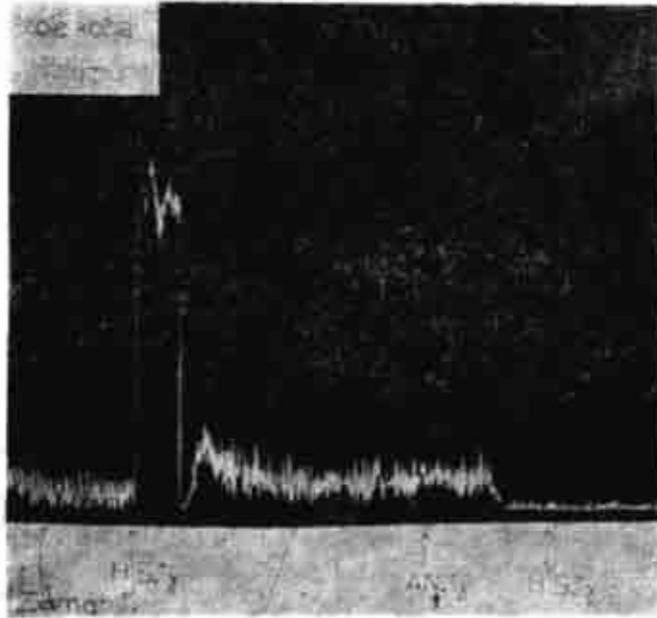
Muhtelif firmalara ait, muhtelif seri nolu antihistaminikli (kimyevi yapıları farklı) ilaçlar aynı sıra dahilinde ve aynı dozlarda izole organ banyosunda denendi (RESİM 4 - 5). Histamin ile husule gelen kontraksiyonu antagonize etmişlerdir.

Kobay ileumu histamine karşı çok hassastır. Bu sebepten antihistaminik preparatların aktivite çalışmalarında tercih edilmiştir.

3 — Mide fundus, duodenum, ileum ve safra kesesi : BaCl₂, papaverin HCl ile çalışıldı. 100 gama BaCl₂ verildi. Kontraksiyon husule geldi. Preparatın BaCl₂ ile teması 0.5 - 1.0 dk. idi. Üç defa aynı dozda verildi ve kontraksiyonlar kaydedildi. Standart Papaverin HCl solusyonundan 10 gama BaCl₂ kontraksiyonu maksimum seviyede iken rezervuara ilâve edildi. Husule gelen spazmı Papaverin HCl inhibe etti. Preparat rölâse oldu.

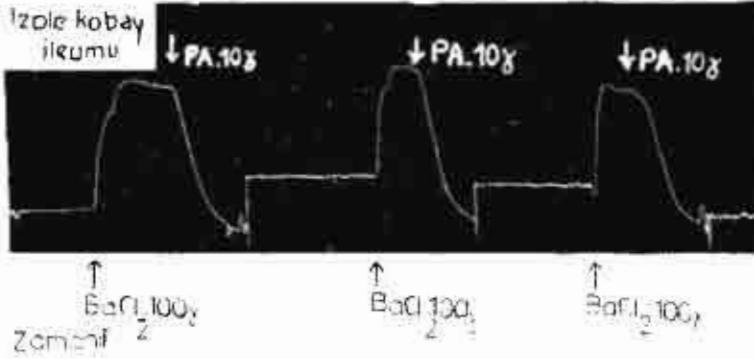


RESİM 4 : Diğl kobay, 390 gr, İzole safra kesesi, 2 gama HIS, 1 gama His, 1 gama ANTHIS, 1 gama HIS, Normal Locke sol, 1 gama HIS,



RESİM 5 : Erkek kobay, 400 gr, İzole ileum. 1 gama HIS, 1 gama ANTHIS, 1 gama HIS,

Muhtelif firmalara ait, muhtelif seri nolu Papaverin HCl li ilaçlar aynı sıra dahilinde ve aynı dozlarda izole organ preparatlarında denendi (RESİM 6).



RESİM 6 : İzole dişi kobay, 350 gr, İleum, 100 gama BaCl₂, 100 gama BaCl₂, 100 gama BaCl₂ ve her maksimum kontraksiyon sonunda 10 gama Papaverin HCl, yıkama normal Tyrode'la

4 — Duodenum, ileum ve safra kesesi : Histamin ve Papaverin HCl ile çalışıldı. Preparatın ilaçla temas süresi 0.5 - 1.0 dk idi. Etki yıkamakla uzaklaştırılabildi. Normale dönüş zamanı 3 - 4 dk idi. Üç defa 1 gama Histamin kontraksiyonu kaydedildi. 1 gama Histamin ile husule gelen kontraksiyon maksimum seviyede iken 10 gama Papaverin HCl ile rölaşe oldu.

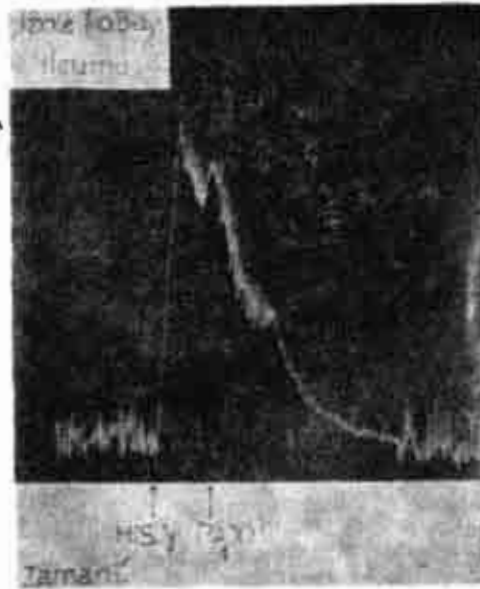
Muhtelif firmalara ait, muhtelif seri nolu Papaverin HCl'li ilaçlarla aynı sıra dahilinde ve aynı dozda izole organ preparatlarında denendi (RESİM 7).

C) TAVŞANDA :

1 — Mide fundus, duodenum, ileum ve safra kesesi : 1 - 5 gama Acetylcholin ile çalışıldı. Preparatın ilaçla temas süresi 0.5 - 1.0 dk idi. Etki yıkamakla uzaklaştırılabildi. Normale dönüş zamanı 3 - 5 dk idi. Üç defa 1 gama Acetylcholin verildi ve kontraksiyonlar kaydedildi. Standart Atropin solüsyonundan 1 gama verildi. Bir süre beklenildi. 1 gama Acetylcholin verildiği zaman, kontraksiyon olmadı. İzole organ birkaç defa yıkandı. Müteakiben verilen 1 gama Acetylcholin ile kontraksiyon husule geldi.

Muhtelif firmalara ait, muhtelif seri nolu Atropin Sulfate ihtiva eden ilâçlar aynı sıra dahilinde ve aynı dozlarda izole organ preparatlarında denendi.

2 — Mide fundus, duodenum, ileum ve safra kesesi : 100 gama $BaCl_2$ ve 10 gama Papaverin HCl ile çalışıldı. Preparatın ilâçla tesir süresi 1 dak. idi. Yıkamakla tesir uzaklaştırılabildi. Normale dönüş zamanı 3-5 dk idi. 100 gama $BaCl_2$ verildi ve kontraksiyon maksimum seviyeye erişince, 10 gama Papaverin HCl verildi. Kontraksiyon spazma dönüştü.



RESİM 7 : Erkek kobay, 350 gr. ileum, 1 gama HIST, 1 gama PAPAVERİN,

Muhtelif firmalara ait, muhtelif seri nolu Papaverin HCl'lü ilâçlar aynı sıra dahilinde ve aynı dozlarda izole organ preparatlarında denendi.

TARTIŞMA

Çalışma ve araştırmalarımız üç grup üzerinden yapılmıştır.

A) ATROPIN SULFATE : Muhtelif firmalara ait Atropin Sulfate ihtiva eden ilâçların, Acetylcholin ile husule getirilen kon-

traksiyonu antagonize etmeleri yönünden aktif olup olmadıkları araştırılmıştır. Kullanılan izole mide fundus, duodenum, ileum ve safra kesesi preparatları Acetylcholin ile kasılırlar. Bu hadise post-ganglioner kolinerjik tesirdir. Bu tesir Atropin ile antagonize olur. İzole organ adelesinde gevşeme husule gelir. Müteakiben verilen Acetylcholin ile adelede kasılma olmaz. Acetylcholin ile husule gelen kasılma, adeledeki kolinerjik reseptörlerin mevcudiyetini gösterir. Atropin ile bu tesirin kaldırılması, bu görüşü destekleyen diğer bir bulgudur (1, 4, 5, 6, 10, 17, 18, 19, 21, 22, 24, 25, 26, 30, 31, 32, 33, 36, 38, 39, 40).

Muhtelif seri nolu Atropin Sulfate'lı ilâçlar, Acetylcholin ile husule getirilen kontraksiyonu antagonize etmeleri bakımından araştırılmıştır. Standart Atropin solüsyonu ile mukayeseli çalışılmıştır. Birbirleriyle ve standart maddeyle eşit aktiviteye sahip oldukları tesbit edilmiştir.

B) PAPAVERİN HCl :

1 — BaCl₂ solüsyonu ile izole mide fundus, duodenum, ileum ve safra kesesi preparatlarında kontraksiyon husule getirilmiş ve Papaverin'in direkt tesiri ile gevşediği tesbit edilmiştir. Atropin bu kontraksiyonu antagonize edemez. Ba⁺⁺ iyonunun husule getirdiği kontraksiyonun Papaverin ile kaldırılması nonkompetitif bir antagonizmayı gösterir. BaCl₂ kontraksiyonu düz adele üzerine direkt bir tesiri gösterebilir. Bazı çalışmalarda intramural kolinerjik gangliyonları etkilediğini göstermiştir. Burada Papaverin'in spazm kaldırıcı etkisi direkt tesirdir (2, 7, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 30).

Muhtelif seri nolu Papaverin'li ilâçlar, standart Papaverin solüsyonu ile mukayeseli olarak BaCl₂ kontraksiyonunu antagonize etmeleri bakımından araştırılmıştır. Birbirleriyle ve standart maddeyle eşit aktiviteye sahip oldukları gösterilmiştir.

2 — HISTAMİN ve PAPAVERİN çalışmaları : İzole kobay mide fundus, duodenum, ileum ve safra kesesinde yapılmıştır. Histamin ile husule getirilen kontraksiyon Papaverin ile antagonize olmuştur. Burada Papaverin direkt tesirle adaleyi gevşetir (7, 8, 12, 15, 30).

Muhtelif seri nolu Papaverin'li ilâçlar, standart Papaverin sölüsyonu ile mukayeseli olarak, Histamin kontraksiyonunu antagone etmeleri bakımından araştırılmıştır. Birbirleriyle ve standart maddeyle eşit aktivitede oldukları gösterilmiştir.

C) HİSTAMİN ve ANTIHİSTAMİNİKLi ilâçlarla çalışmalar: Eu grup çalışması, bilhassa Histamine çok hassas olması nedeniyle, kobay duodenum, ileum ve safra kesesinde yapılmıştır.

Standart Histamin ile husule getirilen kontraksiyon antihistaminik numüne ilâçların antagonize etmeleri yönünden, aktif olup olmadıkları araştırılmıştır. Kendi standart maddeleri ile mukayeseli çalışılmış ve standart maddelerine eşit bir aktiviteye sahip oldukları gösterilmiştir.

Standart Histamin ile husule gelen adele kasılması histaminergik reseptörlerin mevcudiyetini gösterir. Antihistaminiklerle bu tesirin kaldırılması, bu görüşü isbat eden bir husustur (4, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 20, 23, 27, 28, 29, 30, 34, 35, 37, 41).

ACTIVITY STUDIES MADE BY ATROPINE SULFATE+PAPAVERIN HCl AND ANTIHISTAMINIC PREPARATIONS ON ISOLATED ORGANS OF VARIOUS EXPERIMENTAL ANIMALS

SUMMARY

In this research; isolated fundus, duodenum and ileum from rat, guinea - pig and rabbit were used.

Acetylcholin, Histamin and Ba^{++} ion performed contraction an isolated organ muscles. Atropin has antagonised Acetylcholin. But no reaction has been received by Histamin and Ba^{++} ion. Papaverin antagonised the contractions received by Histamin and Ba^{++} ion.

Antihistamin preparations have shown antagonistic activity against the contractions performed by Histamin.

Forty-five control experments were made by each from Atropin Sulfate, Papaverin HCl and antihistaminic preparations. Controls with standart material have shown that the activity of preparations were excellent.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — Ambache, N., *Pharmac. Rev.*, 1955, 7, 467 - 494.
- 2 — Ariens, E. J., *Drug Design*, Academic Press, New York, 1971, Vol I, 169.
- 3 — Asford, A., Penn, G. B. and Ross, Janet, W., *Nature Lond*, 1962, 193, 1082 - 1083.
- 4 — Ash, A. S. F., *Br. J. Pharmac Chemother.*, 1966, 27, 427 - 436.
- 5 — Atkinson, A., ADLER, H. F., and IVY, A. C., *J. Am. Med. Ass.* 1943, 121, 646 - 652.
- 6 — Bachrach, W. H., *J. Dig.*, 1958, 743 - 799.
- 7 — Bauer, V., and Kadlec, O., *Experientia*, 1970, 26, 1331.
- 8 — BAYSAL, F., *Türk Hijyen ve Tecrübi Biyol Dergisi*, 1973, cilt : XXXIII, Sayı : 2 - 3, 154 - 162.
- 9 — Beck, L., *Fed. Proc. Fedn. Am. Socs. Exp. Biol.* 1965, 24, 1298 - 1310.
- 10 — BENNET, A. and Whitney, W., *Gut*, 1966, 7, 307 - 316.
- 11 — Best, C. H., Dale, H. H., Dudley, H. W., and Thorpe, W. V., *J. Physiol. Lond*, 1927, 62, 397 - 417,
- 12 — Betracchini, G., De Caro, G., Endean, R., Erspamer, V., Implectiatore, M., *Brit. J. Pharmacol*, 1968, 34, 291 - 310.
- 13 — Boissier, J. R., Dumont, C. et Malen, C., *Thérapie*, 1958, 13, 989 - 997.
- 14 — Boissier, J. R. et Chivot, J. J., *Journal de physiol.* 1959, 51, 408-409.
- 15 — Boissier, J. R., Dumont. C. et Forest. J., *Journal de physiol.* 1959, 51, 409-410.
- 16 — Boissier, J. R., et Pagny, J., *Communication faite au VI e Congres International de Therapeutique, Strasbourg (Octobre), 1959.*
- 17 — Dahlbom. R. et Ekstrand. T., *Acta. Chem. Scand.* 1951, 5, 102 - 103.
- 18 — Dahlbom. R. et Ekstrand. T., *Acta. Chem. Scand.* 1952, 6, 1285-1288.
- 19 — Dahlbom. R., Edlund. T., Ekstrand. T. et Katz., *Arch. Int. Pharm.* 1952, 80, 241 - 250.
- 20 — Douglas. W. W., Kanno. T., and Sampson. S. R., *J. Physiol. Lond.* 1967, 1967, 188, 107 - 120.
- 21 — Essex. H. E., and Horton, B. T., *Mayo clin.* 1941. 1941, 16, 603.
- 22 — Gershon. S., Neubauer. H. and Sundland, D. M., *Clin. Pharmö Therap.* 1965, 6, 749.
- 23 — Halpern. B. N., *Acta Allergologica.* 1948.
- 24 — Ingelfinger. F. J., *New Engl. J. Med.*, 1943, 229, 114 - 122.
- 25 — Jackman. R. J., and Bergen. J. A., *Surgery Gynec. Obstet.* 1938, 67, 63-68.
- 26 — Jaques. R., Boissier (1.), Claude Dumont et Charles Malen., *Arch. Int. Pharm.* 1960, CXXVIII, 1 - 2, 187 - 203.
- 27 — Jones, R. G., *Handbook of Experimental pharm. Vol. XVIII, Histamin and Antihistamines -- Part I : Histamine (ROCHA ve SILVA, M., Sub-ed) Springer - Verlag. New York, 1966.*
- 28 — Kahlson, G., *Lancet*, 1960, 1, 67.
- 29 — Kahlson, G., and Rosengren. E., *Ann. Rev. Pharmacol.* 1965, 5, 305.
- 30 — Kaymakçalan, Ş., Türket, K., *Deneysel Farmakoloji, Ankara Tıp Fakültesi yayınlarından*, 1964, -142, 51 - 57 ve 87 - 110.

- 31 — Land, A. M., *Pharmac. Exp. Ther.* 1951, 102, 219 - 236.
- 32 — Levine, R. M., Blair, M. R., and Clark, B. B., *J. Pharmac. Exp. Ther.* 1955, 114, 78.
- 33 — Rocha E Silva, M (subeditor), *Encyclopedia of experimental pharmacology*. Vol : 18. Berlin. 1966, Springer - Verlag.
- 34 — Thudichum, F., *Expl. Cell. Res.*, 1967, 47, 108 - 115.
- 35 — Wilhelm, R. E., *Med. Clin. IV. Am.*, 1961, 45, 887 - 906.
- 36 — Winbury, M., Cook, D et Hamburger. W., *Journal Phar. Exper. Therap.* 1954, 111, 395 - 403.
- 37 — Uvnas, B., and Thon, I. L., *Symposium on mechanisms of release of biogenic amines*, New York, 1966, Pergamon Press, Inc., 361.
- 38 — Uvnas, B., *I. Pharm Pharmacol.* 10 : 1, 1958.
- 39 — Van Arsdell, P. P., Jr. and Beall, G. N., *Arch. Int. Med.* 1960, 106, 192.
- 40 — Volle, R. L., *Pharmac. Rev.* 1966, 18, 839 - 868 (174 ref).
- 41 — Zeppa, R. and Henningway, G. C. *For um*, 1963, 14, 56.

GUANİDİN TÜREVİ İLAÇLARIN MIKROKRİSTALLOSKOPİK TEŞHİSLERİ III.

Doç. Dr. Orhan N. Yalçındağ

Eczacı Erten Onur

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü İlaç Kontrol Şubesi

ÖZET

Bu çalışmamızda Guanidin türevleri olan, streptomycine SO_4 , Dihydro - Streptomycine SO_4 , Bethanidine SO_4 , Butylbi-guanid HCl, Tiformin HCl, Glucophage ve Guanidinum Klorür'ün mikrokristalloskopik teşhis reaksiyonları incelenmiştir.

Bundan evvelki bir tebliğimizde, başka sınıflardan ilaçlarla birlikte Guanidin türevi ilaçlardan birinin mikrokristalloskopik incelemesini yapmıştık (1). Bu türev Chlorproguanil HCl idi. Bundan sonra Guanidin türevlerinin, kristal reaksiyonları vermeğe istidatlı olduğunu düşünerek bir kaç Guanidin türevi ilacın daha aynı şekilde teşhislerini yapmağı denedik (2). Bunlar : Moroxidin HCl, Guanethidin SO_4 , Ambazon, Chlorhexidine asetate, Lauroguadina HCl dir. Bundan sonra iki Diguanidin türevi olan Synthalin A ve Synthalin B, nin aynı yolla ayırıcı teşhislerini yapmağı denedik (3).

Bu tebliğimizde de gene bazı Guanidin türevlerinin aynı yolla teşhislerini yapmağa çalıştık.

Materyel ve Metod

Bu çalışmamızda aşağıdaki ilaçlar incelenmiştir :

Sterptomycine SO_4 , Dihydrostreptomycine SO_4 ,

Bethadinine SO_4 - Burroughs Wellcome - Co. - LONDON/UK.

Butylbiguanid HCl - Chemie Grünenthal G.m.b.H - Stolberg/
Rhl./BRD

Tiformin HCl - Schering A.G. Berlin/BRD

Glucophage

Guanidinium Klorür - E. Merck - Darmstadt/BRD.

Reaktifler ve çözeltiler

Kullanılan reaktifler E. Merck - Darmstadt menşeli, analitik kalitede maddelerdir.

STREPTOMYCINE SO₄ VE DIHYDROSTREPTOMYCINE SO₄

Birer Diguanidin türevi olan her iki maddenin % 2 sulu çözeltileri, mutad olarak kullanılan mikrokristalloskopi ayraçlarından, sadece Reinecke tuzunun suda doymuş çözeltisi ve Dragendorff ayracı ile çökelekler verdiler. Suda doymuş Reinecke tuzu çözeltisi ile önce şekilsiz rüsup verdilerki, sonra bu jelatini kitle içinde ince çubuklar şeklinde kristaller gözüktü. Her iki diguanidin türevinin verdiği kristal şekilleri tamamen benziyordu.

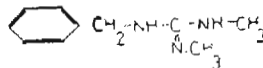
Her iki diguanidin türevi, Dragendorff ayracı ile çok küçük gayrı muntazam kürre şeklinde gerek ayrı ayrı, gerek birbirine bışik şekilde, tamamen benzer çökelekler verdiler.

Bu şekilde Streptose halkasında bir aldehit grubu ihtiva eden Streptomycine ile aynı halkadaki bu aldehit grubu yerine bir primer alkol grubu ihtiva eden Dihydrostreptomycine'in bu yolla teşhisi tefrikilerine imkan olmadığı kanaatine varıldı.

BETHANİDİN SÜLFAT

1 — Benzyl-2, 3-dimethylguanidin Sülfat

Hipotansif bir ilaçtır.



Mikrokristalloskopik reaksiyonları :

- 1 — Bethanidin sülfatın suda % 1 lik çözeltisinden bir damlası, bir lam üzerinde, 1 damla suda doymuş pikrik asit çözeltisi ile muamele olunursa, 5 dakika sonra, (Şekil : 1) de görülen kristaller meydana gelir.



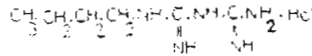
Şekil : 1

- 2 — Betanidin sülfatın suda % 1 lik çözeltisinden bir damlası, bir lam üzerinde, bir damla suda doymuş Reinecke tuzu çözeltisi ile muamele olunursa, (Şekil : 2) de görülen kristaller meydana gelir.



Şekil : 2

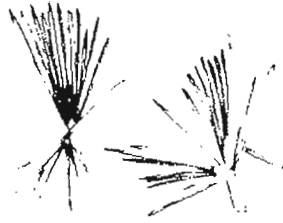
BUTYLBIGUANİD HCl



Antidiabetik bir ilaçtır.

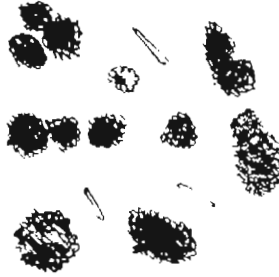
Mikrokristalloskopik reaksiyonları :

- 1 — Butylbiguanid klorhidratın suda % 0,5 lik çözeltisinden bir damlası, bir lam üzerinde, bir damla suda doymuş pikrik asit çözeltisi ile muamele olunursa, (Şekil : 3) de görülen sarı renkli kristaller meydana gelir.



Şekil : 3

- 2 — Butylbiguanid HCl in suda % 0,5 lik çözeltisinden bir damlası bir lam üzerinde, bir damla suda doymuş 5-Nitro barbitür asidi çözeltisiyle muamele olunursa, (Şekil : 4) de görülen koyu renkli kristaller teşekkül eder.



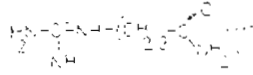
Şekil : 4

- 3 — Butylbiaguanid HCl in sudaki % 0,25 lik çözeltisinden bir damlası, bir lam üzerinde, bir damla suda doymuş Reinecke tuzu çözeltisiyle muamele olunursa, (Şekil : 5) de görülen şeffaf kristalleri verir. Daha yoğun, Butylbiaguanid HCl çözeltileri çok büyük ve birbirini üzerine yığılmış aynı tipte kristaller vermektedir.



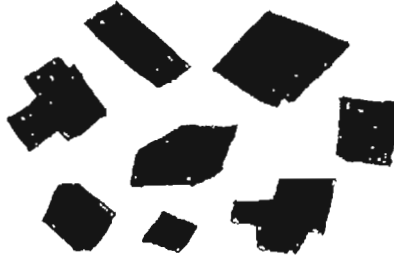
Şekil : 5

TIFORMIN



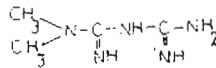
Mikrokristaloskopik reaksiyonu :

Tiformin'in % 3 lük sulu çözeltilisinden bir damlası, bir lam üzerinde, 1 damla (% 5 H₂Pt Cl₆ + % 25 Na I sulu çözeltilisi) ile muamele olunursa, (Şekil : 6) da görülen siyah renkli kristaller meydana gelir.



Şekil : 6

GLUCOPHAGE



N',N'-Dimethyldiguanid

Antidiabetik bir ilaçtır.

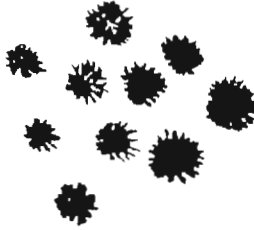
Mikrokristaloskopik reaksiyonları :

1 — Glucophage'ın suda % 0,5 lik çözeltilisinden bir damlası, bir lam üzerinde, bir damla suda doymuş pikrik asit çözeltilisi ile muamele olunursa, (Şekil : 7) de görülen sarı renkli kristaller teşekkül eder.



Şekil : 7

- 2 — Glucophage'm suda % 1 lik çözeltisinden bir damlası, bir lam üzerinde, bir damla suda doymuş 5-Nitrobarbitür asidi çözeltisile muamele olunursa (Şekil : 8) de görülen kristaller meydana gelir.



Şekil : 8

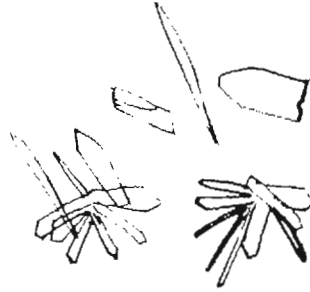
- 3 — Glucophage'm suda % 1 lik çözeltisinden bir damlası, bir lam üzerinde, bir damla (% 5 H_2PtCl_6 + % 25 NaI sulu çözelti) ile muamele olunursa, (15 X 45) büyütülmekle (Şekil : 9) daki kristaller görülür.



Şekil : 9

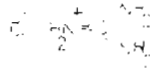
- 4 — Glucophage'm suda % 1 lik çözeltisinden bir damlası, bir lam üzerinde, bir damla (% 5 H_2AuCl_4 + % 5 NaBr sulu

çözelti ile muamele olunursa, (Şekil : 10) da görülen sarı renkli şeffaf kristalleri verir.



Şekil : 10

GUANİDİNİUM KLORÜR



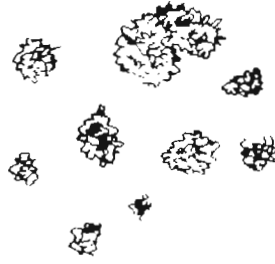
Mikrokristaloskopik reaksiyonları :

- 1 — Guanidinium klorür'ün suda % 0,5 lik çözeltisinden bir damlası bir lam üzerinde, bir damla suda doymuş pikrik asit çözeltisinin bir damlası ile muamele edilirse, (Şekil : 11) de görülen sarı renkli kristaller teşekkül eder.



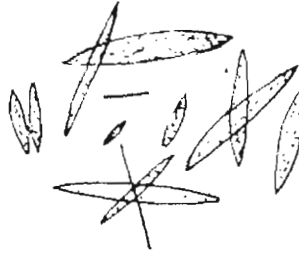
Şekil : 11

- 2 — Guanidinium klorür'ün suda % 0,5 lik çözeltisinden bir damlası, bir lam üzerinde bir damla suda doymuş 5-Nitrobarbitürük asit çözeltisiyle muamele olunursa, (Şekil : 12) deki koyu renkli kristal teşekkülü görülür.



Şekil : 12

- 3 — Guanidinium klorür'ün suda % 0,5 lik çözeltisinden bir damlası, bir damla suda doymuş Reinecke tuzu çözeltisile muamele olunursa, (Şekil : 13) de görülen yarı şeffaf kristaller teşekkül eder.



Şekil : 13

- 4 — Guanidinium klorür'ün suda % 0,5 lik çözeltisinden bir damlası, bir lam üzerinde bir damla, suda % 1 lik sodyum tetrafenil bor çözeltisile muamele olunursa, (Şekil : 14) de görülen kristaller teşekkül eder.



Şekil : 14

IDENTIFICATION MICROCRYSTALLOSCOPIQUE DES MEDICAMENTS DERIVES DE LA GUANIDINE III.

O. N. YALÇINDAĞ
Prof. Agrégé

Erten ONUR
Pharmacten

Dans les travaux antérieurs nous avons étudié les réactions microcrystalloscopique de certains dérivés de la Guanidine : Chlor-

proguanil HCl (1) Moroxidine HCl, Guanethidine SO₄ Ambazon, Acétate de Chlorhexidine, Lauroguadina HCl (2) Synthalin A et B (3).

Dans le présent travail nous avons étudié les dérivés guanidiniques suivants :

Sulfate de Streptomycine et Dihydrostreptomycine, Sulfate de Bethanidine, Chlorhydrate de Butylbiguanid, Chl. de Tiformin, Glucophage et de Chlor. de Guanidinium.

Les sulfates de Streptomycine et de Dihydrostreptomycine donnent avec solution aq. sat. de sel de Reinecke et Réactif de Dragendorff des cristaux toute à fait semblable. Il nous a paru impossible de faire une diagnose différentielle, par ce voie, des deux ladite substances.

Sulfate de Bethanidine

Réactions microcrystalloscopiques :

- Une goutte de la solution aq. à 1 % de sulf. de Bethanidine est traité, sur une lame de verre, par une goutte de la solution aq. saturé de l'acide picrique, donne des cristaux qui au microscope se présentent sous la forme caractéristiques de la fig : 1.
- Une goutte de la sol. aq. à 1 % de sulf. de Bethanidine est traité sur une lame de verre, par une goutte de la sol. aq. sat. de sel de Reinecke donne des cristaux qui au microscope se présentent sous la forme caractéristique de la fig : 2.

Chlorhydrate de Butylbiguanide

Réactions microcrystalloscopiques :

- Une goutte de la solution aq. à 0,5 % de Chlorhydrate de Butylbiguanide est traité sur une lame de verre, par une goutte de la sol. aq. saturée de l'acide Picrique, donne des cristaux, qui au microscope, se présentent sous la forme caractéristique de la Fig : 3
- Une goutte de la sol. aq. à 0,5 % de chlorhydrate de Butylbiguanide est traité sur une lame de verre par une goutte de

la sol. aq. saturée de l'acide 5-Nitrobarbiturique, donne des cristaux qui au microscope, se présentent sous la forme caractéristique et couleur sombre de la Fig : 4

- Une goutte de la sol. aq. à 0,25 % de chlorhydrate de Butylbiguanide est traité sur une lame de verre, par une goutte de la sol. aq. saturée de sel de Reinecke, donne des cristaux qui au microscope se présentent sous la forme caractéristique de la Fig : 5

TIFORMINE

Réaction microcrystalloscopique :

- Une goutte de la sol. aq. à 3 % de Tiformine est traité sur une lame de verre, par une goutte de réactif iodoplatinique (5 % H_2PtCl_6 + 25 % NaI en sol aq.) donne des cristaux qui au microscope se présentent sous la forme caractéristique de la Fig : 6

GLUCOPHAGE

Réactions microcrystalloscopiques :

- Une goutte de la solution aq. à 0.5 % de Glucophage, est traité sur une lame de verre, par une goutte de la sol. aq. saturé de l'acide picrique, donne des cristaux qui au microscope, se présentent sous la forme caractéristique et couleur jaune de la Fig : 7
- Une goutte de la solution aq. à 1 % de Glucophage est traité sur une lame de verre, par une goutte de la sol. aq. saturé de l'acide 5-Nitrobarbiturique, donne des cristaux qui au microscope se présentent sous la forme caractéristique de la Fig : 8
- Une goutte de la solution aq. à 1 % de Glucophagene, est traité sur une lame de verre, par une goutte du réactif iodoplatinique (5 % H_2PtCl_6 + 25 % NaI en sol aq.) donne des cristaux qui au microscope avec une grossissement 15 X 45, se présentent sous la forme caract. de la Fig : 9
- Une goutte de la sol. aq. à 1 % de Glucophage est traité sur une lame de verre, par une goutte du réactif Bromoaurique

(5 % H Au Cl₄ + 5 % Na Br en sol. aq.) donne des cristaux qui au microscope se présente sous la forme carac. de la Fig : 10

CHLORURE DE GUANIDINIUM

Réactions microcrystalloscopiques :

- Une goutte de la solution aq. à 0,5 % de Chlorure de Guanidinium, est traité sur une lame de verre par une goutte de la sol. aq. sat de l'acide pictique. Les cristaux obtenus sont représentés dans la Fig : 11
- Une goutte de la sol. aq. à 0,5 % de Chl. de Guanidinium est traité sur une lame de verre par une goutte de la sol. aq. sat. de l'acide 5-Nitrobarbiturique. Les cristaux obtenus se présentent au microscope, sous la forme caractéristique en couleur foncé, de la Fig : 12
- Une goutte de la sol. aq. à 0,5 % de Chl. de Guanidinium est traité sur une lame de verre, par une goutte de la sol. aq. saturé de sel de Reinecke. Les cristaux obtenus sont semi transparents est sont représentés dans la Fig : 13
- Une goutte de la sol. aq. à 0,5 % de Chl. de Guanidinium est traité sur une lame de verre par une goutte de la sol. aq. à 1 % de Tetraphenylborate sodique. Les cristaux obtenus sont représentés dans la Fig : 14

Résumé

Nous avons poursuivi nos recherches sur les médicaments dérivés de la Guanidine et avons appliqué les réactions microcrystalloscopiques à 7 molécules.

L I T E R A T Ü R

- 1 --- Yalçındağ, O. N., Onur E. 1974, Bazlık azot atomu taşıyan bazı yeni organik ilaçların mikrokristalloskopik ve kimyevi İdentifikasyonları Türk Hij. Tec. Bilyol. Derg. 34, 52 - 62.
- 2 — Yalçındağ, O. N., Onur, E. Baskıda J. Pharm. Belg.
- 3 — Yalçındağ, O. N., Onur E. Baskıda Zentralibl. für Pharm.

DENERVE İSKELET ADELESİNİN TWITCH TANSİYONU ÜZERİNE ACETYLCHOLINE'İN IN VITRO ETKİSİ (*)

Doç. Dr. Firuz BAYSAL

Farmakoloji Kürsüsü, Tıp Fakültesi Diyarbakır

ÖZET

Acetylcholine (Ach) in vitro denerve sıçan gastrocnemius adelesinde elektriki tembihin hasıl ettiği twitch cevaplarını inhibe etti. Deneyler oda derecesinde yapıldı. Etki doza bağımlı ve uzun süreli idi. Aynı cismin normal adelenin twitch cevabı üzerinde bir etkisi mevcut değildi.

Gasser ve ark. 1926 (1) acetylcholine'in (Ach) denerve iskelet adelesinde twitch tansiyonunu inhibe ettiklerini bildirdiler. Bu husus diğer bazı müelliflerce de (2, 3) teyid edildi. Mamafih etki in vitro incelenmedi. Ayrıca bu etkinin doza bağımlı olup olmadığını tetkik etmek ilginç görüldü.

METOD

Ağırlıkları 150 - 200 g arasında değişen her iki cinsten Wistar sıçanları kullanıldı. Ether anestezisi altında bir taraf bacağının siyatik siniri kesildi ve takriben 2 cm uzunluğunda bir sinir parçası alındı. Diğer bacak kontrol olarak muhafaza edildi. Gastrocnemius adeleri ameliyatı takibeden 10 - 21 ci günlerde denerve ve normal bacaklardan alındı ve standard tuzlu solusyon (7.8 g NaCl, 1.26 g $NaHCO_3$, 0.35 g KCl, 0.14 g CaCl ve 1.4 g glucose - beher litre) ihtiva eden 50 ml lik banyo içersinde asıldı. Ortam % 95 O_2 ve % 5 CO_2

(*) Bu çalışma London Hospital Medical College'in Fizyoloji Kürsüsünde yapıldı.

ihativa eden bir karışımla havalandırıldı ve oda derecesinde (takriben 22° C) muhafaza edildi. Bu ısıda adeleyi iyi durumda muhafaza etmek ve uygun cevaplar elde etmek mümkün oldu. Daha yüksek ısılar (28° C nin üzeri) istirahat tansiyonunda artışa ve elektrik tembihe verilen cevapta azalmaya sebep oldu. Dokuyu tembih etmek için, klorlu gümüş elektrotlar kullanıldı, doku elektrotlar arasında yer alıyordu. Twitch'ler. 0.1 mili saniye süreli ve saniyede 1 sıklıkla supramaksimal tembihle husule getirildi. Denerve ve normal adelenin cevapları izometrik transdüserler aracılığı ile simultane bir şekilde poligraf kâğıdı üzerine kaydedildi. Ekilibriyum için 2 saat beklenildi. Bilahare, doku 20 dk. aralıklarla 1 er dakika tembih edildi (Fig. 1). Tembih sırasında solusyon ortamdan uzaklaştırıldı ve doku havada tutuldu. Müteakiben, adaleler kontrol grupları hariç 5, 20 veya 60 gama/ml Ach konsantrasyonları ile muamele edildi. Bu deneylerde, test tembihlerini takiben 20 dakikalık aranın sonuna doğru üç Ach ilavesi yapıldı (Fig. 1). Her ilaveden sonra, ilaç doku ile 1 dk. temasta kaldı ve ortamdan uzaklaştırıldı. Bu işlemi doku tembihi takip etti. Ortalama izometrik twitch tansiyonları her grupta ayrı ayrı hesaplandı ve ortalamaları zamana karşı grafik üzerinde işaretlendi.

SONUÇLAR

On normal adele 20 dk. aralıklarla 3.5 saatlik bir süre zarfında tembih edildi. Twitch'ler deneylerin sonunda % 83'e düştü (Fig. 2 a, No Ach). Ayrı bir normal adele grubu (n = 7) 5 gama/ml Ach ile muamele edildi. Twitch tansiyonu signifikan olarak etkilenmedi (Fig. 2 a) 20 gama/ml Ach ayrı bir adele grubuna (n = 7) uygulandı ve twitch'lerde siynifikan bir değişme müşahade edilmedi (Fig. 2 a). Aynı şekilde 60 gama/ml konsantrasyon beş adelenin twitch tansiyonunda herhangi bir değişiklik hasıl etmedi (Fig. 2 a). Denenen bütün Ach konsantrasyonları kontraktür husule getirmedi. Twitch tansiyonları benzeri tarzda 6 denerve adelede kontrol edildi. Twitch ler 3.5 saat içersinde % 78'e düştü. (Fig. 2 b, No Ach) 7 denerve adelede 5 gama/ml Ach ile muamele twitch'leri akut olarak % 72 nisbetinde azalttı (Fig. 2 b). Deneylerin sonunda, twitch değerleri kontrol grubuna yaklaştı. 20 gama/ml Ach ile muamele twitch tansiyonunda daha derin bir inhibisyon husule getirdi (Fig. 2 b). Bu grubun (n = 7) recovery eğrisi sağa doğru bir kayma gösterdi, mamafih twitch değeri önceki gruba yaklaştı. 60 gama/ml Ach ile

muamele başlangıçta twitch'leri tamamen inhibe etti. Bu grubun ($n = 5$) recovery fazında daha sağa doğru bir kayma görüldü (Fig 2zb). Deneyler denerve adelede twitch tansiyonu inhibisyonunun doza bağımlı olduğunu gösterdi. Bütün denerve adale grublarında Ach'nin ilk ilavesi kontraktür hasıl etti (Fig. 1). Bu önce bir peak yaptı ve bilahare yavaşça düştü. 2 ve 3 cü ilaveler herhangi bir kontraktür husule getirmedi. Ach ile muameleden sonra denerve ve innerve adelenin istirahat tansiyonunda bir değişiklik müşahade edilmedi (Fig. 1).

TARTIŞMA

Kronik olarak denerve edilen adelede bütün membranın Ach'e hassas olduğu iyi bilinen bir husustur (4). Gömünüşe göre reseptör sahasında büyük bir artış vardır. Ayrıca mebran kolinesteraz'dan mahrumdur. Bu bulguların ışığı altında Ach'nin bütün membran yüzeyini depolarize ettiğini ve direkt tembihe hasıl edilen impulsu bloke ettiğini telkin edebiliriz. Cholinesteraz'ın mevcut olmaması dolayısıyla, etkili maddenin uzaklaştırılmasına rağmen Ach - reseptör etkileşmesi ve depolarizasyon kalıcı olabilir ve böylece belirli bir zaman için blok sürebilir.

IN VITRO EFFECT OF ACETYLCHOLINE ON THE TWITCH TENSION OF DENERVATED SKELETAL MUSCLE(*)

Ass. Prof. F. BAYSAL

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Diyarbakır Turkey

It has been known since the report by Gasser et al (1) that Acetylcholine (Ach) inhibits the twitch tension of denervated muscle. This was confirmed by some other authors (2, 3). However, the effect has not been investigated in vitro. Also it was of interest to study whether this effect was dose dependent.

(*) This work has been carried out in the department of Physiology, London Hospital Medical College.

METHOD

Wistar rats of both sexes weighing 150 - 200 were used. Under ether anaesthesia the sciatic nerve on one side was sectioned and approximately 2 cm of nerve was removed. The other leg was kept as a control. The gastrocnemius muscles were isolated from both denervated and normal legs 10-21 days after the operation and suspended in 50 ml baths containing Standart Solution (7.8 g NaCl, 1.26 g NaHCO_3 , 0.35 g KCl, 0.14 g CaCl and 1.4 g glucose per litre). They were aerated with a mixture of 95 % O_2 and 5 % CO_2 and kept at room temperature (approx 22°C). It was found to be possible to maintain the muscle in good condition and obtain consistent responses at this temperature. The higher temperatures (above 28°C) caused an increase in resting tension and a considerable decrease in response to electrical stimulation. In order to stimulate the tissue, chlorided silver electrode pairs were used, the muscle being placed between the electrodes. Twitches were elicited by supramaximal pulses of 0.1 m. sec duration at a frequency of 1 per sec. Responses of denervated and normal muscles were recorder simultaneously by isometric transducers on polygraph paper. Preparations were allowed to equilibrate for 2 hours. Subsequently, the tissue was stimulated for 1 min periods at 20 min intervals (Fig. 1). The solution was removed away and the tissue was kept in the air during the stimulation. After this, muscles except control groups were treated with concentrations of 5, 20 or 60 $\mu\text{g/ml}$ Ach. In these experiments three Ach additions to the bath were made towards the end of 20 min interval following test stimulations (Fig. 1). After each addition, the drug was left 1 min in contact with the tissue and then washed away. This procedure was succeeded by tissue stimulation. The mean isometric twitch tensions were separately calculated in each group and their percentages were plotted against the time.



Fig. 1

RESULTS

In ten normal muscles twitch tensions were measured at 20 min intervals during 3.5 hr period. The twitches decreased to 83 % by the end of experiments (Fig. 2 a, No. Ach). A separate group of normal muscles (n = 7) were treated with 5 gamma/ml Ach. Twitch

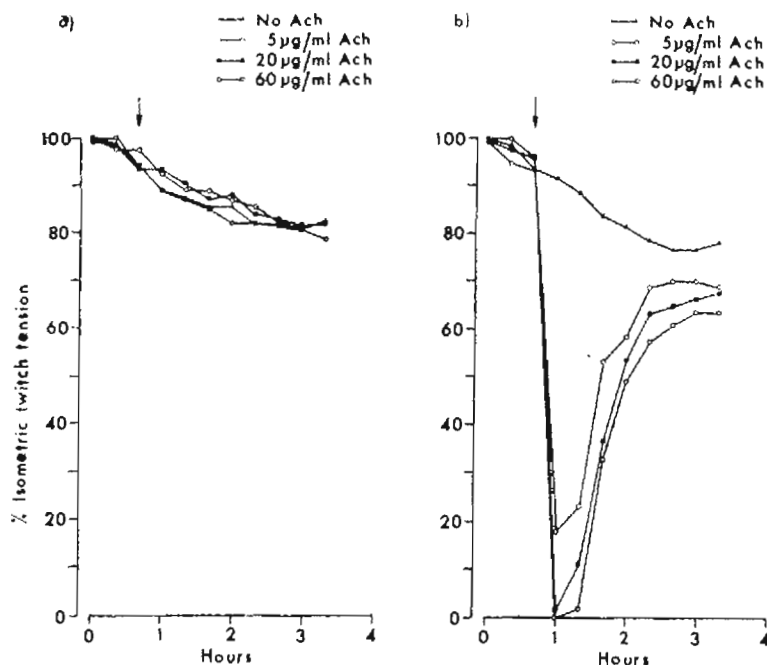


Fig. 2

tension was not significantly affected. (Fig. 2 a) 20 gamma/ml of Ach was applied to a group of muscles (n = 7) and no significant changes were observed in twitches (Fig. 2 a). Similarly, 60 gamma/ml concentration did not produce any change in twitch tensions of five muscles (Fig. 2 a). All concentrations of Ach failed to elicit contracture. Twitch tensions were similarly controlled in six denervated muscles. Twitches fell to 78 % in 3.5 hr. (Fig. 2 b, No Ach). In 7 denervated muscles 5 gamma/ml Ach treatment sharply decreased the twitches by 72 % (Fig. 2 b). At the end of experiments, the values of twitches came near to that of control group. 20 gamma/ml Ach treatment produced a deeper inhibition in twitch tension. (Fig. 2 b). The recovery curve of this group (n = 7) showed

a shift to the right, although terminal twitch value approached to that of the previous group. 60 μ g/ml Ach treatment initially caused a complete depression of twitches. (Fig. 2 b). More shifting of the curve to the right was observed during recovery of this group ($n = 5$). The experiments clearly showed that the inhibition of twitch tension of denervated muscle was dose dependent. In all denervated muscle groups, the first addition of Ach gave rise to a contracture. (Fig. 1). This reached a peak and then slowly fell off. Second and third additions did not cause any contracture. After Ach treatment, no change was observed on the resting tension of both denervated and innervated muscles. (Fig. 1)

DISCUSSION

It is well known that in chronically denervated muscle the entire membrane is sensitive to Ach application (4). There is an apparent enormous increase of the receptor area. Also the membrane is devoid of cholinesterase. In the light of these findings, we may suggest that Ach depolarizes the whole surface of the membrane and blocks the production of impulse to direct stimulation. Probably, the depth of depolarization depends on the dose of Ach used. Due to the lack of cholinesterase Ach 1 receptor interaction and depolarization may be long lasting despite the washing away of substance, thus the blockade persists for a considerable time.

SUMMARY

Acetylcholine (Ach) in vitro inhibited the twitch responses to electrical stimulation in the denervated rat gastrocnemius muscle. Experiments were made at room temperature. The effect was dose dependent and long lasting. The same substance had no effect on the twitch response of normal muscle.

L I T E R A T U R E

- 1 --- Gasser H. S. and Dale H. H. 1926 The pharmacology of denervated mammalian muscle. *J. Pharmac. exp. Ther.* 28, 287 - 315
- 2 --- Rosenblueth, A. and Luca, J. V. 1937. A study of denervated mammalian skeletal muscle. *Amer. J. Physiol.* 120, 781 - 797
- 3 --- Brown, G. L. 1937 The actions of acetylcholine on denervated mammalian muscle. *J. Physiol.* 89, 438 - 461
- 4 --- Axelsson, J. and Thesleff, S. 1959. A study of supersensitivity in denervated mammalian skeletal muscle *J. Physiol.* 149, 178 - 193

AVRUPA POLIOMİYELİT VE DİĞER VIRUS HASTALIKLARI

XV. SİMPOZYUM İZLENİMLERİ

(2 - 5 Eylül 1975, VIENA)

Azmi ARI, Tıp Dr. MPH. Doç.

Hacettepe Üniversitesi Öğretim Üyesi
Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü Müdürü

Derneğin her iki yılda bir tertiplenen bilimsel toplantılarından XV. si, Viena'da tertiplenmiştir. Bu toplantıda bir yönden günümüzün önemli viral infeksiyonlarına ait çalışma ve tebliğler yer alırken, bir diğer yönden derneğin geleceği sorunu yer almıştı. Nitekim yönetim ve genel kurul toplantılarında, bu ikinci sorun ele alındı. Derneğin adı «Avrupa Virus Hastalıkları Savaş Derneği» olarak değiştirilme teklifi öne sürüldü. Kocnu, bir sonraki toplantının yapılacağı Amsterdam'da karara bağlanacak. Poliomiyelit sorunu Avrupa'da, birkaç ülke dışında, problem olmaktan çıkmıştır. Bu konuda çalışmalar sınırlı olmakta ve kalmaktadır. Polio dernekleri, yerlerini başka kuruluşlara bırakmış, ya da kapanmıştır. Resmî makamlar, üyelik aidatlarını ödemez olmuşlardır. Bütün bu nedenler, derneğin isim ve yönelişlerini değiştirme zorunluluğunu ortaya çıkarmıştır.

Simpozyumda sunulan konular ve programın Türkçeleştirilmiş özeti, yazımızın sonunda verilecektir. Okuyucu ve ilgililer ayrıntıları buradan izleyebileceklerdir. Enstitü kitaplığında, simpozyumda sunulan konuların özetlerini kapsayan kitapçığı bulmak ve yararlanmak, ayrıca rapor ve tebliğlerden bir kısmına ait Türkçeleştirilecek özetler, Ankara «Mikrobiyoloji Bülteni» özetler bölümünde yayınlanarak ilgileneceklerin yararlanmasına olanak sağlanacaktır.

Simpozyumda, başlıca 6 konuda rapor ve tebliğler yer aldı. Bunlar sırayla, Nörolojik Hastalıklar, Uçuk Virusunun Akut ve Gizli Hastalıkları, Sindirim Yolu Hastalıkları, Virus Hastalıklarında Bağışıklık Oluşumu, Aşılamalar ve son olarak, Virus Hastalıklarında Kemoterapi gibi önemli ve geniş konulardı. Viena'dan sonra, Eylül ayının 10-18. günlerinde Madrit'te toplanan Uluslararası Viroloji Kongresi yöneticileri ile işbirliği yapılmış ve programda bu sonuncu toplantı konularıyla tekrarlardan sakınılmıştır. Madrit'teki toplantıya katılan Türk bilim adamlarının açıklamaları, bizimkini tamamlayacak ve okurlarımıza virolojideki son çalışma ve gelişmeleri yansıtacaktır.

Nörolojik hastalıklarla ilgili birinci grup tebliğlerin 7'si yine poliomyelitle ilgiliydi. Bunlardan «Cezayir Aşı Uygulamasında Problemler ve Başarılar» adını taşıyan tebliğle, «Afrikalı Çocukların Sindirim Yollarında, Canlı Polio Aşısını Etkileyen İnhibitör Faktör» adlı tebliğler, özellikle bizim için ilgi çekiciydi. Aşının, yurdumuzdaki uygulamalarda başarısının sınırlı oluşunda, bu çalışma sonuçlarından yararlanmak faydalı olabilir. Dünya Sağlık Örgütü temsilcisi Dr. RADOVANOVIÇ'in toplantıyı açış konuşması, Avrupa Ülkelerinde polio sorununun geleceğini ilgilendiriyordu. Konuşmacı açıklamasında bütün ülkelere, devamlı epidemiyolojik taramalarla, enfeksiyonun durumunu yakından takip etmelerini önermiş ve bulgularını Ulusal ve Uluslararası haberleşmeyle duyurmalarını salık vermiştir.

Nörolojik hastalıklarla ilgili ikinci grup konular, «Multip Sikleroz (MS)» üzerindeki çalışmaları kapsıyordu. Uzun kuluçka süreli viral hastalıkların (KURU HUMMASI, KUDUZ vb.) varlığının gösterilmesi ve tanımlanmasından bu yana, MS ve benzeri nöral hastalıkların etiyolojisinde, virusların rolü üzerindeki çalışmalara geniş yer verilmeğe başlanmıştır. Yazımızın sonundaki programda, çalışmaların sürdürüldüğü düzey, yakından izlenecektir. Bu arada, psöşik hastalıkların etiyolojisinde, herpes virusunun rolü hakkındaki tebliğ, özellikle ilgi çekici bulunmuştur. Yakın gelecekte, araştırmacılar için yeni bir çalışma alanı açılmış görünmektedir.

Uçuk virusu ile kızamık, para influenza ve stomegalo (CMV) virusları gibi bazı virusların neden olduğu akut ve gizli hastalıklarla ilgili çalışmalar, günümüzün ön sırada yer alan ve ilgi çeken konuları olmakta devam ediyor. Laboratuvar tekniklerindeki gelişmeler, mikro metodlar yanında, çeşitli yeni metodlar ve sabırlı çalışma-

lar, her geçen gün bilgi dağarcığımıza birşeyler daha eklemekte ve yeni ufuklar açmakta süregitmektedir.

Toplantının ikinci günü, sindirim yolunun viral hastalıkları arasında özellikle Hepatitler ele alındı. Bu tebliğlerden «Hepatit A»nın etkeni olması varsayılan 27 nm büyüklüğünde ve hastalarla deney hayvanı Marmosetlerin dışkısında bulunduğu bildirilen entero-virusların virionuna benzeyen mikroorganizm, ancak immunelektronmikroskopi ve immuno aderans teknik ile incelenebilmektedir. İnfekte Marmosetlerden hazırlanan antijenle, hastaların kanlarında antikor gelişimi takip edilebilmiştir.

Toplantıya şeref misafiri olarak davet edilen Prof. S. KRUGMAN, konuşmasında, Hepatitis A ve B viruslarının çeşitli özellikleriyle, artık bir diğerinden farklı iki ayrı virus olduklarını, birincinin 27 nm büyüklüğünde RNA ihtiva ettiğini ve Marmosetlerde infeksiyon yaptığını açıkladı. Serum hepatit diye isimlendirilen HB virusunun 20 nm büyüklüğünde yuvarlak yada flamanto yapıda DNA ihtiva eden bir virus olduğu ve şempanzelerde infeksiyon yapabileceğini tanımladı. Her iki virusu, doku yada organ kültürlerinde üretmek henüz mümkün olamamıştır. Özellikle Serum Hepatitisdeki gelişmeler, infektiv olmayan ve antijen ihtiva eden insan plazmasından, insanlarda koruyucu anlamda bir aşılama yapılabileceği, yine KRUGMAN tarafından tebliğ edilmiş bulunmaktadır.

Toplantının üçüncü günü, virus hastalıklarında bağışıklık oluşumu konuları ile diğerleri ele alındı. Bilindiği gibi, virus hastalıklarında humoral bağışıklığın yanısıra, hücresel bağışıklığın büyük bir yeri vardır. Tebliğlerden birkaçı, son zamanlarda dikkatleri üzerine çeken Herpes, Kızamık, Parainfluenza virus infeksiyonları ve bunların nedeni olması düşünülen MSS hastalıklarında humoral antikorların, yeni ve ince metodlarla incelenmesini yansıtan çalışma sonuçlarıydı.

İkinci bir grup çalışmalar, yine bu ve benzeri virus infeksiyonlarında, hücre aracılığı ile (Cell mediated) bağışık cevaplarıyla ilgili tebliğleri kapsıyordu.

V. ci bölümde, influenza aşısı ve aşılamalarındaki gelişime geniş yer verilmişti. Canlı grip aşısıyla, batı dünyasında çalışmalara girildiğini izliyoruz. Dr. J.W.G. Smith'in «Kullanılmakta olan aşılardan değerlendirilmesi» ve Dr. A.S. Beare'in «Epidemik influenza

kontrolunda ve bundan korunmada izlenecek yol» başlıklı tebliğleri ilginç bulunmuştur.

Bu arada, «İnsan Diploid hücresi», doku kültüründe üretilen ve ticarete sunulan yeni kuduz aşısı ile, Batı Almanya'da yapılan çalışma sonuçlarını kısaca açıklamakta yarar görüyorum. Araştırmacıya göre; Almanya'da beyin dokusunda hazırlanan aşı tamamen bırakılmıştır. Doku kültüründe üretilen yüksek potensli aşıyla şüpheli ısırıklar 1., 3., 7., 14. 30. ve 90. cı günlerde aşılanmışlardır. Serolojik çalışmalar, bu şemanın klasik metodla paralel, hattâ ondan üstün sonuçlar verdiğini göstermiştir. Sonuçları değerlendirmede geliştirilen K.B. testi, nötralizasyon testi kadar geçerli ve güvenilir olarak önerilmektedir.

Viral hastalıkların kemoterapisiyle ilgili tebliğlerde enterferona ve Ara - C ye yer verilmişti. Bu konuda ümit verici ayrıntılı çalışmalara rastlanmadı.

**XV. AVRUPA POLİOMİYELİT VE DİĞER
VİRUS HASTALIKLARI SİMPOZYUMU
(2 - 5 Eylül 1975, VIENA)**

BİLİMSEL PROGRAM :

3 Eylül 1975

I. NÖROLOJİK HASTALIKLAR :

A. Çocuk Felci :

- Saat 9.00 «Kısa açış ve amacı açıklama» N.R. Radovanoviç (DSÖ)
9.10 «Batı İskoçya'da poliomiyelitisin bugünkü durumunun araştırılması» E.J. Bell ve arkadaşları, (Glaskov)
9.20 «Cezayir'de gelişmeler ve problemler» O.G. Gaudin (Cezayir)
9.30 «Afrika'lı çocukların sindirim yollarında saptanan bir inhibitör ve bunun canlı polio aşısına etkisi» I. Dömök, M.S. Balayan (Macaristan)
9.40 «Tip II Sabin oral polio aşısı = suş stabilitesi, kudreti ve zararsızlığı». I. McGrath (Londra)
9.50 «Poliomiyelitis aşularında yeni bir özellik,» E. Szollosy (Szeged) Macaristan.
10.00 (B.H.). «Fetusde ve Yenidoğanda Poliomiyelitis» H.V. Wyatt (Bredford) İngiltere.

B. Multip Sıklerozis (MS) :

- 10.50 «MS» Çok etkenli bir olay, Biyomatematiksel bir analiz - yaş ve cinsel dağılım. O. Thraenhart ve ark. (Essen)
- 11.00 «MS de Histokompatibilitenin saptanması (HL-A, ve MLG)» E. Kuwert, J. Bertrams (Essen).
- 11.10 «MS de viral bir etkenin varlığı : 6/94 virusunun antijenik incelenmesi» W. Loh ve ark. (Würzburg).
- 11.20 «MS de hastaların kan ve BOS'da kızamık ve Parainfluenza I antijenlerine karşı antikorlar aranması» P.G. Hoher, E. Kuwert (Essen).
«MS'de Hücrese Bağışıklık»
- 11.30 P. Halonen (Turku, Finlandiya).
- 11.40 R.M. Schmidt (Doğu Berlin).
- 11.50 «MS'da PHA, PWM ve CON A'ya karşı Limfosit reaksiyonlarının in vitro incelenmesi» E. Hierholzer, E. Kuwert (Essen).
- 12.00 «MS'li hastalarda, transfer faktör tedavisinden sonra, klinik ve nörolojik görünüm» L. Espinoza ve ark. (Newyork).

C. SSPE (Lateral amiyotrofik Sıklerozis)

- 12.10 «SSPE ve bağışıklık» H.W. Kreth ve ark. (Würzburg, Almanya).

D. Kuduz :

- 14.00 «İnsanda kuduz infeksiyonunun patojenik yönleri» W. Kratsch ve ark. (Würzburg)

E. Psikiyatrik (Akıl) Hastalıkları :

«Psikiyatrik hastalıklarda herpes simpleks virusunun muhtemel rolü»

- 14.10 E. Lycke (Göteborg).
- 14.20 P. Halonen (Turku - Finlandiya).

II — AKUT VE KRONİK HERPES

SIMPLEKS İNFEKSİYONLARI :

- 15.10 «Sitomegalo virus antikorlarının transplental geçişi»
F. Bergamini (Milano).
- 15.20 «Oyun Çocuklarında stomegalo virus infeksiyonunun ince-
lenmesi» P. Lainikki (Helsinki).
- 15.30 «Freiburg'da üniversiteli çocuklarda CMV infeksiyonu»
T. Luthardt (Freiburg).
«Hamilelikte CMV infeksiyonlarının serolojik tanımı»
D. Kampa ve ark. (Freiburg).
- 15.50 «Mononükleoz infeksiyonu ve E.B. Virus» J. Didier ve
ark. (Tuluz - Fransa).
- 16.05 «Sinir Ganglionlarında herpes simpleks virusu» M. Scriba
(Viena).
- 16.15 «HVS - 2, Onkorna virus ve serviks karsinoması» (yeni
haber) L. Thiry (Brüksel).
- 16.25 «Ur Hücrelerinde virus spesifik DNA kalıntılarının araş-
tırılması» E.E. Petersen ve ark. (Freiburg).
- 16.50 «Hodgkin hastalığı ve HV arasındaki ilişkiler» M. Lan-
genhuysen ve ark. (Groningen).

4 Eylül 1975

III — SINDIRIM YOLLARI İNFEKSİYONU :

A. Hepatitis A

- Saat 9.00 «Hepatitis A virusu» A.P. Waterson, J. Almeida (Londra)
- 9.10 «Hepatitis A virusu özelliklerinin araştırılması» D. Mul-
ler ve ark. (Doğu Berlin).

B. Hepatitis B

- 9.35 «İnsan serumunda, AU - SH antijeni, elektron mikroskopik görünümü» M.H. Solaas (Oslo).
- 9.45 «HB_e ve HB_s Antijen - Antikor kompleksi» L. Kjellen (Lund), İsveç.
- 9.55 «Hepatitis B. özel problemler» L. Kater ve A.J.M. Vogten (Utrecht) Hollanda.
- 10.05 «Hepatit B'de serbest ve immunglobuline bağlı HB antijenlerinin radyolojik olarak tanımlanması» P.H. Lambert (Cenevre).
- 10.40 «e - antijenine karşı antikor taşıyan serumlarda, DNA ile ilişkili DNA polimeraz aktivitesinin önlenmesi.» E. Nordenfert (Lund).
- 10.50 «Hepatit B'lerde DNA Polimeraz antikorlar» R. Kappel ve ark. (Brüksel).
- 11.00 «HB - Ag'ye karşı hücre aracılığı ile tepki» P.C. Frei, M. Desaulles (Lousanne).
- «Hepatitis B infeksiyonlarının Prognozu»
- 11.25 «Yetişkinlerde» G. Norkmans ve ark. (Göteborg).
- 11.35 «Çocuklarda, bir evde, bakım ünitesinde» S. Kadranell ve ark. (Brüksell).
- 12.00 «Hepatit B virusunun Transplental bulaşması» G. Papevangelou (Atina).
- 12.10 «HB - Ag'nin anneden yeni doğana geçişi» P. Skinhoj (Kopenhag).

Hepatitis B : Korunma

- 14.00 «Virus yayılımının önlenmesi» B.P. Marmion ve ark. (Edinburg).
- 14.10 «Hepatitis B Antijenin halk sağlığı yönünden önemi» A. Svedmyr (Stokholm).

- 14.20 «Spesifik immunglobulinle Hepatit B'nin önlenmesi.»
S. Ivarson ve ark. (Stokholm).
- 14.30 «Spesifik Hepatit B. Immunglobulin tedavisi yapılanlar-
da serolojik bir araştırma» Y.E. Cossart ve ark.
(Londra).
- 14.40 «B Tipi Viral Hepatitlerde aktif bağışıklığın geleceği»
S. Krugman (Newyork).
- 15.10 «Viral hepatitlerde DSÖ çalışma grubu önerileri ve ka-
rarlarının özetlenmesi» M.R. Radovanoviç (D.S.Ö.).

C. Sindirim Yolu Virusları :

- 15.35 «Bebeklerin ve genç hayvanların Rotavirusları» T.H.
Elewett ve ark. (Birmingham).
- 15.45 «Çocukların enterik viruslarının elektronmikroskopik
görüntüleri» C.R. Madeley ve B. Gosgrove (Glaskov).
- 15.55 Dana ishallerinde Reovirusa benzer etkenlere karşı an-
tikorların incelenmesi. I. Orstavik (Oslo).

IV — VIRUS HASTALIKLARINDA BAĞIŞIKLIK :

A. Sıvısal Bağışıklık :

- 9.00 «İnsan serumunda, Tip 1 ve 2 herpes virus tipi spesifik
antikorların gösterilmesi» G.R.B. Sikiner ve ark. (Bir-
mingham).
- 9.15 «Virus antikorlarının serumda ve spinal sıvıda gösteril-
mesi ve değeri» P. Arstila ve ark. (Turku - Finlandiya).
- 9.30 «Doğal ve aşı sonucu gelişen kızamıkçığa özgül immün-
globulinler» J.E. Banatlava ve ark. (Londra).
- 9.40 «İg G Globulinlerin ayrılmasından sonra, Kızamıkçığa
özgül IgM ve Ig A antikorların gösterilmesi, (iki meto-
dun karşılaştırılması)» H.W. Doerr, H. Schmidt (Frei-
burg).

- 10.00 «Deneyisel olarak Sendai Virusu ile infekte edilen hemsterlerde antinoramimidazlar» M.L. Profeta (Milano).
- 10.10 «Influenza Virus Noraminidaz antikorlarının gösterilmesinde, enzim - antienzim kinetiğine dayanan sade ve çabuk sonuç veren bir yöntem. D.S.Ö. metodu ile karşılaştırma» U. Siekmann ve ark. (Essen).

B. Hücresel Bağışıklık :

- 10.45 «Herpes Simpleks Enfeksiyonunda bağışıklık» M. Scriba (Viena).
- 10.55 «Çeşitli grup hastalarda HS Viriyon antijeni ve hücrel olarak limfosit uyarımı» S. Spracher, L. Thiry ve ark. (Brüksel).
- 11.15 «Vaksinla virüsle infekte hedef hücrelerin H - 2 T hücre aracılığı ile erimeleri» V. Koszinovski, H. Ertl (Göttingen).
- 11.25 «İnsanda çiçek aşısından sonra oluşan hücrel bağışıklık» P. Wertheim (Amsterdam).
- 11.45 «Doğal enfeksiyon, kızamıkçık antijeni ve kızamıkçık aşılmasına ve tifo hemagglutinine karşı invitro limfosit cevabı» T. Vesikari, E. Buimovici (Newyork - Helsinki).
- 11.55 «Paramiksovirus enfeksiyonunda hücrel bağışıklık» R. Kibler ve ark. (Würzburg).
- 12.15 «Adenovirusların bağışıklığı önleyici etkileri» I. Beladt (Szeged).

V — AŞILAMALAR :

A. Influenza :

- 13.30 «Mevcut aşuların değerlendirilmesi» J.M.G. Smith (Londra).

- 13.40 «Epidemik Influanzanın korunma ve kontrolunda gerekli tutum» A.S. Beare (Salisbury).
- 13.50 «Mutagrip aşısı ile çalışmalar» G. Maas (Münster).
- 14.00 «Canlı Influenza aşısı» V. Stealey (Beckenham).
- 14.10 «Canlı attenué grip virus aşısının koruyucu değeri» S. Huygelen (Brüksel).
- 14.20 «Canlı Influenza Virus A aşısının sistemik olarak ve yerel olarak HI ve NI antikor oluşturmasının değerlendirilmesi» E. Kuwert ve ark. (Essen).

B. Kuduz :

- 14.50 «İnsan diploid hücresinde üretilen kuduz aşısıyla, değişik şemalarla uygulama ve antikor oluşumunun incelenmesi» E. Kuwert ve ark. (Essen).

C. Herpesviruslar :

- 15.05 «Herpesviruslara karşı bağışıklamada deneysel yaklaşım» F. Horodniceanu, J.C. Guillon (Paris).
- 15.15 «Stomegalovirus» H. Stern (Londra).
- 15.25 «Canlı attenué, Stomegalovirusla bağışıklama deneyleri» M. Just ve ark. (Bassel).

VI — VIRAL HASTALIKLARDA KEMOTERAPİ DENEMELERİ :

A. Enterferon :

- 16.00 «1. İnsanda Interferon kullanılmasında yeni bir yaklaşım» M. Degre (Oslo).
- 16.10 «2. Enterferonun bağışıklama sisteminde etkisi ve tedavide yeri» G. Emodi, M. Just (Bassel).

B. Herpesvirus İnfeksiyonlarının Kemoterapisi :

16.30 «Herpetik ensefalitis tedavisinde bir öneri» B.E. Juel -
Jensen (Oxford).

16.40 «Varisella Zoster İnfeksiyonunda Ara - C nin etkisi»
T. Luthard (Freiburg).

C. Deneysel Allerjik Ensefalitte Levamisol'ün Etkisi :

17.00 E. Hierholzer, E. Kuwert (Essen).

3. ULUSLARARASI VIROLOJİ KONGRESİ,

Madrid, 10 - 17 Eylül 1975

Dr. Elhan ÖZLUARDA

Refik Saydam Merkez Hıfzassıhha Enstitüsü,
Viroloji ve Virus Aşılı Şubesi Müdürü

Uluslararası Mikrobiyoloji Dernekleri Birliği'nin Viroloji Bölümü olarak organize edilmiş olan Üçüncü Uluslararası Viroloji Kongresi, 10 - 17 Eylül 1975 tarihlerinde Madrid'de, Kongreler Sarayı'nda toplandı. Kongreye 49 ülkeden binbeşyüze yakın araştırmacı, Türkiye'den Sağlık Bakanlığı mensubu olarak ben ve diğer kuruluşlardan 15 ilgili katılmıştı.

Kongrenin amacı, genel viroloji alanında çalışanlar arasında, bilimsel araştırmalardan edinilen bilgilerin alışverişini kolaylaştırmaktı.

Kongre programı üç tip seksiyondan oluşuyordu : simpozyumlar, işyerleri «workshops» ve konversasyonlar. Ayrıca, Uluslararası Virus Taksonomi Komitesi (ICTV), Arbovirus Komitesi vb. gibi özel grup toplantıları tertiplenmişti. Simpozyumlar 5 adet olup sabahları yapıldı. Herbiri günümüzde viroloji alanındaki son gelişmelere tahsis edilmişti. 3 saat süreli «workshop» lar 72 kadar olup öğleden sonraları kapsıyordu ve 6 ayrı salonda yapılan altılık gruplara ayrılmıştı. Bunlar daha ziyade spesifik konuları içermekteydi. 450 den fazla olan ve ilk defa bu kongrede uygulanan konversasyonlar, konuşmacılara ayrılan ve dokümanlarını sergileyebilecekleri bölümlerde yapılıyordu. Program, sabah 9 dan akşam 8 e kadar devam edecek şekilde düzenlenmişti. Kongreye katılan her kişinin en çok 12

«workshop» u izleyebileceği düşünülerek salon tahsisi yapılmıştı. Bu suretle herkes ilgilendiği konunun tartışıldığı salonda yer bulma olanağına sahip oluyordu.

Konular özetle şu şekilde seçilmişti :

Simpozyumlar :

- 1 — Viral kromozomların topoğrafyası.
- 2 — Çok bölümlü RNA genomlu viruslar.
- 3 — Bakterilerde faj enfeksiyonu ile olan irsî değişiklikler.
- 4 — Viral onkojenezin mekanizması.
- 5 — Defektif virus partikülleri.

Bu konuların herbiri ile ilgili olarak 5 - 7 adet rapor sunuldu (toplam 27 rapor).

«Workshop» lar :

- 1 — Merkezi sinir sisteminin devamlı enfeksiyonları.
- 2 — Az rastlanan viruslarla olan yavaş «slow» enfeksiyonlar.
- 3 — Patojenitenin mekanizmaları.
- 4 — Virusların bağışıklık sistemi ile karşılıklı etkileri.
- 5 — Virus virulansının mekanizmaları.
- 6 — Interferon.
- 7 — Kemoterapi ve antiviral ilaçlar.
- 8 — Virusların moleküler epidemiyolojisi.
- 9 — Epidemiyolojik eğilimler.
- 10 — Klinik viroloji.
- 11 — Solunum virusları.
- 12 — İdeal bir aşıya doğru.
- 13 — Hepatit A ve B : Doğal geçmişi.

- 14 — Hepatit B : Bağışıklama olasılıkları ve hayvan modelleri.
- 15 — Viroidler.
- 16 — Bitki virusları inklüzyon cisimlerinin yapısı ve fonksiyonu.
- 17 — Bitki viruslarının sentez yerleri ve birleşmesi.
- 18 — Bitki virusları üzerinde çalışmak için vektör hücresi monoleyerleri.
- 19 — Bölünmüş genomlu bitki virusları.
- 21 — Omurgasızların DNA virusları.
- 22 — Böceklerin RNA virusları.
- 23 — Konakçı hücre makromoleküler sentezinde virusların yaptığı değişmelerin mekanizmaları.
- 24 — DNA virusların transkripsiyonu.
- 26 — DNA viruslarla enfekte hücrelerdeki yapı dışı proteinler.
- 27 — Viral DNA replikasyonu
- 28 — Hayvan viruslarının genetiği (a)
- 29 — Hayvan viruslarının genetiği (b)
- 30 — Hayvan virusu ve faj genomlarının konakçı genomuna integrasyonu.
- 31 — Oncorna viruslarının normal ve transforme hücrelerden aktivasyonu.
- 32 — Transfeksiyon.
- 33 — Herpesvirus ve neoplaziler; son deliller.
- 34 — Tümör virusları ve hücre yüzeyi.
- 35 — Virus glikoproteinleri.
- 36 — Viral membranlar.
- 37 — Virus partiküllerinin birleşmesi.
- 38 — Kompleks virionların yapısı ve fonksiyonu

39 — Virus yapısının, özellikle oncornavirusların ve kompleks virusların elektromikrografilerinin açıklanması ve analizi.

40 — Virus ribonükleik asitleri.

41 — Virolojide nükleik asit melezleştirme teknikleri.

42 — Virolojide sınırlandırma enzimlerinin kullanılması.

43 — Fiziko - kimyasal teknikler.

45 — Virus ürünlerinin hücrede lokalizasyonu.

46 — Mycoplasma ve Spiroplasma virusları.

47 — Mantarların çift - iplikli RNA virusları.

48 — Memeli reovirusları ve CPV.

50 — İkosaedral sitoplazmik DNA virusları

51 — Hayvanların Rhabdovirusları.

52 — Bitki Rhabdovirusları.

53 — Picornavirusların yapı ve fonksiyonu.

54 — Adenoviruslar.

55 — Herpesviruslar : Yapı, replikasyon ve immünoloji.

56 — Onkojenik herpesvirusun enfeksiyonları ve kontrolunda kıyaslamalı görüşler.

57 — Poxviruslar.

58 — Myxoviruslar.

59 — Paramyxoviruslar (Transkripsiyon, regülasyon ve olgunlaşma).

60 — Parvoviruslar.

61 — Papova viruslar.

62 — Togavirus : Yapı ve replikasyon.

63 — Arenavirus.

64 — Bunyaviridae.

65 — RNA tümör virusları.

67 — RNA fajlar.

68 — Regölasyon ve gen faaliyeti regölasyonu : Büyük DNA fajları.

69 — Mu bakteriyofajı.

70 — Ayak ve ağız hastalığı.

71 — Bitki viruslarının incelenmesi için protoplastlar.

72 — Orbiviruslar ve bitkilerin çift - iplikli RNA virusları.

74 — RNA virusların oluşturduğu yapı - dışı komponentler.

75 — Virusların evolüsyonu.

76 — Bakteriyofaj reseptörleri.

77 — Togavirus : Omurgasızlar sistemleri ve immünopatoloji.

Bu konuların herbiri ile ilgili olarak 5 - 17 rapor sunuldu (toplam 609 rapor).

Yukarıda adı geçen toplantılar dışında, çeşitli komitelerin ve ICTV toplantıları da yapıldı ve ilgili raporlar sunuldu.

Bu suretle, bütün Kongre süresince, genellikle moleküler seviyedeki virolojik araştırmalara ait 1100 e yakın rapor okunmuş oldu.

Gerek virolojideki süratli ve büyük gelişmeler yüzünden edinilmiş bilgilerin kısa zamanda değişikliğe uğraması, gerekse ekonomik nedenlerle, toplantılarda sunulan raporların orijinallerini kapsayan bir kitap bastırılmıyacağı bildirilmiş ve yalnız abstraktların bulunduğu bir cilt, diğer dokümanlarla birlikte Kongre üyelerine verilmiştir. Bu özetlerden yararlanmak isteyenler Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü, Viroloji ve Virus Aşılı Şubesi Müdürlüğüne başvurabilirler.

14. ULUSLARARASI BİYOLOJİK STANDARDİZASYON BİRLİĞİ KONGRESİ

Douglas, Isle of Man (UK) 21 - 26 Eylül 1975

Vet. Bakt. Muallim ÖZSANDIK

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü, Biyolojik Kontrol Laboratuvarı.

Uluslararası Biyolojik Standardizasyon Birliğinin onördüncü kongresi 21 - 26 Eylül 1975 tarihlerinde Britanya Kırallığının Isle of Man adasının Douglas şehrinde Palace Hotel'de toplandı. Çalışmalara Villa Marina otelinde devam edildi. Kongreye 32 ülkeden 215 kadar delege katıldı. Amerika, Batı Almanya, İngiltere ve Fransa 30'un üzerinde delegeyle iştirak etmişti. Türkiyeden Sağlık Bakanlığı mensubu olarak yalnız ben vardım.

Konu non - parenteral yolla aşılama idi. Kongrenin gayesi bu dalda yapılan araştırmalardan edinilen bilgilerin duyurulmasıydı.

Kongre müddetince sekiz oturum yapıldı. Sunulan tebliğler şunlardır.

1. Oturum :

- 1 — Lokal bağışıklamadan sonra non - spesifik bağışıklık.
- 2 — Birleşik Kırallıkta Veteriner sahasında kullanılan non parenteral aşular.
- 3 — Non - parenteral yolla aşılama : Bağışıklık cevabının hususiyetleri.
- 4 — Veteriner sahasındaki virüsü hastalıklara karşı non - parenteral yolla aşılama.

- 5 — Kanatlı mahsülleri standardizasyon komitesinin çalışmalarını hakkında geçici bir rapor.
- 6 — Bağışıklık için alışılmısın dışındaki sistemlerin araştırılması ve gelişimi.

2. Oturum :

- 1 — Ağzıdan verilen boğmaca aşısının farelerdeki tesiri.
- 2 — Boğmaca aşısının çocuklara ağızdan verilmesi için tecrübeler.
- 3 — Tetanoza karşı ağız yoluyla bağışıklık.
- 4 — Echerichia Coli'nin oral aşısının standardizasyonu.

3. Oturum :

- 1 — Erysipelothrix insidiososa'a karşı domuz ve fareleri bir hava yoluyla bağışıklama modeliyle tecrübeler.
- 2 — İnsanlar için kullanılan inaktive edilmiş, ağız yoluyla kullanılan barsak bakterisi aşısının potens testleri.
- 3 — Ölü, ağız yoluyla kullanılan tifo aşısıyla saha çalışmaları.
- 4 — Canlı, ağız yoluyla kullanılan aşıyla tifoya karşı aşılama.
- 5 — Oral verilen aşıyla acne vulgarisin tedavisi.
- 6 — Kolera ve akraba enterotoksik barsak patojenlerine karşı bağışıklama imkanları.
- 7 — Ölü ağız yoluyla kullanılan tifo, paratifo B ve aerosal cell-free, kimyasal tifo ile kontrollü saha çalışmaları.
- 8 — Koleraya karşı ağız yoluyla bağışıklama.
- 9 — Gönüllü insanlarda oral, attenüe kolera aşısının tesiri.
- 10 — Gönüllü insanlarda oral, attenüe tifo aşısının tesiri.

4. Oturum :

- 1 — IBR, paramfluenza 3 ve bovine adenovirus type 3 den meydana gelen multivalent canlı teneffüs edilen aşıyla aşılanmış danalarda bağışıklık çalışmaları.

- 2 — Fareleri ağız yoluyla bağışıklamada antijenik fraksiyon, canlı ve ölü aşuların tesirlerinin mukayesesi.
- 3 — Canlı parainfluenza virus aşuları, ilaveten dağ gelinciklerindeki çalışmalar.
- 4 — Canlı, attenüe influenza virusu ve sonradan heterolog bulaşmaya dağ gelinciğinin cevabı.
- 5 — Attenüe ördek hepatiti virusuyla ördek yavrularını ağız yolu ile bağışıklama.
- 6 — Kanatlı encephalomyelitis'ine karşı aşılama metodları.

5. Oturum :

- 1 — Wistar RA 27/3 suşundan hazırlanan canlı attenüe rubella aşısının non - parenteral tatbiki için klinik denemeler.
- 2 — Çiçek'e karşı ağız yoluyla aşılama : Bir model olarak kanatlı çiçeği üzerinde çalışmalar.
- 3 — Kanatlı çiçeğine karşı içme suyuyla aşılama üzerine çalışmalar.
- 4 — İnsanlarda çiçek hastalığına karşı ağız yoluyla aşılama.
- 5 — Marek hastalığına karşı ağız yoluyla aşılama çalışmaları.
- 6 — Hücresiz veya hücre eşliğinde HVT aşısıyla aşılanan ızgaralık piliçlerde Marek hastalığının durumu.
- 7 — IBR ye karşı sığırların intranasal aşılama.
- 8 — Tuzak sosisleriyle köpek ve tilkileri ağız yoluyla kuduza karşı aşılama.
- 9 — Ağız yoluyla reovirus ve coronavirus aşısı verilen danalarda bağışıklık cevabı.
- 10 — Domuzların geçirilmesi mümkün gastroenteritis'leri : Meme içi kullanılan bir aşının yararlılık denemeleri.
- 11 — Okuldaki kızlarda intramuscular yerine intranasal rubella aşılması.
- 12 — Kedilerin herpes virus'uyla parenteral ve intranasal aşılama üzerine mukayeseli çalışmalar.

6. Oturum :

- 1 — Canlı intranasal influenza virus aşısının kıymet taktirindeki kriterler.
- 2 — Fare ve dağ gelinciğinde influenza H₃N₂ nin cold inhibitor-resistant mutantlarının patojenliği, bağışıklık genetiği ve genetik stabilitesi.
- 3 — İnaktif influenza aşısının burun yoluyla uygulanış denemeleri.
- 4 — Ağız ve burun yoluyla insan ve hayvanları influenzaya karşı bağışıklama.
- 5 — İnsanlarda canlı attenüe influenza aşısının (TS - 1 - (E) kullanılması.
- 6 — Normal ve astma'lı yetişkinlerde inhibitor - resistant canlı attenüe bir influenza aşısının kullanılması.
- 7 — Canlı recombinant A/Finland 4/74 aşısının hazırlanışı ve özellikleri.
- 8 — Yerleşmiş topluluklarda WRL 105 suşundan hazırlanan canlı influenza aşısıyla aşılanmış şahısların tabii bulaşması.
- 9 — Gönüllülerde WRL 105 suşuyla hazırlanan canlı influenza aşısının burun yoluyla tatbikiyle klinik çalışmalar.
- 10 — Recombinant WRL 105 suşuyla hazırlanan canlı attenüe influenza aşısıyla dört ayrı burun yoluyla aşılama metodunun mukayesesi.
- 11 — Canlı attenüe virus kullanarak insanlarda influenza'ya karşı oral aşılamamanın ilk neticeleri.
- 12 — Canlı attenüe virus kullanarak influenza'ya karşı ağız yoluyla aşılama esnasında bağışıklık parametrelerinin durumu.
- 13 — İnsanlarda monospesifik neuraminidase'la karıştırılan influenza aşısıyla klinik çalışmalar.
- 14 — A/PR 8(H₃N₂) virusuyla influenza A virusunun karışımı : patojen tesiri.

15 — Doğu Almanya'da canlı influanza aşısının ağızdan uygulanmasıyla denemeler ve elde edilen sonuçlar.

7. Oturum :

- 1 — Kanatlı enfeksiöz bronhitis aşısı : (primordial veya derived virus?)
- 2 — Enfeksiyöz bronhitis (canlı) aşısı için milletlerarası standardın teklifi.
- 3 — Laryngotracheitis'e karşı içme suyu ile aşılama çalışmaları.
- 4 — Enfeksiöz bursal hastalığına karşı canlı virus aşısının kıymet takdiri.
- 5 — Enfeksiöz bursal hastalığı aşısı - istihsal ve kontrolü üzerine birkaç söz.
- 6 — Enfeksiöz bursal hastalığına karşı aşılar için standartlar.
- 7 — Enfeksiöz bursal hastalığının yayılması ve bağışıklama ile önlenmesi.

8. Oturum :

- 1 — Newcastle hastalığına karşı kuru hava ile aşılama : I. Cıvcivlerde zararsızlık ve kudret kontrolleri.
- 2 — Newcastle hastalığına karşı kuru hava ile aşılama : II. Cıvcivlerde serolojik cevap.
- 3 — Bir günlük cıvcivlere Newcastle aşısının hava yoluyla verilmesi.
- 4 — İçme suyu vasıtasıyla Komarov virusu ile Newcastle hastalığına karşı aşılama çalışmaları.
- 5 — Newcastle hastalığına karşı lokal bağışıklık.
- 6 — Non - parenteral aşılamayla meydana gelen bağışıklıkta çevre ve konakçı tesirleri.
- 7 — Newcastle hastalığına karşı lokal bağışıklık : Bazı yeni tecrübeler.

Bu konuların abstraktlarını bulunduran bir cilt diğer dokümanlarla birlikte kongre üyelerine verilmiştir. Bunlardan yararlanmak isteyenler Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü Biyolojik Kontrol Laboratuvarı Şefliğine başvurabilirler.

ÜÇ YENİ KİTAP

1) **TIBBİ ENTOMOLOJİ**

Yazarı : Prof. Dr. Ahmet Merdivenci

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fak. Mikrobiyoloji,
Tropikal Hastalıklar ve Parazitoloji Kürsüsü Öğretim
Üyesi

Rektörlük No : 1869, Dekanlık No : 21

Basıldığı Yer : Hilal Matbaacılık Koll. Şirketi - İstanbul

Basıldığı Tarih : 1973

Kapsadığı Sayfa : 306

Fiatı : 60 TL.

Yazar bu yapıtında yurdumuzda Medikal Entomolojinin tıp öğretimindeki önemini açık ve arı bir dille belirttikten sonra, 20 yıldan beri bu alandaki çalışmalarını biraraya toplamış, ve Parazitolojinin çok önemli olan bu dalında yurdumuz gerçeklerine uygun bir yapıt hazırlamıştır.

Eser insan sağlığı bakımından önemi olan Arthropodların sistematığı ile başlamakta, parazit böceklerin genel yapısı üzerinde bilgi verdikten sonra sağlık önemi olan Arthropodlarla savaş yöntemlerini özlü bir şekilde ifade etmektedir. Yazar insan sağlığı için için önemli ve yurdumuz bakımından üzerinde durulması gerekli Arthropodlara geniş bir yer vererek sivrisinekler, tatarcıklar, acı sinekler, kör sinekler, Tabanid sinekler, Glossinalar, Stomaksidler, Miyaz etkenleri, karasinekler, tahtakuruları, bitler ve pireler, örümcekler ve keneler, uyuz etkenleri üzerinde ayrı ayrı durarak bun-

ların tanıtıcı yapıları, yaşayış ve üremeleri, sağlık önemleri, savaş ve korunma çareleri üzerinde en son literatürlere yer vermekte ve yurdumuzda yayılış coğrafyasından söz etmektedir. Ayrıca Medikal Zooloji yönünden insan sağlığı için önemli olan zehirli akrepler, zehirli örümcekler, zehirli çıyanlar, arı zehirlenmeleri, tırtıl alerjisi, hamam böcekleri üzerinde de gerekli bilgiler verilmektedir. Kitap parazit Arthropodların toplanması ve saklanması yöntemlerini de kapsamaktadır.

Tıp Kütüphanemizde Medikal Entomoloji yönünden değerli bir yer tutacak olan bu yapıt, özellikle tıp öğrencileri, pratisyen hekimler, Veteriner hekimler, Biyologlar ve tüm sağlık bilimleri ile uğraşmakta olanlar için çok yararlı bir nitelik taşımaktadır. Özlü bilgilere yer verilmiş olması, anlaşılabilir bir dille yazılmış oluşu, dikkatli bir baskı yapılması eserin bilimsel değerini daha da arttırmaktadır.

2) **TIBBİ HELMINTOLOJİ**

Yazarı : Prof. Dr. Ahmet Merdivenci

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fak. Mikrobiyoloji
Tropikal Hastalıklar ve Parazitoloji Kürsüsü Öğr. Üyesi

Rektörlük No : 1901, Dekanlık No : 23

Basıldığı Yer : Hilal Matbaacılık Koll. Şirketi - İstanbul

Basıldığı tarih : 1973

Kapsadığı sayfa : 368

Fiatı : 65.85 TL.

Yazar bu yapıtında Helmintolojinin kısa bir tarihçesini yaptıktan sonra, bunun insan sağlığı bakımından önemini belirtmekte, Helmintlerin genel bilimsel sınırlanmasını yaparak, bunları insanda yerleşme ve hastalık yapma yönünden ayrı ayrı ele almaktadır. Trematodların morfofizyolojik tanımlarından söz açılmış karaciğeri trematodiyazları, barsak trematodiyazları, akciğer trematodiyazları üzerinde ayrı ayrı durularak, bunların etiyopatojenileri üzerinde gerekli bilgiler verildikten sonra hastalık belirtileri, epidemiyolojileri, tedavi ve korunmaları yazılmıştır. Cestodlar ve yaptıkları

hastalıklar insanda anatomik sistemlere göre ele alınmış, insanda yerleşen şeritlerin ayrı ayrı etüdü yapılmıştır. Larva evresinde insanda parazitlenen şeritler ve bunların patogenez ve patolojileri üzerinde ayrı ayrı bilgi verilmiştir. İnsanda parazitlenen Nematodların genel morfolojik özellikleri belirtildikten sonra, bunların ayırma anahtarları üzerinde bilimsel bütün bilgiler verilmiştir. Barsak nematodiyazları, larva göçü etkenleri, doku nematodiyazları etkenleri ve bunların dünyada ve yurdumuzdaki yayılışları ayrı ayrı ele alınmış, nematodiyazlarda patogenez ve patoloji, tanı, tedavi ve korunma en yeni literatürlere göre bildirilmiştir. Helmintiyazlarda laboratuvar tanı metodları, dışkıda helment yumurtalarının aranması, bunların sayma yöntemleri, doku helmentiyazlarında etken- sel tanı ayrı ayrı bildirilmiş, helmentlerin boyanma tekniğinden söz edilmiştir. Hidatidozun immunolojik tanısı üzerinde de gerekli bilgiler verildikten sonra, geniş bir bibliyografya ilave edilmiştir.

Helmentiyazlar her ülke için önem taşıyan parazitozlardan- dır. Tropik ve subtropik ülkelerde bu önem okadar fazladır ki, yur- dumuz gibi böyle bir iklim kuşağında bulunan ülkelerde % 70 - 90 a varabilen bir oranda insanların helmentlerle infekte oldukları sap- tanmıştır. Helmentlerin tanımı patogenez ve hastalık belirtileri, hastaların tedavi ve korunmaları, bu ülkelerde her geçen gün öne- mini arttırmaktadır. Eser bu alanda çalışacaklara diledikleri bilgi- leri verebilecek nitelikte olup, bundan önceki gibi baskıda ve dilde gösterilen titizlik, değerinde takdir edilecek bir yükselmeye neden olmaktadır.

3) TIBBİ PROTOZOOLOJİ

Yazarı : Prof. Dr. Ahmet Merdivenci

İstanbul Üniversitesi Cerâhpaşa Tıp Fak. Mikrobiyoloji
Tropikal Hastalıklar ve Parazitoloji Kürsüsü Öğr. Üyesi

Rektörlük No : 1974, Dekanlık No : 27

Basıldığı Yer : Hilal Matbaacılık Koll. Şirketi - İstanbul

Basıldığı tarih : 1974

Kapsadığı sayfa : 286

Fiatı : 45 TL.

Yazar bu yapıtında Medikal Protozoolojinin insan sağlığı bakımından önemini açıkça belirttikten ve tıp öğreniminde bunun yerini kesinlikle saptadıktan sonra, parazit protozoonların tarihçesinden, bunların evrimlerinden ve coğrafya yayılışlarından söz açmaktadır. Protozoonların bilimsel sıralanmasını yaptıktan sonra, insanın sindirim sisteminde parazitlenen protozoonlar hakkında bilgi verilmekte, ürogenital sistemde, kanda ve retiküloendotelial sistemde, dokularda yerleşen ve hastalık etkeni olan Protozoonlar ayrı ayrı sınıf ve tür özelliklerine göre belirli bilimsel farkları ayrıntılı bir şekilde ele alınmaktadır. Başta Malarya olmak üzere Toxoplasmoz, Leishmaniyoz, Amibiyaz, Trypanosomiyaz etkenleri gibi önemli Protozoonların morfoloji ve biyolojileri, epidemiyolojileri, patogenezi ve hastalık belirtileri, tanı, tedavi ve korunmaları üzerinde en son literatürleri kapsayan, özlü bilgi verilmektedir. Protozoon infeksiyonlarında laboratuvar tanısı, barsak protozoonlarının boyanma tekniği ve Protozoolojide kullanılan boyalar hakkında ayrı ayrı yöntemlerden söz açılmaktadır.

Yazarın bu üçüncü yapıtı bundan öncekiler gibi tıp öğrencileri, hekimler, Veteriner hekimler, Biyologlar ve tüm sağlık işlerinde çalışanlar için bütün bilgileri verebilecek, onlara her zaman her yerde faydalı olabilecek bir nitelik taşımaktadır. Tıp literatürümüzde bu üçüncü yapıtında tamamlanması ile yurdumuzda medikal parazitolojide özlenen ve beklenen bir adım atılmış ve önemli bir boşluk doldurulmuş bulunmaktadır.

Parazitoloji alanında pek çok yayınları ile tanınmış olan Sayın Prof. Dr. Ahmet Merdivenci bu yapıtlarıyla öğrencilerine olduğu kadar, sağlık hizmetlerinde emeği geçenlere de hizmet etmiş olmaktadır. Yapıtlarında belli bazı yabancı yayınların etkisi altında kalmayıp, deneylerine ve yerli araştırmacıların bulgularına geniş yer vermiş olması, her üç yapıtın bilimsel değerini daha da arttırmıştır.

TÜRK HİJİYEN ve DENEYSSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

Vol : 35 (1975)

Yazar İndeksi

(Author Index)

Akan, E.,	77, 88
Aker, E.,	39, 44
Aksungur, P. D.,	5, 20
Alkış, N.,	28, 36, 39, 44
Arı, A.,	154
Artuk, Ç.,	107, 122
Atalay, Ş.,	107, 122
Baysal, F.,	148, 150
Bodrumlu, Ş.,	28, 36
Christow	91, 99
Heper, S.,	23, 26, 124, 134
Onur, E.,	48, 137, 144
Özluarda, E.,	107, 122, 166
Özsandık, M.,	171
Ulusoy, Ş.,	23, 26, 124, 134
Yalçındağ, O. N.,	48, 137, 144
Yalçınkaya, F.,	101, 105

TÜRK HİJİYEN ve DENEYSSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

Vol : 35 (1975)

Konu İndeksi

(Subject Index)

Adana'da Enteropathogenic Escherichia Coli (EPEC) Tipleri Üzerinde Çalışma	5 - 19
A study of Enteropathogenic Escheria Coli (EPEC) Isolated in Adana	20 - 22
Anabolizan Preparatlarla Biyolojik Aktivite Çalışmaları	23 - 25
Some Biological Activity Studies made by Anabolic Preparations ...	26 - 27
Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesine Mide - Barsak Şikâyetleriyle Müracaat eden Çocuklarda Kopro - Bakteriyolojik Tetkikler	28 - 35
The Bacteriological Stool Examination of 109 Children	36 - 38
Bulaşıcı Barsak Hastahklarıyla Savaş Yöntemleri	39 - 43
Methods of War against Communicable Enteric Diseases	44 - 47
Sıvı İlaç Şekilleri ile Plâstik Kaplar arasında Problemler	48 - 69
Rasim YALÇIN'ı Kaybettik	75 - 76
Simple Usulü ile hazırlanıp Fenol ile inaktive edilen kuduz aşısı ile yapılan potens ve serum nötralizasyonu, saha çalışmaları ...	77 - 87
Phenol - Inactivated Simple Vaccines, Field Survey and Potence Studies	88 - 90
Protozaların Elektrik ve Elektrolit Alanlarda Davranışları	91 - 98
Über das Verhalten von Protozo en im Elektrischen und Elektrolytischen Feld	99 - 100
Polivulan bir Antelintik (Thiabendazole) ile tedavi deneylerimiz	101 - 104
Essais de Traitment par le Thiabendazole dans les Heminthoses ...	105 - 106

1974 - 1975 Influenza mevsimi ve Laboratuvar Bulgularımız	107 - 121
1974 - 1975 Influenza Season and Results of the Laboratory Studies	122 - 123
Laboratuvar Hayvanlarının izole organlarında yapılan Aktivite Çalışmaları	124 - 133
Activity Studies made by Atropine Sulfate + Papaverin HCl and Antihistaminic Preparations on Isolated organs of various Experimental Animals	134 - 136
Guanidin türevi ilaçların Mikrokristaloskopik Teşhisleri	137 - 143
Identification Microcrystaloscopique des Medicaments de la Guanidine	144 - 147
Denerve İskelet Adalesının Twitch tansiyonu üzerine Acetylcholin'in in - vitro etkisi	148 - 149
In Vitro Effect of Acetylcholine on the Twitch Tension of Denervated Skeletal Muscle	150 - 153
Avrupa Poliomiyelit ve diğer virus hastalıkları XV. Simpozyum İzlenimleri	154 - 165
3. Uluslararası Viroloji Kongresi, Madrid, 10 - 17 Eylül, 1975	166 - 170
14. Uluslararası Biyolojik Standardizasyon Birliği Kongresi	171 - 175
Üç Yeni Kitap	176 - 179