

T. C.

Sıhhat ve İċtimai Muavenet Vekâleti  
Merkez Hıfzıssıhha Müessesesi

*Cilt 2*

Türkische Republik  
Ministerlum für Hygiene und Soziale Fürsorge  
Zentral - Hygiene - Institut

# Türk Hıfzıssıhha ve Tecrübî Biyoloji Mecmuası

Cilt 2 — No. 1

Türkische Zeitschrift für Hygiene und  
experimentelle Biologie

Band 2 — No. 1



Ankara  
ULUSAL Matbaa  
1 9 4 0

Nâşiri - Herausgeber

Prof. Dr. Emil Gotschlich

**Merkez Hıfzıssıhha Müessesesi Birinci Direktörü**

Erster Direktor des Türkischen Zentral - Hygiene - Instituts

Tahrir Heyeti - Redaktionskomitee:

**Prof. Dr. Server Kâmil Tokgöz**

**Merkez Hıfzıssıhha Müessesesi İkinci Direktörü**

Zweiter Direktor des Türkischen Zentral - Hygiene - Instituts

Reg. Rat Dr. Stefan Baecher :

{ Seroloji şubesi Direktörü  
{ Direktor der Serologischen Abteilung

Dr. Necmeddin Gülgeç :

{ Kimya Şubesi Direktörü  
{ Direktor der Chemischen Abteilung

Prof Dr. Paul Pulewka :

{ Farmakodinami Şubesi Direktörü  
{ Direktor der Farmakodynamischen  
{ Abteilung

Doçent Dr. Vefik Vassaf Akan

{ Bakteriyoloji Şubesi Muavini  
{ Stellvertretender Vorstand der  
{ Bakteriologischen Abteilung

Türk Hıfzıssıhha ve Tecrübi Biyoloji Mecmuası  
Türkische Zeitschrift für Hygiene und Experimentelle Biologie

Cilt : II, No. 1 — Band : II, No. 1

Fihrist — Inhaltsverzeiechnis.

- Prof. Dr. Eduard Melchior } Pratik Cerrahide Bakteriyolojik Muayenelerin Kıymeti  
Zur Bedeutung der bakteriologischen Untersuchungen für die praktische Chirurgie.
- Prof. Dr. Eduard Melchior } Yara Difterisi  
Çeviren: Dr. Hamdi Akça } Über Wunddiphtherie.
- Prof. Dr. Alfred Marchionini } Cilt Leishmaniose'unun Kliniği  
Çeviren: Dr. Şadan Tor } Tipik ve Atipik Şekilleri  
Zur Klinik der Hautleishmaniose: Typische und atypische Erscheinungsformen.
- Dr. Vefik Vassaf Akan } Türkiye'de Leşmanyoz  
Über Leishmaniose in die Türkei
- Prof. Dr. Server Kâmil Tokgöz } Riketsiya ve Riketsiyozlar  
Rickettsien und Rickettsiosen
- Dr. Stephan Baecher } Türkiye'de Kuduz Aşısı Taubikatu  
Çeviren: Dr. Niyazi Tizin } Die Wutschutzimpfung in der Türkei
- Prof. Dr. Paul Pulewka ve Dr. Aziz Tevfik Yeğinsoy } Kannabis Hakkında Farmakolojik Muayeneler (Esrar, haşhiş).  
I. inci mevzu: Kannabis Hulâsalannın Beyaz Fare Merkezi Asap Cümlesi Üzerindeki Tesirleri Hakkında Tecrübeler.  
Pharmakologische Untersuchungen über Cannabis (Esrar, Haschisch.)  
I. Mitteilung: Versuche über die Wirkung von Cannabisextrakten auf das Zentralnervensystem der Maus.

Prof. Dr. Gotschlich ve  
Dr. Said Bilâl Golem ve  
Dr. Tahsin Berkin

{ Virüsiyeti azalmış Tularemi bakterisi ile lâboratu-  
var hayvanları üzerinde muafiyet tecrübeleri.  
(Birinci makale)  
{ Versuche an Laboratoriumstieren über Immuni-  
sierung mit lebenden schwachvirulenten Stämmen  
des Bacterium Tularense (Erste Mitteilung).

Prof. Dr. Gotschlich ve  
Dr. Said Bilâl Golem

{ Virülansı azalmış hayattar Tularemi suslarıyle mu-  
afiyet tecrübeleri. (İkinci Makale).  
{ Versuche an Laboratoriumstieren über Immuni-  
sierung mit lebenden schwachvirulenten Stämmen  
des Bact. Tularense. (Zweite Mitteilung.)

Dr. Said Bilâl Golem

{ Soğuk kanlı hayvanlarda Tularemi  
{ Über Tularämie bei Kaltblütern

Dr. Talât Vasfi Öz

{ Tularemi endotoksini.  
{ Tularämie - Endotoxin.

Dr. Kemal Dirik  
Tatvan Hükümet Tabibi

{ Van Gölü Havzasında Tularemi.  
{ Tularämie am Van - See (Ost Anatolien).

Ankara Nümune Hastanesi Cerrahî Kliniği

## Pratik Cerrahîde Bakteriolojik Muayenelerin Kıymeti

Prof. Dr. Eduard Melchior

Pratik cerrahî mesaisinin büyük bir kısmı, **bakteriolojik intanlarla mücadele**ye hasredilmiştir. Amelî cerrahînin hey'eti umumîyesi, **bakteriolojik profilaksi**'nin kat'i olarak tatbikine bağlıdır. Bu gibi ahvalde, sistematik bakteriolojik muayeneler için fevkalâde çok endikasyonlar olup, burada bunların bazılarına ancak temas edilecek, diğer kısmı ise daha mufassal olarak mevzuu bahis olacaktır.

Evvêlâ ameliyatla münasebettar her müessesede, «**aseptik cihazların**» — göze görünür bir kusur bulunmadığı takdirde bile — tabii olarak zaman zaman **bakteriolojik kontrolü** zikredilebilir. Bu bakımdan mevzuu bahis olan şeyler, dikiş malzemesi (ipek, katkut) gaz, tampon ve saire ile anestezi için kullanılan mahlûllerdir. Bu bakteriolojik muayenelerin menfi netice vermesi halinde, cerrah içinde bir kat'iyet duyar, cerrahî mümâresede ise, buna ihtiyaç vardır. Nihayet cerrahî bir vasatta bâzen **mevaddı gâitanın** muayenesine de ihtiyaç olduğu kısaca zikredilebilir. Meselâ bir kolit ülserözde hâlâ amiblerin mevcut olup olmadığı tesbit edilir. **Balgamın** bakteriolojik muayenesinin de — meselâ akciğer aktinomikozunda olduğu gibi — cerrahî noktâ nazardan ehemmiyeti vardır. Bundan maada nadiren adı badelameliye bir bronkopnömoni levhası şeklinde başlayarak ve süratle terakki ederek bir tüberküloz vetiresi şeklinde tekâmül eden vaziyetler, ancak balgamın bakteriolojik muayenesiyle kat'i olarak teşhis edilebilirler.

Bu meyanda, idrarın **bakteriolojik muayenesinin** lüzumunu ve bunun ehemmiyetine misal olarak idrar yolları tüberkülozunu zikredebiliriz.

Bundan sonra **eksidaların** ve bilhassa **c e r r a h a t ı n** esaslı olarak **bakteriolojik muayenelerinin** ehemmiyeti anılatılacaktır. Şimdiye kadar bu muayeneler hiçbir yerde sistematik olarak tatbik olunmamıştır. Bu ihmal kıs-

menî şundan ileri gelmektedir: Cerrah birçok vakalarda, tedavi için yaptığı müdahalelerde şüphelendiği cerahatı bulabilmek ve bunu boşaltmakla iktifa etmektedir. Bundan başka bazan haricî vaziyetlerde muntazam bakterioojik kontrola pek müsait bulunmamaktadır. Hiç şüphesiz birçok ahvalde, bir takayyüde stalifo veya streptokokların veyahut bir apandisit apsesinde koli basillerinin bulunmasının pratik noktai nazardan bir ehemmiyeti yoktur. Diğer cihetten ise nadir organizmaların, meselâ Friedlaender veya enfloenza basillerinin mevcudiyeti ancak ilmî bir alâkaya sebep olabilir. Buna mukabil bazı vekayide (ki aşağıda daha tafsilâtı ile görülecektir). bkteriel organizmaların tesbiti, bizzat **f e v k a l â d e p r a t i k b i r k i y m e t i** hâizdir. Münferit bazı vak'alarda (bunların mevcudiyeti çok nadir bakterioojik bir buluş olması münasebetiyle ekseriya bir sürpriz telâkki edilir.) bu sebepten dolayı bu tarzdaki bir muayeneye, hattâ mümkünse **esaslî bakterioojik kontrola ihtiyaç vardır**. Bir sürü müşahhas misaller bunu aydınlatabilir. Bu münasebetle evvelâ **pnömokok peritonitini** zikredebiliriz. Pnömokok peritoniti bugün dahi klinik bakımdan ekseriya had apandisit ile karışabilmektedir. Hattâ ameliyatta da, işi tenvir edebilmek daima mümkün olamaz. Çünkü cerahat içinde yüzen apandis, bilhassa üzeri bir fibrin tabakası ile örtülmüş ve haricî tabakaları umumî peritonitten hissedar bulunmuş ise **iptidaî olarak** hastalanmış bir uzuv manzarasına çok benzeyebilir. Fakat inzar bakımından her ikisini tefrik edebilmek fevkalâde ehemmiyeti haizdir. Malûmdur ki pnömokok peritoniti apandiküler takayyuhattan çok daha ciddi telâkki etmek icap eder.

Pratik noktai nazardan tefrik şu cihetten faydalıdır: Böyle hususî peritonit şekillerinde, zamanında kullanılan pnömokok serumu istifadeli neticeler verir. Bilhassa pnömokok peritonitini erken devresinde, henüz daha aşikâr takayyuh husule gelmeden ameliyatta sadece em'aya yapışık muhatî bir ifraz (zati müşahede) bulunduğu zaman, peritonitin bu hususî şeklinden şüphelenmek lâzımdır. Bu sebepten bu vaziyetlerdeki bakterioojik muayene kat'i kararları verdirebilecek bir kıymeti haiz olabilir.

**Boyun apselerinin** muayyen şekillerinde ve bilhassa adı takayyuhlarla **aktinomikozdan** ayırabilmek imkânı güç olan ve daha çok sinsi seyrederek ve alt çenenin yanlarında teşekkül eden apselerde aynı kaideler caridir. Adı takayyuhlerde yalnız başına açmak kâfi olduğu halde, aktinomikotik apselerde bu kâfi gelmemekte, yalnız röntgen şuaı veya iod ilâçlarıyla değil, aynı zamanda ilk defa tavsiye ettiğim veçhile bunların beraberce tatbiki ile bu tedavi tamamlanmaktadır. Tabiatıyla takayyuh etmiş boyun aktinomikozu ilerlemiş devresinde ekseriya o kadar bellidir ki, klinik **evsafı** ile kamli **kat'iyetle** teşhis edilebilir. Uzun müddetten beri zikrettiğim veçhile, erken vak'

alar ve çocuklar bu kaideye tâbi değildir. Yavaş yavaş tekâmül ederek sert ve bilâhare fistülize ve irtişahî şekilde sahneye çıkan **ileoçökal aktinomikoz**, nadiren daha ziyade had bir şekilde seyreden adı apandiküler apse tezahüratı göstermekte ve tanınması ancak cerahatın muayenesiyle imkân dahiline girmektedir. Türkiye'de insan aktinomikozu nadir gibi gözüküyor. Fakat ben burada da boyunda lokalize olmuş iki hususî tegayyür ve nihayet bir akciğer aktinomokozu vak'ası gördüm. Esas itibarile burada da böyle bir imkânı hesaplamalıdır. Bu münasebetle şurası da hatırlanmalıdır ki, mantar anasını tesbit için cerahatın muayenesi daim kâfi gelmiyor. Şüpheli vekayide bir küret ile veyahut eksizyon ile elde edilen hubeybi nescin bizzat muayenesi lâzımdır.

Yalnız bakteriolojik muayene ile tesbiti mümkün nadir boyun takayyuhatının hususî bir şekli olarak, benim tarafımdan zikredilen ve klinik bakımdan aktinomikozu fevkalâde benziyen, **füzosprilozu** zikredebilirim. Daha sonra lenf ukdelerinden menşeinin alarak müzmin seyreden münferit takayyuhat vardır ki, bunlar adı tüberküloza benzerler, hakikatte ise **streptonikozu** merbuturlar.

Bu mevzu ile alâkadar olarak **şarbon**dan bahsedilebilir. Mutat büsrei habise, tecrübeliler tarafından doğru olarak teşhis edilebilir. Fakat tamamen kat'î netice veren bakteriolojik muayeneyi herhalde yapmak lâzımdır. Nadiren adı stafilokok antraksi büsrei habiseye benziyebilir. Fakat bu antraksi tabiatını hiç değilse şak esnasında görülen caversi apselerle anlamak kabildir. İnzar noktai nazarından fevkalâde gayrı müsait olan «**iptidai habis ödem**» şekli mevzuu bahis olduğu zaman şarbonu teşhis etmek nisbeten güç olabilir. Bu vekayide ciltte mahdut bir reaksiyon yoktur. Derideki ve altındaki mevcut münteşir şişliğe kırmızılık, acı, yüksek ateş ve ağır umumî hastalık hissi ilâve olunursa bu takdirde süratle terakki eden seröz streptokok flegmonuna fevkalâde benzer. Ben boyunda lokalize olan böyle bir şarbon gördüm. Bu gibi vekayide kat'iyyen manasız şaklardan sonra yapılacak bakteriolojik muayeneler vaziyeti tamamen aydınlatmıştır. Aşağıdaki müşahede daha çok dikkate şayandır:

41 yaşındaki bir erkeğe, hafif anemisi dolayısıyla sağ ilye adalâtı içine dışarıdan Campolon zerkediliyor. Dört gün sonra şiddetli veba, yüksek ateş ve **ışıkâr** umumî hastalık hissi ile beraber ilye nahiyesinde süratle artan bir şişlik bunu takip ediyor. Böyle vaziyetlerde aneoroblardan şüpheli hafif bir yara intanı düşünülebilir. Şakda büyük ve kısmen nezfi ödem görülmesiyle (gaz habbeciklerini gözle görmemekle beraber, tıpkı pişmiş gibi bir manzara gösteren adalât dolayısıyla) habis bir gaz ödeminden şüphelenilmiştir. Bakteriolojik: **şarbon basilleri**.

Bizim iki vak'amızda olduğu gibi bu tarzdaki fevkalâde habis seyreden şarbon şekillerinde hususî tedavi de müessir değildir. Fakat kat'î olarak esbabın tesbiti bilhassa intanın yayılmasından sakınmak için büyük kıymet kazanmaktadır.

Apselerde tesadüfi olarak tifo basillerinin bulunması da daha az kıymeti haiz değildir. Böyle hakikî tifo takayyuhları malûm olduğu veçhile geçirilmiş bir tifoyu müteakip muayyen uzuvlarda teşekkül eder. Husulleri esasında icap eden «nisbî muafiyetten» sonra (Melchior) senelerce gizli bir halde kalır. Eski zati müşahedelerimize nazaran bunlar daha ziyade kemik sistemine, güddei derekiyeye, böbrek ve safra kesesine isabet etmektedir. Bütün bu gibi hakikî yani basil Ebert ile husule gelen metastazlarda ve aynı zamanda bu tarzdaki enfektlerin idrar ve safra sistemi sahadaki lokalizasyonunda, müsbet neticede lâzım gelen emniyet tedbirleri alabilmek için yapılan ameliyattan sonra idrar ve maddei gaitada henüz tifo basillerinin mevcut olup olmadığına dikkat etmek lâzımdır. Bu gibi ahvalde ne kadar trajik tedüfler olabileceğini aşağıdaki vak'a anlatmaktadır.

1925 senesinde Breslav'da ameliyatla tedavi edilmiş böbrekte, tifik enfekte bir hypernephrom neşrettim. Bu vak'ada ekstirpasyondan sonra derhal şifa husule geldi. Buna mukabil tahminen bir ay sonra bu hastanın yanındaki yatak komşusu olan ve adî bir fıtıktan ameliyat olmuş, 17 yaşındaki bir kız talebe ağır bir tifoya tutuldu ve bu tifo ölümle neticelendi. Sair intan alma imkânlarının mefkudiyeti buradaki sirayetin bizzat klinikte olduğuna şüphe bırakmamaktadır.

Bakteriolojik muayenenin cerrahlar için diğer bir kıymeti de, bazen cerrahî endikasyonda karar verdirebilmesindedir. Böylece taze travmatik bir hemotoraksı büyüklüğü ile sadır azası vezaifini ihlâl etmediği veya bir intan göstermediği takdirde tahliye etmiyoruz. Bilhassa bu gibi ahvalde bu sonuncu şartın varit olup olmadığını, yalnız hummanın husulü ile tanıyamayız. Çünkü aseptik bir hemotoraksim imtisası da şayanı dikkat derecede hararet yükselmesini mucip olmaktadır. Tecrübî bezil ile elde edilen hemorajik eksüdada bir takayyuhun beraberce bulunduğu tesbiti de, hariçten hemen daima mümkün değildir. Buna mukabil bezil mayinin bakteriolojik muayenesi bu gibi vekayide büyük bir ehemmiyet almaktadır. Çünkü aktif bir müdahaleyi icap ettirecek virülen bir intanın mevcut olup olmadığı hakkında bir karar verdirir.

Bazı mafsâl eksüdaları hakkında da buna benzer noktai nazarlar caridir. Burada misal olarak mafsala girmiş cenebi cisimlerden sonra husule gelen rikbe mafsâlî eksüdalarını ele alalım. Birçok cisimler kurşun, cam parça-



ları vardır ki, bunların her ahvalde çıkarılması lâzımdır. Fakat çıkarılması çok güç olan kırılmış iğne ucu gibi **küçük partiküllerin** mevcudiyetinde uzviyet başka türdür. Bu gibi ahvalde bezil ile elde edilen eksüda steril ise bekle-  
nebilir. Çünkü böyle çok küçük ecdamı ecnebiye aseptik şeraitte ekseriya za-  
rarsız bir şekilde kapsüle olurlar. Bir **fahiz osteomyelitini** veya ince **nafiz bir**  
**mafsala rikbe** yarasını müteakip husule gelen eksüdaların tedavi vaziyetinde  
aynı noktai nazarlar caridir.

**Plevr ampiyeminin** tedavisi müdahalesinde bakteriolojik muayenenin  
çok büyük bir kıymeti vardır. Burada şu esas hatırlatılabilir. Genç yaşta pnö-  
mokokların mevcudiyetinde dahi tedavi hususunda mükerrer beziller ekseri-  
ya hedefe vordurmaktadır. Buna mukabil, strepto ve stafilokokların bulun-  
ması çok kerre amelî drenaja ihtiyaç gösterir. Mütefessih şekildeki ampiyem-  
de amelî tedavi için kat'î endikasyon vardır. Bu tedavi hiç teehhura meydan  
vermeden geniş bir şekilde icra edilmelidir. **Muhtelif intana maruz kalmamış**  
**tüberküloz tabiatındaki plevra ampiyeminin** teşhisinde bakteriolojik muaye-  
neye karar verdirecek bir kıymet alır. Hayvan tecrübesi yapılmadan da bezil  
ile çıkarılan mayiın taze müstahzar ve kültürde menfi netice vermesi ile u-  
mumiyetle bu teşhis vazedilebilir. Bu muayene ihmal edilir ve bu sebepten,  
saf tüberküloz bir ampiyem, cerrahi olarak açılırsa, hemen daima korkunç in-  
tanı muhtelit ile neticelenmekte ve hastayı süratle düşürmektedir. Bu sebepten  
böyle bir müdahale artık tamir edilemeyecek bir sanat hatâsı telâkki edi-  
liyor. Buna mukabil plevra ampiyeminin tüberküloz tabiatını vakti zamanı  
ile hemen istisnasız olarak şifa temin edilebilmektedir. Ekstra plöral torako-  
plâstiklerle cevfi küçültmek ve nihayet bu müdahaleyi açık torakoplâstik ve  
entraplöral plâstiklerle tamamlamak tüberküloz ampiyeminin ideal tedavile-  
ridir.

Sair takayyuhatta da, yapılan bezli müteakip taze müstahzar ve kültür-  
de mikropların bulunmaması **bir tüberkülozun mevcudiyetini kabul ettirebi-**  
**lir.** Tedavi bakımından böyle bir buluşun fevkalâde büyük ehemmiyeti var-  
dır. Aynı zamanda mihrak ortadan kaldırılmadığı takdirde hususî soğuk ap-  
seler daima bezledilmelidir. Çünkü şak bildiğimiz nuahhar ârizalarla bera-  
ber fistüller bırakır. Tüberküloz spondilit nazil apselerinde, hastalığın mü-  
teakip seyrini ve daha evvelden yapılan ponksiyon ile elde edilen cerahatın  
bakteriolojik muayenesi ile böyle bir hatadan sakınma imkânı olduğu hal-  
de, bir bilgisizlik neticesi bunların daima rastlandığı veçhile gayet gayri mü-  
sait tesir icra etmektedir. Bilâkis ben bazı muayyen mafsals tüberkülozu şekil-  
lerinde nadir olmakla beraber tüberküloz kıyhî eksüdalarının **hâd bir şekil-**  
**de** husule gelebildiklerini ispat ettim. Bakteriolojik muayenenin menfi zuhu-  
ru burada da tefrik için karar verdirecek mahiyettedir. Ve bizi yanlış tedavi

ihтимallerinden korur. **Bakteriolojik tecrübi bezim** diğeri bir ehemmiyeti de soğuk apselerde göze çarpmaktadır. **Adî kıyh** âmilleri ile husule gelen apseler bazen o kadar **sinsi bir şekilde** seyredeler ki seriri bakımından çok fazla tüberküloz takayyuhlarını hatırlatırlar. Ben «**hususî olmıyan ve soğuk apse namı altında**» stafilokoklardan menşini almış ve bilhassa çocuklarda görülen bu tarzdaki takayyuhattan bahsettim. Zamanla da bu şekilde pek az olmıyan vak'alar gördüm. Âmillerin zayıflamış olması, bilhassa hasta şahısta bu âmillere karşı husule gelen muâfiyet mukavemeti bu hususî şekildeki banal apseleşmenin sebebi telâkki edilebilir. Koküslerin bulunması ile tedavi yolu taayyün etmiştir. Şak süratle şifayı temin eder. Buna mukabil tüberkülozla karıştırıldığı takdirde bu yol üzerinde alınacak tedbirler beyhudedir. Ve yavaş yavaş müterakkî ve geniş bir **muafiyet** husule getiren **piyojen intan vak'aları** da buna benzer. Bunlarda yeniden teşekkül eden apseler seriri olarak iltihabî bir reaksiyon veya humma yapamazlar. Ve böylece kontrol da kâfi olmazsa çok büyük apseler gözden kaçabilir. Şiddetli reaksiyon husulüne imkân bırakmıyan ilerlemiş **marazmusda** da aynı kaideler caridir.

Tarafımdan yapılan mükerrer tecrübeler göre klinik vaziyet, yüksek lökositoz ve mevziî destrüksiyonu ile ciddî hali hakkında hiç bir şüpheye meydan vermıyen **çok ağır had kolesistitlerde** dahi hattâ aneorop usullerle bile **âmîl bazen hiç bulunmıyabilir**. Burada ultravizibl bir virüsün mevzuubahis olacağı varit görünmektedir. Âmil olan bakterilerin cinsine ait malûmattan başka hastalığın sebepleri hakkında da bazı **teferrüatı** bakteriolojik muayenelerin aydınlatacağı âşikârdır. Şöyle ki mültipl olarak bir defada veya **biribirini tâkiben husule gelen iltihabî mihraklarda** aynı cins bakterilerin bulunması ehemmiyetlidir. Çünkü bunların aynı intan menbaından neş'et ettiğini izah eder. Aksi takdirde muhtelif bakteri cinsleri bulunduğu zaman bunların bir membâdan husûle gelmediği de **kat'iyetle** söylenebilir. Kaza sigortasının mühim bir rol oynadığı memleketlerde bu tarzdaki vaziyetlerin tetkiki pratikte pek kıymetdar olabilir. Meselâ, bu şekilde stafilokokları havi perinefritik apselerin husulü bir müddet evvel geçirilmiş, zarrlı telâkki edilen streptokok intanlarından (erizipel, flegmon gibi) apsenin bilvasıta bir neticesi olduğunu reddettirir. Buna mukabil evvelce geçirilmiş bir stafilokok intanı fironkl gibi kaideten böyle bir münasebeti tanıtır. **Cereyan eden kan içerisinde** bugünkü tecrübeler göre **bakteriel âmillerin bulunmasını**, meselâ piyojen stafilo veya streptokoklar gibi eskiden zannedildiği veçhile inzar bakımından gayri müsait telâkki etmemelidir. Umunî olarak virülan muhitî intanlarda sepsisi mucip olmaksızın zaman zaman âmillerin kana karıştığı vâkidir.

Malaryanın bir rol oynadığı memleketlerde şiddetli tereffüü hararet veyahut badelamelîye devrideki titremelerde âmil olarak ameliyat neticesi uyandırılmış **malarya nüksü** imkânını düşünmelidir. Bunun kat'î olarak teşhisi kan müstahzarında plazmodilerin bulunmasına bağlıdır ki burada mevzuubahs olmayacaktır.

**Yara difterisinin** tanınması maksadile bakteriolojik muayenelerin ehemmiyetini bu mecmuanın eski bir sayısındaki bir yazımda da söylemiştim. Burada da bu münasebetle nazarı dikkati celbederim. Bu gibi vekayide icap eden hususi tedavi bakteriolojik muayenenin kıymetini tekrar ön safhaya çıkarmaktadır. Aynı kaideler hususi olmıyan intanlarda da caridir. Meselâ gecikmiş piyemi vak'alarında amelî tedavi beraberce tatbik edilen **muaf seromlardan** müessir surette himayeye mazhar olur. Nisbeten zararsız takayyuhatta da (meselâ itiyadi fronküloz veya ter guddeleri apseleri gibi) muvaffakiyetli **aşı tatbiki** daha evvelden mikrobu tesbitine ve üretilmesine bağlıdır.

Aus der Chirurgischen Klinik des Nümune Hastanesi, Ankara.

Zur Bedeutung der bakteriologischen Untersuchungen  
für die praktische Chirurgie.

von

Prof. Eduard Melchior

Ein grosser Teil der Aufgaben der praktischen Chirurgie ist der **Bekämpfung bakteriologischer Infekte** gewidmet, die gesamte operative Chirurgie ist an die strikte Durchführung der **bakteriellen Prophylaxe** gebunden. Unter diesen Umständen ergeben sich für die Notwendigkeit systematisch durchzuführender bakteriologischer Untersuchungen ausserordentlich zahlreiche Indikationen, von denen einige hier nur angedeutet, andere dagegen etwas ausführlicher besprochen werden sollen.

So bedeutet es zunächst eine selbstverständliche Forderung dass in jedem operativen Betrieb der **«aseptische Apparat»** - auch wenn keinerlei manifeste Zeichen für etwa vorhandene Störungen vorliegen - von Zeit zu Zeit einer **bakteriologischen Kontrolle** unterzogen wird. Es handelt sich hierbei insbesondere um die Prüfung des Nahtmaterials (Seide, Katgut), ferner der Gaze, Tupfer u. s. w., so wie der zur Anaesthesie verwendeten Lösungen. Aus dem negativen Ausfall solcher bakteriologischer Kontrollen gewinnt der Chirurg diejenige innere Sicherheit, welche für die Ausübung seines Berufes unbedingt notwendig ist.

Kurz erwähnt sei weiterhin, dass auch im chirurgischen Milieu bakteriologische Untersuchung des **Stuhles** gelegentlich notwendig werden kann. So etwa um festzustellen, ob bei einer Colitis ulcerosa noch Amöben vorhanden sind. Die bakteriologische Untersuchung des **Sputums** kann chirurgisch bedeutungsvoll werden, etwa zum Nachweis einer Lungenaktinomykose. Ferner kommt es ausnahmsweise vor, dass unter dem anfänglichen Bilde einer banalen postoperativen Bronchopneumonie sich ein rasch fortschreitender tu-

berkulöser Prozess [1] entwickelt, dessen Frühdiagnose lediglich durch die bakteriologische Untersuchung des Sputums exakt zu stellen ist. Bezüglich der gelegentlichen Notwendigkeit der **bakteriologischen Untersuchung des Urins** sei hier nur summarisch auf das Kapitel der Tuberkulose der Harnwege verwiesen.

Ausführlicher soll nunmehr die Rede sein von der Bedeutung der **grundsätzlichen bakteriologischen Untersuchung von Exsudaten**, besonders von **Eiter**. Nach bekannten Erfahrungen wird diese noch keineswegs bisher überall systematisch durchgeführt. Solche Unterlassungen beruhen zum Teil darauf, dass der Chirurg in vielen Fällen schon befriedigt ist, wenn er bei seinem therapeutischen Vorgehen den vermuteten **Eiter** findet und entleeren kann, mitunter sind auch die äusseren Umsände einer regelmässig durchgeführten bakteriologischen Kontrolle nicht günstig. Zweifellos ist es nun auch in vielen Fällen praktisch belanglos, ob bei einer Eiterung Strepto- oder Staphylokokken, oder etwa bei einem appendizitischen Abszess Kolibazillen gefunden werden, während andererseits dem Befund von selteren Erregern, wie etwa den Friedländer- oder Influenzabazillen oft nur ein rein wissenschaftliches Interesse zukommt. In manchen anderen Fällen gewinnt dagegen - wie in Folgendem näher auszuführen sein wird - der Nachweis der bakteriellen Erreger gleichzeitig auch eine unter Umständen selbst **erhebliche praktische Bedeutung**. Da dies aber zumeist im Einzelfalle kaum vorauszusehen ist, der bakteriologische Befund oft geradezu eine Überraschung bedeutet, so ergibt sich hier die Notwendigkeit, wenn irgend möglich, die **bakteriologische Kontrolle grundsätzlich durchzuführen**. Eine Reihe konkreter Beispiele mögen dies erläutern. Genannt sei in dieser Hinsicht die **Pneumokokkenperitonitis**, welche klinisch immer noch mit der akuten Appendizitis oft verwechselt wird. Selbst bei der Operation braucht die Klärstellung nicht regelmässig zu erfolgen, da die im Eiter schwimmende Appendix, wenn sie von Fibrinbeschlügen bedeckt ist, und in ihren äusseren Schichten an der allgemeinen Peritonitis teilnimmt, sehr ähnlich aussehen kann wie ein **primär** erkranktes Organ. Immerhin ist die Unterscheidung eine sehr wichtige, schon in prognostischer Hinsicht, da bekanntlich die Pneumokokkenperitonitis durchschnittlich noch ernster zu beurteilen ist, als die appendikulären Eiterungen, Praktisch wird ferner die Unterscheidung insofern bedeutungsvoll, als die rechtzeitige Verwendung von Pneumokokkenserum sich bei jener spezifischen Peritonitisform als nützlich erweisen kann. Gerade im

---

[1] *Melchior*: Nachbehandlung nach chirurgischen Eingriffen. 2. Aufl. Leipzig 1934. S. 12, ferner Mitteilungen aus den Grenzgebieten. 39. 1926. S. 228. Fall 12.

Frühstadium der Pneumokokkenperitonitis, soweit es überhaupt noch nicht zur deutlichen Eiterung gekommen ist, sondern - nach eignen Feststellungen - lediglich ein den Därmen anhaftendes schleimiges Exsudat intra operationem den Verdacht auf diese Sonderform der Peritonitis erwecken muss [1], wird daher die bakteriologische Feststellung von entscheidender Bedeutung.

Ähnliches gilt ferner für bestimmte Formen von **Halsabszessen**, nämlich insbesondere solche, die sich mehr torpid seitlich unterhalb des Unterkiefers entwickeln, indem hierbei die Unterscheidung zwischen banalen Eiterungen und der **Aktinomykose** wichtig wird. Denn während im ersteren Falle die Inzision allein schon zu genügen pflegt, bleibt diese bei aktinomykotischen Abszedierungen unzureichend, falls sie nicht durch Röntgenbestrahlung oder Jodmedikation, beides am besten kombiniert, wie ich es zuerst empfohlen habe [1], ergänzt wird. Nun ist freilich die abszedierende Aktinomykose des Halses in fortgeschrittenen Stadien meist so charakteristisch, dass die Diagnose auch schon rein klinisch mit weitgehender Sicherheit gestellt werden kann. Doch gilt dies keineswegs für die Frühfälle, vor allem nicht im Kindesalter, vorauf ich schon seit langem hinwies [2]. Auch die **Ileocoecalaktinomykose**, die gewöhnlich als langsam sich entwickelndes derbes, später fistulös werdendes Infiltrat auftritt, kann ausnahmsweise unter dem Bilde eines mehr akutsetzenden banalen appendikulären Abszesses [3] in die Erscheinung treten, wobei die Erkennung lediglich durch die Untersuchung des Eiters möglich wird. In der Türkei scheint nun zwar die menschliche Aktinomykose offenbar recht selten zu sein, doch habe ich auch schon hier zwei am Hals lokalisierte spezifische Eiterungen, ferner einen Fall von Lungenaktinomykose gesehen. Grundsätzlich ist hier also ebenfalls, mit solchem Vorkommen zu rechnen. Erinnerung sei ferner in diesem Zusammenhange daran, dass zur Feststellung der Pilzelemente die Untersuchung des Eiters nicht immer ausreicht sondern im Zweifelsfalle auch das mit dem scharfen Löffel oder durch Exzision zu gewinnende Granulationsgewebe selbst zu untersuchen ist.

Als seltene, lediglich durch bakteriologische Untersuchung erkennbare Sonderform von Eiterungen am Halse nenne ich ferner die von mir beschriebene, klinisch der Aktinomykose ausserordentlich ähnliche **Fuso - Spirillose** [4] weiterhin das vereinzelt Vorkommen chronischer von den Lymphdrüsen aus-

---

[1] Medizinische Klinik, 1926, Nr. 31.

[2] Berliner Klin. Wschr. 1916, Nr. 22.

[3] Vergl. Melchior, Grundriss der Allg. Chirurgie, 2. Aufl., 1925, p. 270.

[4] Melchior, Berliner Klin. Wschr. 1917, Nr. 29, s. a. Zentrbl., f. Chir., 1918, Nr. 8.

gehender Eiterungen, die wie eine banale Tuberkulose aussehen, in Wirklichkeit aber auf einer **Streptomykose** beruhen. [1].

Zu weiteren Problemen im Sinne des vorliegenden Themas gibt gelegentlich der **Milzbrand** Anlass. Die gewöhnliche Pustula maligna wird zwar von dem Erfahrenen meist richtig diagnostiziert werden, obschon um völlig sicher zu gehen, der bakteriologische Nachweis unter allen Umständen angestrebt werden sollte. Ausnahmsweise können überdies banale Staphylokokkenkarbunkel eine gewisse Aehnlichkeit mit der Pustula maligna gewinnen; immerhin gibt sich die Karbunkelnatur wenigstens beim Einschnitt sofort aus dem Vorhandensein der charakteristischen miliaren Abszesse zu erkennen. Wesentliche Schwierigkeiten kann dagegen die Erkennung des Milzbrandes dann mit sich bringen, wenn es sich um die prognostisch so überaus ungünstige Form des «**primären malignen Ödems**» handelt. Denn fehlt in diesen Fällen eine **umschriebene** Reaktion der Haut, so weist die dabei vorhandene diffuse Schwellung dieser und des Unterhautzellgewebes im Verein mit der Rötung des betroffenen Bezirkes, den Schmerzen, hohem Fieber und schwerem allgemeinen Krankheitsgefühl grösste Aehnlichkeit mit den malignen Formen rasch fortschreitender «**seröser**» Streptokokkenphlegmonen auf. So sah ich am Hals einen solchen Milzbrand lokalisiert (Memiş Ali, 48 jährig, aufg. 7. 4. 1938, Prot. Nr. 2284), wo erst nach ausgedehnter Inzision, die in solchem Falle natürlich ganz zwecklos ist, die bakteriologische Untersuchung den Sachverhalt klarstellte.

Besonders Interesse verdient ferner folgende Beobachtung:

Bei einem 41 jährigen Manne (Sami Ahmet, Prot. Nr. 4144, 30. 5. 1939) war wegen leichter Anämie ausserhalb Campden in die rechte Glutealmuskulatur injiziert worden. 4 Tage später schloss sich daran eine rasch zunehmende Schwellung der Glutealgegend mit starken Schmerzen, hohem Fieber und erheblichem allgemeinen Krankheitsgefühl. Es musste unter solchen Umständen an eine besonders maligne Wundinfektion — vermutlich durch Anaerobier — gedacht werden. Bei der Inzision liess das mächtige, z. T. haemorrhagische Ödem sowie die wie gekocht aussehende Muskulatur malignes Gasödem vermuten, obwohl Gasbläschen mit blossen Auge nicht sichtbar waren. Bakteriologisch: *Milzbrandbazillen*.

Wenn nun gewisse auch die spezifische Therapie bei derartigen, ganz besonders malignen Anthraxformen wohl stets versagt, wie es auch in unseren beiden Faellen zutraf, so ist die exakte aetiologische Feststellung doch aus sonstigen Gründen, vor allem schon zur Verhütung einer Weiterverbreitung der Infektion von allergrösster Bedeutung.

Letzteres gilt nicht minder auch für die gelegentliche Feststellung von **Typhusbazillen in Abszessen**. Solche «**echten**» Typhuseiterungen können sich

---

[1] *Melchior*, Berliner Klin. Wechr. 1914 Nr. 8.

bekanntlich in den mannigfachsten Organen nach Überstehen eines Typhus entwickeln und angesichts der zu ihrem Zustandekommen notwendigen «relativen Immunität» (Melchior) [1] oft viele Jahre latent bleiben. Eigne frühere solche Beobachtungen betreffen das Knochensystem, die Schilddrüse [2], die Nieren, [3], die Gallenblase.

In allen solchen Fällen echter, d. h. durch den Bazillus Eberth hervorgerufener Metastasen, sowie insbesondere bei Lokalisation derartiger Infekte im Gebiete des Harn- und Gallensystems ist nun stets darauf zu fahnden, ob nach vorgenommener Operation sich im Urin und Stuhl noch Typhusbazillen finden, um bei positivem Ergebnis entsprechende Sicherheitsmassnahmen treffen zu können. Wie tragische Zufälle unter solchen Umständen möglich sind, ergibt sich aus folgendem: Ich teilte im Jahre 1925 aus Breslau einen Fall von operativ behandeltem typhös infiziertem Hypernephrom der Niere [4] mit. Nach Exstirpation erfolgte prompte Heilung. Dagegen erkrankte etwa einen Monat später die damalige Bettenachbarin jener Patientin, eine etwa 17 jährige Schülerin, die wegen einer gewöhnlichen Hernie operiert worden war, an einem schweren Typhus, der tödlich endete. Beim Fehlen sonstiger Infektionsmöglichkeiten blieb kein Zweifel daran möglich, dass die Ansteckung bei jener Gelegenheit in der Klinik selbst erfolgt war.

Eine weitere Bedeutung der bakteriologischen Untersuchung ergibt sich für den Chirurgen dadurch, dass sie mitunter für die Handhabung der operativen Indikation entscheidend wird. So pflegt man bekanntlich einen frischen traumatischen Haemothorax nicht zu entleeren, sofern er nicht rein durch seine Grösse die Funktion der Brustorgane beeinträchtigt oder der Infektion anheimfällt. Ob dies letztere der Fall ist, lässt sich nun unter solchen Umständen aus dem Auftreten von Fieber nicht ohne weiteres erkennen, da auch schon die Resorption eines «aseptischen» Hemothorax beträchtliche Temperaturerhöhung hervorrufen kann. Auch äusserlich lässt sich dem mittels Probepunktion gewonnenen haemorrhagischen Exudat nicht immer ansehen, ob eine Eiterung dabei mitspielt. Die bakteriologische Untersuchung des Punktates gewinnt daher in solchen Fällen eine wesentliche Bedeutung, indem sie darüber Aufschluss gibt, ob eine virulente Infektion, die ein aktives Vorgehen erfordert, vorliegt oder nicht. Ähnliche Gesichtspunkte gelten für die Beurteilung mancher Gelenkexsudate, Nahmen wir hier etwa das Beispiel von Kniege-

---

[1] Berliner Klinik. 1909. Heft 255.

[2] Berliner Klin. Wochenschr. 1914. Nr. 50.

[3] Zeitschr. f. Urologie. 1916. Bd. 10 S. 129.

[4] Beiträge zur klin. Chirurgie 134. p. 460.



lenksergüssen im Anschluss an eingedrungene Fremdkörper, so sind umfangreiche Objekte dieser Art wie Geschosse, Glassplitter, unter allen Umständen zu entfernen. Anders verhält es sich jedoch bei Gegenwart **sehr kleiner Partikel** — wie etwa abgebrochener Nadelspitzen, deren Entfernung meist sehr schwierig ist. Zeigt nun unter solchen Umständen die Punktion, dass das Exsudat steril ist, so wird man abwarten können, da unter aseptischen Verhältnissen solche kleine Fremdkörper sich meist unschädlich einkapseln. Für das therapeutische Verhalten gegenüber von Exsudaten, die etwa im Anschluss an eine Femurosteomyelitis oder eine Stichverletzungen des Kniegelenkes zustandegekommen sind, gelten ähnliche Gesichtspunkte.

Eine sehr grosse Bedeutung gewinnt ferner die bakteriologische Untersuchung für das therapeutische Vorgehen beim **Pleuraempyem**. Erinnert sei in dieser Hinsicht zunächst an die Tatsache, dass bei Gegenwart von Pneumokokken zumal im jugendlichen Alter, oft schon die wiederholte gewöhnliche Punktion zum Ziele führt, wogegen Strepto- und Staphylokokken zu meist die operative Drainage erfordern, die vollends bei jauchigen Empyemen stets in breiter Form und ohne Aufschub indiziert ist. Entscheidend wird die bakteriologische Untersuchung ferner zu Erkennung der **nicht mischinfizierten tuberkulösen Pleuraempyeme**. Auch ohne Tierversuch ergibt sich diese Diagnose im allgemeinen schon dann, wenn der Ausstrich und das gewöhnliche Kulturverfahren des Punktates ein **negatives** Ergebnis liefert. Wird jedoch diese Untersuchung unterlassen und infolgedessen ein rein tuberkulöses Pleuraempyem operativ eröffnet, so führt dies regelmässig zur verhängnisvollen Mischinfektion und raschem Verfall, und bedeutet somit einen oft nicht mehr gut zu machenden Kunstfehler. Wogegen bei rechtzeitiger Erkennung der tuberkulösen Natur des Pleuraempyems ausnahmsweise schon die wiederholte Punktion zur Heilung führt, weit öfter die extrapleurale Thorakoplastik, der mitunter, nach eingetretener erheblicher Verkleinerung der Cavität, schliesslich noch die offene Thorakotomie mit intrapleuraler Plastik zu folgen hat. [1]

Auch bei sonstigen Eiterungen lässt nach vorgenommener Punktion das Fehlen nachweisbarer Bakterien im **Ausstrich** sowie im gewöhnlichen Kulturverfahren **im allgemeinen das Vorliegen einer Tuberkulose annehmen**. Für das therapeutische Vorgehen ist eine solche Feststellung von sehr grosser Bedeutung, da die spezifischen kalten Abszesse, soweit es nicht — wie etwa bei isolierter Rippentuberkulose — gelingt, gleichzeitig den Ausgangsherd mit zu entfernen, lediglich zu punktieren sind, während die

---

[1] *Melchior*: Zeitschrift für Tuberkulose, 50 1928, S. 321.

Inzision zur Fistelbildung mit den bekannten weiteren Schäden Anlass gibt. So wirkt sich insbesondere die unter Verkennung des Sachverhaltes immer wieder gelegentlich vorkommende Eröffnung spondylitischer Senkungsabszesse äusserst ungünstig auf den weiteren Krankheitsverlauf aus, während durch vorausgeschickte bakteriologische Untersuchung des Punkttates ein solcher Fehler vermeidbar gewesen wäre.

Dass umgekehrt tuberkulös - eitrige Exsudate ganz vereinzelt auch in **akuter Form** auftreten können, habe ich speziell für bestimmte seltene Formen der Gelenktuberkulose nachgewiesen. [1] Der Ausfall der bakteriologischen Untersuchung wird auch hier für die Beurteilung entscheidend und schützt vor falschen therapeutischen Massnahmen.

Einen besonderen Hinweis für die Wichtigkeit der **bakteriologischen Probepunktion** bei Gegenwart «kalter Abszesse» ergibt sich weiterhin daraus, dass **ausnahmsweise** auch die durch **banale Eitererreger** hervorgerufenen Abszesse derart torpide verlaufen können, dass sie klinisch weitgehend an tuberkulöse Eiterungen erinnern. Als «**nicht-spezifische kalte Abszesse**» habe ich solche durch Staphylokokken hervorgerufene Eiterungen speziell des Kindesalters beschrieben [2] und im Laufe der Zeit nicht wenige weitere Fälle dieser Art gesehen. Die Gegenwart abgeschwächter Erreger, bezw. das Vorliegen eines starken immunisatorischen Schutzes des betroffenen Individuums ist als Ursache solcher Sonderformen banaler Abszedierungen anzusehen. Mit dem Nachweis der Kokken ist der therapeutische Weg dann unmittelbar vorgezeichnet, indem die Inzision rasch zur Heilung führt, wogegen die Verwechslung mit Tuberkulose einen vergeblichen Aufwand sonstiger Massnahmen zum Gefolge hat und nicht zuletzt zu unnötiger Beunruhigung auf Grund einer falschen Prognose Anlass gibt.

Ein Analogon hierzu bilden weiterhin diejenigen Fälle von **pyogener Allgemeininfektion**, bei denen sich allmählich eine derart weitgehende Immunisierung ausbildet, dass neu auftretende Abszesse schliesslich keine klinisch hervortretende entzündliche Reaktion oder Fieber mehr hervorrufen und auf diese Weise bei mangelnder Kontrolle selbst grosse Abszesse übersehen werden können. Gleiches gilt, wenn vorgeschrittener **Marasmus** das Aufkommen stärker Reaktionen nicht mehr zulässt [1].

Ganz anders zu beurteilen ist indessen die von mir schon wiederholt hervorgehobene Erfahrung, dass auch bei **sehr schwerer akuter Cholecystitis**,

---

[1] Berliner Klin. Wochenschr. 1921. S. 634.

[2] Bruns' Beiträge 133. 1925. S. 205.

[1] *Melchior*: Die allergetische Betrachtungsweise in ihren Anwendung auf chirurgische Infektionskrankheiten, Bruns' Beitr. 126. 1923. S. 477.

über deren ernste Natur auf Grund des klinischen Verhaltens, hoher Leucocytose und örtlicher Destruktion nicht der geringste Zweifel obwalten kann, der Nachweis der Erreger selbst bei anaerobem Verfahren **nicht selten völlig im Stich lässt**, sodass der Gedanke, es hier mit einem ultravisiblen Virus zu tun zu haben, gewiss sehr nahe liegt. [1]

Abgesehen von der einfachen Feststellung der Art der Erreger vermag die bakteriologische Untersuchung weiterhin mitunter **wichtige Einblicke in die kausalen Beziehungen des Krankheitsgeschehens** zu vermitteln. So wird beispielsweise, wenn bei multiplen gleichzeitig oder successiv auftretenden Entzündungsherden stets die gleichartigen Bakterien gefunden werden dies allein schon auf die Wahrscheinlichkeit einer **einheitlichen Infektionsquelle** hinweisen. Wogegen umgekehrt ein verschiedenartiger Bakterienbefund in den örtlichen Manifestationen derartige Beziehungen mit weitgehender Sicherheit ausschliessen lässt. In Ländern, wo die Unfallversicherung eine wesentliche Rolle spielt, können solche Feststellungen auch praktisch sehr bedeutungsvoll werden. So würde z. B. das Auftreten eines staphylokokkenhaltigen perinephritischen Abszesses, dem eine Zeitlang vorher eine als entschädigungspflichtig anerkannte Streptokokkeninfektion — etwa eine Erysipelphlegmone — vorausging, im allgemeinen den paranephritischen Abszess als indirekte Unfallsfolge ablehnen lassen während bei Vorausgehen einer Staphylokokkeninfektion — etwa eines Furunkels — ein solcher Zusammenhang in der Regel anzuerkennen ist.

Über die Bedeutung des **Nachweises bakterieller Erreger im strömenden Blute** ist im Hinblick auf die chirurgischen Verhältnisse zu betonen, dass nach heutigen Erfahrungen der Befund von pyogenen Staphylo- oder Streptokokken hierbei prognostisch nicht mehr durchweg so absolut ungünstig zu bewerten ist, als es früher gewöhnlich geschah. Denn bei virulenten peripheren Infektionen erfolgt offenbar recht häufig ein zeitweiser Übertritt in die Blutbahn, ohne dass dies stets mit dem Begriff der allgemeinen Sepsis gleichzusetzen wäre.

Dass in Ländern, wo die **Malaria** eine Rolle spielt, beim Auftreten von plötzlichen hohem Fieber oder gar Schüttelrösten im postoperativen Stadium stets auch an die Möglichkeit eines durch den operativen Akt geweckten **Malaria**rückfalls [2] zu denken ist, dessen exakte Feststellung ebenfalls an den

---

[1] *Melchior, Med. Klinik*, 1933, Nr. 9 u 10; sowie *Bruns' Beitr.* 163, 1936, S. 376,

[2] *Melchior u. Adil Özkan: Schweiz. Med. Wochenschr.* 1939, S. 640.

Nachweis der Plasmodien im Blutpräparat gebunden ist, soll an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben.

Auf die gelegentliche Bedeutung des bakteriologischen Wundabstriches zum Zwecke der Erkennung der **Wunddiphtherie**, der ich den folgenden Aufsatz in diesem Heft dieser Zeitschrift gewidmet habe, sei in diesem Zusammenhange ebenfalls hingewiesen. Angesichts der in solchen Fällen sich ergebenden Notwendigkeit einer spezifischen Behandlung tritt die **praktische** Bedeutung der bakteriologischen Untersuchung hier wieder anschaulich in den Vordergrund. Aehnliches kann auch für nicht - spezifische Infektionen gelten. So etwa für protrahierte Fälle von Pyämie, wobei die operative Behandlung durch Anwendung entsprechender **Immunsera** mitunter wirksam unterstützt wird. Auch bei relativ harmlosen Eiterungen, wie der habituellen Furunkulose oder Schweissdrüsenabszessen, ist die Durchführung der gelegentlich erfolgreichen **Vakzinierung** an die vorausgeschickte Feststellung und Züchtung der jeweiligen Erreger gebunden.

---

## Yara Difterisi

Prof. EDUARD MELCHIOR

Almanca'dan çeviren: Asistan Dr. Hamdi AKÇA

Yukarıdaki başlık altında münakaşasını yapmak istediğimi mevzu, buna bağlı karışık bakteriyolojik meseâl ile esaslı bir şekilde uğraşılmaksızın, serirî noktai nazardan tetkik edilmiştir.

Difterinin yara ihtilâti olarak mevcudiyeti şimdye kadar hekimlerin lâ-yikiyle nazarı dikkatini celbetmiş değildir. Yalnız spesifik (difteri) tracheal stenozlardan dolayı müdahale edilen vak'alarda yaranın nadiren bir difteri intanına maruz kaldığı, ve bu intanın da ekseriya fevkal'âde malinyi bir şekilde seyrettiği görülmüştür. Bu şekilde husûle gelen hât bir yara difterisinin vasfı fariki, neşîc harabiyeti ile müterafik süratli bir seyir göstermeye temayül etmesidir. Hastalık umumî septik ve toksik âraz arasında, bâzen bu âraza inzimam eden felçlerle ölüme müncer olur. Ölüm hâdisesinde ilk intan ve yara difterisinden her birinin ne dereceye kadar âmîl olduklarının tâyini pek güçtür. Lâboratuvar mesâileri esnâsında yukua gelen yaralanmalar neticesi teşekkül eden, ve inzar bakımından çok ciddi telâkki edilen primer difteri flegmonları, bu vâkıayı daha ziyade aydınlatici mâhiyettedir.

Difteri basillerile husûle gelen yara intanlarının pratik ehemmiyeti hâiz olanlarının büyük bir kısmı ise **bambaşka bir levha** arzederler. Hemen daima granülasyona başlamış yaarlara tâli bir enfeksiyonu mevzuubahistir, ki bunlarda mekanik yaralanmalardan, yanıklardan ve ameliyatlardan kalan defektlerden sonra görülür. Serirî olarak nazarı dikkati celbeden ilk hâdisi tabiî yolda olan iltiyam seyrinin birdenbire değişerek o ana kadar nazarı dikkati câlip bir hususiyeti olınayan yara sathının normal, muntazam ve tanecikli olan granülasyonlarının kayboluşu, onun yerine zücaci, şişkin, bâzen de dümdüz bir neşçin kaim olması, fibrin tavazuatının fazılaşması, ifrazatın tuhaf, sulu bir karakter alması, bâzen de tamamen kuruması nazarı dikkati celbeder. Aynı zamanda kenarlardan kendini gösteren epitelizasyonun durması, httâ teşekkül etmiş epitelizasyonun düşmesi, yâni yara iltiyamının tereddiye uğraması görülür. Aynı şey bâzen eski karha sathlarında ekseriya bir lüpüs zemininde, bir yanıkta, amputasyon kıt'alarında varis karhaları sathlarında mü-

şahede edilir. Bu sâhada pek vâsi olup hemen 20 seneyi bulan tecrübelerime nazaran yukarıki halatta daimî sûrette difteri basili intanı ihtimali düşünülmemelidir. Vuzuh, ancak yara sâhasının amigdal difterisinde mûtat usûle tevfikân froti ile yapılan bakteriyolojik muayenesi neticesi elde edilir. Serirî olarak kâfi derecede kuvvetli bir şüphe varsa bir defa bakteriyolojik muayenenin menfi çıkması ile iktifa olunamayacağı vârestei beyandır. Bilhassa yaraya daha evvel antiseptik tedavi tatbik edilmişse kültürün menfi çıkması ile iktifa olunamayacağı vârestei beyandır. Bilhassa yaraya daha evvel antiseptik tedavi tatbik edilmişse kültürün menfi çıkması ihtimali ekseriyetle vâkidir. Keza bâzen basiller pek nadir olmakla netice alınması ancak tesadüflere bağlıdır. Paradifteri basilleri ve basillus cutis communis diye mrauf difterimorf basiller gibi Löffler basiline müşabih basillerle de iltibas mümkün olduğunu burada kısaca zikredelim. Eski yanık nedbeleri, yahut ampütasyon küt'aları gibi istidması fena olan sâhalardak granülize yaralar ve karhaların difteri basili bulunmadan da yara difterisine müşabih bir manzara kesbedip iltibasa sebeb oldukları da serirî müşâhedat cümlesindedir.

Bu gibi hâlâtta da bakteriyolojik muayenenin yapılmasındaki itinâ derecesinde kesir olmak üzere difteri basilinin müsbet çıktığını uzun bir tecrübe bana göstermiştir.

Birçok zaman evvel **Lubinski** ile beraber tespit etmiş olduğumuz veçhile, serirî hiç bir husûsiyet arzetmeyen yaralarda virûlan difteri basilleri mevcut olabilir. Binaenaleyh teşhisin merkezi sikleti bakteriyoloji sâhasına âittir. Klinik ile ancak bir şüphe hasil edilebilir.

Zaman itibarile vak'alarımızda alekser muahhar ihtilâtlar mevzuubahisdir. Yara tegayyüratı spesifik intanın ilk başlangıcında o kadar cüz'idir ki bu tagayyürattan şüphelenilerek bakteriyolojik teşhise vüsul pek müstesna ahvaldendir. Bununla birlikte şimdiye kadar vaki tecarübümüz hilâfına fevkal'âde erken bir intan başlangıcı gösterir vekayi ile karşılaşmaktayız.

8/5/939 da Prot. 3357. Unk vechi eyserinde geniş ve mütekarrih bir cilt papiolonu ile müracaat eden 50 yaşındaki Elif buna misaldir. Bunda kısmen açık kalmış olan yara ahvali umumiyenin iyiliğine ve muhitin iltihabî tezahürat göstermemesine rağmen, daha ilk sargı kaldırılmasında kendine has boz rengi almıştı. Ve 19/5/1939 da yâni ameliyattan 11 gün sonra yapılan bakteriyolojik muayene difteri basili mevcudiyetini gösterdi. Hiç şüphesiz burada âmlî marazî tekarruh etmiş tümör sathında evvelden de mevcuttu.

Keza: 28/2/3939 da bir gün evvel sukut neticesi büyük bir lappenwunde (safihavî yara) açıldığı için müracaat eden Mustafa Prot. 1466. da bu hususta şayanı kayıt bir misal teşkil eder. Hasta geldiği zaman bu yara o ka-

dar pis bir halde ve öyle vâsi nesîç nekrozu içinde idi ki çok geniş olarak açık bırakılmasına lüzum hâsıl oldu. Ertesi gün boz tabaka kendini gösterdi. 6/3/939 da yâni yaradan tam bir hafta sonra difteri basilleri tesbit olundu. Çocuk zaten evvelce kaybettiği kandan dolayı fevkal'âde anemikdi. Aşağıda bu müşahedeye tekrar avdet edeceğiz.

8/5/939 da gelen İsa Mahmut vak'asında Prot. 3436, 8 gün evvel sol kasabasını at tepen 30 aşında bir erkek. Geldiği zaman sakda erizipel fle-gmonu hâlini almış sathî bir ezik gösteriyordu. Ateş 39. Henien husûle gelip 3 gün zarfında ateşi tamamen düşüren spontane kiyh boşanması ensizyona lüzum bırakmadı. 11/5/3939 da yara hafelerindeki boz tabaka bakteriyolo-jik muayeneye lüzum gösterdi. Neticede streptokok ve difteri basilleri bulundu. Sonuncular 17/5/939 da tekrar bulundular.

Ahmet Hasan. Prot. 4173. 3 gün evvel hâsıl olmuş muhtenik fıtık yü-zünden ameliyat edildi. Ameliyat esnasında barsaktaki seröz yırtıklarına di-kiş yapıldı. Bassini usulile cidar takviye edildi. Emniyet dreni konmasına rağmen bir hafta sonra yaradaki takayyüh yüzünden sütürler alındı. 10 gün sonra yaranın düz granülasyon sathında tavazzu eden boz tabaka dolayısıyla bakteriyolojik muayene yapıldı. Difteri basilleri bulundu.

Bütün bu hâlâtta tarzı tekevvünü hât difteri flegmonuna tekabül etme-mekle berber husûle gelen spesifik muhtelit intan mvzuubahistir. Bilhassa İsa (yukarıya müracaat) vak'asında, başlangıçtaki hât flegmonöz safha strepto-koklardan mütevellitti. Bu tefrik hiç şüphesiz ehemmiyete şayandır, zira hakikî difteri flegmonuna mukabil mtutat yara difterisinde kaide olarak ateş, âşikâr hastalık hissi gibi kayda şâyan umumî tezahürat olmadığı gibi, bilhassa spesi-fik ve toksik uzak tesirler — felçler, kalp adalesi tagayyüratı — hemen hemen hiç müşahede edilmemiştir.

Buna sebep bu intanların lâboratuvar telkihlerinde olduğu gibi, hazırlan-mamış normal bir nesîçte basillerin birdenbire yayılması tarzında değil, bilâkis hâdis olan âfete peşinen faal bir aksül'amel mevcut olmasındandır. Bu hâdi-senin âmîli de, vaktiyle **Rozental** ile birlikte ispat ettiğim gibi, granülasyon nescinin patojen bakterilerin ekserisile bunların toksik mahsullerine ve hattâ yabancı albüminlerin imtisasına karşı bile çok kudretli bir müdafaa tesis et-melceridir. Yara difterisinin mutât şekillerinde intanın, umumiyetle toksin im-tisası olmaksızın oldukça âdi bir sathî parazitizmden mütevellit olduğunda se-riri müşahedat ve tecrübe ile ittifak etmektedir.

Yalnız yukarıda zikredilen Mustafa vak'asında (Prot. 1644) ateş ile bâ-riz umumî vaziyet bozukluğu daha bidayette teessüs etmişti. Maamafih bura-da başlangıçtan itibaren mevcut olan vâsi esvice nekrozu ile müterafik geniş

yara sathı tezahüratı izaha kâfi bir sebep addedilebileceği için bu aksülâmelin menşeinin has olup olmadığı kat'î olarak kestirilemez.

Yara difterisinin mutaz şekillerinin gayri kabili inkâr selimliği muvacehesinde âmîli marazının virülans noksanlığı bir sebep olarak dermeyan edilemez, çünkü bulunan basillerin patojenliği gayri kabili itiraz surette gösterilebilmektedir. Keza bizim materyalimizi teşkil eden vekayiın her birinde de bu cihet kabili ispattır. Maamafih virüsiyet mevcudiyetinin tahkiki bu hususta dâima idame ve tâmik edilecek bir vazife olmalıdır.

Yara intanlarının bu nev'inin binnisbe geç malûm olması ve yukarıda zikrolunduğu veçhile bu günkü günde dahi tıbbın klâsik bir mâûumu haline gelmekten uzak olması hiç şüphesiz yara difterisinin seriri olarak fevkal'âde selim seyretmesi dolayısıledir. Hattâ cerrahlar arasında dahi henüz bu intan şekliyle kâfi derecede ünsiyet edilmemiştir. Bu hususta benim tecrübelerim de 1919-20 de başlar. Yara difterisi Almanya'nın birçok yerlerinde ve bu meyanda daha evvel çalıştığım Breslav'da çok kesir, âdeta andemik olarak müşâhede edilirken, bilâhare bu gibi vekâyide senelerce muntazaman tatbik edilen bakteriyolojik muayenelere rağmen 1934 senesinde Almanya'nın birçok yerlerinde tekrar zuhur edinceye kadar bu hastalığı hiç görmedim. 1936 danberi çalıştığım Ankara'da da yara difterisi evvelce müşâhede edilmemiş gibidir. Fakat burada da eksik olmadığı çok çabuk tahakkuk etti, ve daha 1937 de 9 u mütecaviz vak'a neşrettim. Bilâhare bu husustaki materyalim 40 a kadar çıktı. Bu makalem yazılmasını ihtisası sâhasında yorumlamaz mesaisine medyun olduğum Nümune Hastanesi bakteriyologu Bay **Ali Korur**'a burada teşekkürü vazife bilirim. Yeni bir hastalığın ilk defa görü'mesi mevzuubahis olmamakla beraber, henüz kaydedilmemiş bir hastalık şeklinin burada hiç de nadir olmadığı tesbit edilmiş oldu. Bu hususta daha ziyade teşhis usulünün terakkisi de mevzuu bahistir. Meselâ son zamanlarda **Synepthias** ve **Limpach** Fransa'da buldukları tek bir vak'ayı tesbit etmekle bu nevin yegâne nümunesi diye neşretmeleri bu ihtilâtta yaralardan froti yapılmasındaki nedretin bu memlekette dahi azalmakta olduğunu göstermektedir. Seriri olarak ekseriyetle pek gürültüsüz seyri dolayısıyla yara difterisini pratikte ehemmiyeti olmayan bir bakteriyolojik curiosité addetmek isteyenler bulunabilir. Fakat böyle bir kanaat çok yanlıştır. Bu hususta harpten sonra Almanya'da andemik halde müşâhede edilen yara difterisinin münferit bir hâdisê hâlinde kalmayıp bilâkis boğaz difterisinin yüksek tezayüdü ile müterafik olarak seyrettiğini zikretmek icap eder. Keza 1934 de de böyle bir muvazat müşâhede edilmiştir. Aynı şahısta yara ve boğaz difterilerinin bir arada zuhuru hakkında tarafımızdan yapılan müşâhede de difteri hâdiselerinin artması hâlinde yaraların bu intana çok mâruz olduğunu ve bilmükabele yara difterisinin de boğaz difterisinin intikaline



hâdim olduğunu gösterir. Seririyatımda birçok yara difterisi bulunduğu bir sırda 1938 nisanında benim de boğaz difterisine tutulmamın bir tesadüf eseri olmadığı şüphesizdir. Binaenaleyh epidemiyoloji bakımından yara difterisine de hâs intanın intuşarına hâdim bir menbâ nazarıle bakılabilir. Ve bu hususta bilhassa hastaların tecridi gibi ihtiyat tedbirleri alınmasını istilzam eder. Bütün şüpheli hallerde yaralardan froti yapılmasını istilzam etmek için yalnız bu vâkıa dahî kâfidir. Yara difterisinin pratikte pek mühim bir vasfı da basiller yarada kaldıkça yaranın iyileşmek bilmemesidir. Halbuki has tedavi yapılmadıkça basiller ilânihaye yarada kalacakları cihetle bu hal iltiyamın fevkalâde gecikmesine sebep olur. Bundan dolayı yara difterisinin tedvisi pratik bakımından çok mühim bir meseledir. Fakat bu meseleinin halli de hiç beklenmedik müşkülâta maruz kalabilir. Zira mevzii ilâçlar veya fizikî (zararsız ultraviyole inşaatından elektrokoagülasyona kadar) tedavi usulleri hakkında literatürdeki mebzul metodlardan hiç birisi yarayı basillerden kurtarmak hususunda kudretli bir netice vermemiştir. Keza burada toksinle mücadele mevzuu bahis olmadığı için kolayca anlaşılabilceği veçhile ekser ahvalde difteri seromundan da bir faide yoktur. Son zamanlarda Löhrün yara difterisinde illi (Kausal) tedaviyi reddetmesi bu sebepten kolayca anlaşılır. Maamafih 1920 denberi müteaddit defalar ispat ettiğim veçhile blödömetilenin yara difterisi ile mücadele hususunda müessir bir deva olması bu kanaati haksız çıkartacak mâhiyettedir.

Vâkıa **Frans'a** nazaran basilleri iki saatte öldürebilmek için yüzde 1 nisbetinde bir mahlûle ihtiyaç olduğuna göre bu boyanın has bakterisit kudreti in vitro pek fazla değildir. Fakat bu ilâcın tripaflavin gibi en müessir maddelere karşı dahî bir fâikiyeti vardır ki o da pratikte yalnız mahlûlleri ile iktifa edilmeyip bizzat ilâcın toz halinde serpilebilmesi, yani azamî kesafette kullanılabilmesidir.

Yukarıda adı geçen **Rosenthal** ile birlikte yaptığım tecrübelerde meydana çıktığı veçhile gerek biyopsi ile ve gerekse 24 saatte maviiye boyanan idrarlarla tezahür ettiği cihetle blödömetilen nesci hubeybi tabakasından süratle nüfuz eder. Hayatî telvin tecrübelerinden de malûm olduğu üzere bu amik tesir nesci hubeybiye hiç bir zarar yapmaz. Metilen mavisinin tesirindeki hususiyet de, gayrı mahdut derecede amika tesir edebilmesiyle müşterek azamî hadde müttekâsif olarak kullanılabilmesindedir. Bu hassaları kendisiyle tedavi tecrübeleri yapmamıza saik oldu, iyi neticeler alındı, bu neticeleri daha 1920 de **Rosenthal** ile birlikte tebliğ ettik. Yevmiye 0,1 - 0,2 G. boya kullanılmak şartile bakteriyolojik muayene ile de teyyüt ettiği veçhile 8-14 günde basiller kaybolurlar. Yara o zaman boyanın imtisasından sonra temiz bir manzara alır,

ve iltiyamın bilâ tevakkuf terakki ettiğine delâlet edecek diğer hususat da zâhir olur. Ditrich'in toz hâlindeki blödömetilenin müessir olmasına mukabil yüzde 1-10 nspetindeki mahlûlün ademi tesiri hakkındaki müşahedatı da bu tecrübeleri tasdik eder mahiyettedir. 1934 ve 1937 de neşrettiğimiz vak'alarda bu sterilizasyon tesiri sureti muntazamada elde edilmiştir. Müteakip vukuatta da bu neticeyi ekseriyetle elde ettik. Fakat tek tük ademi muvaffakiyetlerimizde mevcut olup haiz oldukları esasî ehemmiyet dolayısıyla kısaca zikrediyoruz.

Hasan Haydar 30 yaşında Prot. 9320 13/12/938 de ağır derecede mün-ten sol kasabanın ezikli açık kırığı ile hastaneye getirilmiştir. Ateşi yüksek olup müterakki bir flegmon göstermektedir. Muhafazakâr tedbirler muvaffakiyete müncerolmadığından ampütasyon teklif edildi ise de hasta kabul etmedi. Bunun üzerine ahvali umumîye süratle bozuldu. Ve yaranın manzarası kötüleşti. İlk defa olarak 1.1.939 da difteri basili bulundu. Blömödetilen tedavisine başlandı. Nihayet 7.1.939 da hasta ampütasyona razı olduğu vakte de preparasyonda basil mevcuttu. Mevt umumî sepsis tezahüratı ile 28/1/1939 da geldi.

Keziban Mustafa 35 Prot. 4193. Başka bir yerde yapılan nisâî bir müdahale neticesi zuhur etmiş olan streptokoklu plevra ampiyeminden 15/7 de ameliyat ediliyor. Umumî hal fenadır. 28/7/1938 de âtil yara sathında ilk defa olarak difteri basilleri bulunuyor. Blödömetilen tedavisi muvaffakiyetsiz kalıyor. Mevt hubutu kuva ile 10/8/1938 de geliyo.r Blödömetilen tedavisi muvaffakiyetsiz kalıyor.

Bu iki müşahede hiç şüphesiz tesadüf eseri değildir. Zira in vivo olarak boya tesirinin in vitro olduğu derecede indirekt kaldığımızı kabul edemeyiz. Bilâkis **Pulewka**'nın kabul ettiği veçhile boyanın tesiri ancak ensiceyi faâliyete getirmek hususunda bir indirekt tesir gösterir. Yukarıdaki iki müşahededeki gibi halatta ilâçtan beklenen şâfi tesirin uzviyetin umumî düşkünlüğü neticesi sahai file çıkamadıkları şayanı kabuldür. Metilen mavisinin tesirinin yukarıda da iş'ar edildiği üzere derakap husule gelemeyip bir iki hafta geçmesine vabeste olması da bu kanaati takviye eder.

Sargılar ifrazatın şiddetine tâbi olmak üzere ya hergün veya iki günde bir değiştirilmelidir. Şurasını da ilâve etmek icap eder ki boğaz difterisinin tedavisinde de lâzım olduğu veçhile bir muayenede bakterilerin ademi mevcudiyetini görür görmez hemen netice husule geldi zannedilmemelidir. Bilâkis tedavide inkisarı hayale uğramamak için bakteriyolojik muayeneyi bir kaç'gün ara ile hiç olmazsa iki kere tekrar etmelidir. Mustafa Süleyman vak'asında (yukarıya müracaat) 14, ve 17, 3 tarihlerinde yara frotisi menfi netice verdikten sonra uzun bir fasıla ile 15.5 de basil tekrar müspet olmak şartile karak-

hâdim olduğunu gösterir. Seririyatında birçok yara difterisi bulunduğu bir sırda 1938 nisanında benim de boğaz difterisine tutulmamın bir tesadüf eseri olmadığı şüphesizdir. Binaenaleyh epidemiyoloji bakımından yara difterisine de hâs intanın mırşarına hâdim bir menbâ nazarıle bakılabilir. Ve bu hususta bilhassa hastaların tecridi gibi ihtiyat tedbirleri alınmasını istilzam eder. Bütün şüpheli hallerde yaralardan froti yapılmasını istilzam etmek için yalnız bu vâkıa dahi kâfidir. Yara difterisinin pratikte pek mühim bir vasfı da basiller yarada kaldıkça yaranın iyileşmek bilmemesidir. Haibuki has tedavi yapılmadıkça basiller ilânihaye yarada kalacakları cihetle bu hal iltiyanın fevkal'âde gecikmesine sebep olur. Bundan dolayı yara difterisinin tedvisi pratik bakımından çok mühim bir meseledir. Fakat bu meselenin halli de hiç beklenmedik müşkülâta maruz kalabilir. Zira mevzî ilâçlar veya fizikî (zararsız ultraviyole inşaatından elektrokoagülasyonaa kadar) tedavi usulleri hakkında literatürdeki mebzul metodlardan hiç birisi yarayı basillerden kurtarmak hususunda kudretli bir netice vermemiştir. Keza burada toksinle mücadele mevzuu bahis olmadığı için kolayca anlaşılabilceği veçhile ekser ahvalde difteri seromundan da bir faide yoktur. Son zamanlarda Löhriin yara difterisinde illi (Kausal) tedaviyi reddetmesi bu sebepten kolayca anlaşılır. Maamafih 1920 denberi müteaddit defalar ispat ettiğim veçhile blödöruetilenin yara difterisi ile mücadele hususunda müessir bir deva olması bu kanaati haksız çıkartacak mâhiyettedir.

Vâkıa **Frans'a** nazaran basilleri iki saatte öldürebilmek için yüzde 1 nisbetinde bir mahlûle ihtiyaç olduğuna göre bu boyanın has bakterisit kudreti in vitro pek fazla değildir. Fakat bu ilâcın tripaflavin gibi en müessir maddelere karşı dahi bir fâikiyeti vardır ki o da pratikte yalnız mahlûlleri ile iktifa edilmeyip bizzat ilâcın toz halinde serpilebilmesi, yani azamî kesafette kullanılabilmesidir.

Yukarıda adı geçen **Rosenthal** ile birlikte yaptığım tecrübelerde meydana çıktığı veçhile gerek biyopsi ile ve gerekse 24 saatte mavîye boyanan idrarla tezahür ettiği cihetle blödöruetilen nesci hubeybî tabakasından süratle nüfuz eder. Hayatî telvin tecrübelerinden de malûm olduğu üzere bu amik tesir nesci hubeybîye hiç bir zarar yapmaz. Metilen mavîsinin tesirindeki hususiyet de, gayrı mahdud derecede amika tesir edebilmesile müsterek azamî hadde mütেকâsif olarak kullanılabilmesindedir. Bu hassaları kendisile tedavi tecrübeleri yapmamıza saik oldu, iyi neticeler alındı, bu neticeleri daha 1920 de **Rosenthal** ile birlikte tebliğ ettik. Yevmiye 0,1 - 0,2 G. boya kullanılmak şartile bakteriyolojik muayene ile de teyyüt ettiği veçhile 8-14 günde basiller kaybolurlar. Yara o zaman boyanın imtisasından sonra temiz bir manzara alır.

teristik tabakanın tekrar zuhu rettiğini gördük. Maamafî hasta basil hâmillerile aynı odada bulunduğu için bu vak'ada zahiri bir şifanın mı, yoksa mükerrer bir intanın mı mevzuu bahis olduğu kat'iyetle kestirilememiştir. Fakat bu gibi münferit istisnalar vekayiin ekseriyeti azimesinde muvaffakiyetli neticeler veren metilen mavisile yara difterisi tedavisindeki isabeti cerhedemez. Diğer taraftan tedavi hususunda halen başka müessir bir metod da mevcut olmadığı ve metilen mavisinde hiç bir muzir tâli tesir bulunmadığı cihetle bu usul bütün vekayie par prensip kabili tatbiktir.

Herhangi bir spesifik toksinlere atfedilebilecek hastalık arazi zuhura geldiği takdirde yüksek dozda mükerrer antitoksin (10.000 veya daha fazla ünite) vermek endikedir.

Aus der Chirurgischen Klinik des Nümune Hastanesi, Ankara.

## Über Wunddiphtherie.

von

Prof. Eduard Melchior.

Wenn ich im Rahmen dieser Zeitschrift das im Titel genannte Thema zur Diskussion bringe, so geschieht dies vornehmlich vom Standpunkt des Klinikers aus, ohne jedoch die damit verbundenen mannigfachen bakteriologischen Probleme erschöpfend behandeln zu können. Die Diphtherie als Wundkomplikation ist der allgemeinen ärztlichen Kenntnis bisher noch wenig geläufig. Zwar ist bekannt, dass im Anschluss an wegen diphtherischer Larynxstenose vorgenommene Tracheotomien vereinzelt eine spezifische, meist ausgesprochen **maligne** Wundinfektion vorkommt. Eine solche akute **Wunddiphtherie** zeichnet sich durch Neigung zu raschen, mit Gewebszerfall einhergehendem Fortschreiten aus und vermag unter septischen und toxischen Allgemeinerscheinungen oder auch unter hinzutretenden Lähmungen zum Tode zu führen, wobei sich freilich nicht exakt unterscheiden lässt, wieviel hiervon auf das Konto der Wundinfektion oder das der Erstinfektion zu setzen ist. Eindeutiger in dieser Hinsicht verhalten sich diejenigen ebenfalls prognostisch ernstesten **primären Diphtheriephlegmonen**, welche durch Stichverletzungen bei Laboratoriumsarbeiten zu Stande kommen können.

Die praktisch weitaus überwiegenden Fälle der Wundinfektion durch Diphtheriebazillen bieten dagegen klinisch ein wesentlich anderes Bild. Ganz überwiegend handelt es sich hierbei um eine **sekundäre Infektion bereits granulierender Wunden**, die etwa nach mechanischen Verletzungen, nach Verbrennungen und dergleichen entstanden oder etwa aus operativ gesetzten Defekten hervorgegangen sind. Klinisch gibt sich diese Infektion dadurch zu erkennen, dass der anfangs ungestörte Heilungsverlauf plötzlich oder mehr allmählich eine Aenderung erfährt, indem die bis dahin nichts Auffälliges bietende Wundfläche unansehnlich wird, die gleichmässig körnige Struktur der Granulationen verschwindet, die Oberfläche gla-

sig gequollen oder auch spiegelnd glatt erscheint. Fibrinbeschläge auftreten und die Sekretion einen eigentümlich wässerigen Charakter annimmt mitunter freilich aber auch fast versiegt, und die Wundfläche auffällig trocken mit unregelmässigen Fibrinbelägen erscheint. Gleichzeitig kommt die von den Rändern etwa schon eingeleitete Epithelialisierung zum Stillstand, oder man sieht, dass die neugebildete Epithelschicht sich in kleinerer oder grösserer Ausdehnung wieder abstösst, die Wundheilung somit in eine rückläufige Phase eintritt. Gleichartiges lässt sich gelegentlich an **alten Geschwürsflächen** — etwa auf dem Boden eines Lupus, von Verbrennungsschaden, an Amputationsstümpfen, oder auf dem Boden variköser Stauung — beobachten. Nach ausgedehnten eignen Erfahrungen auf diesem Gebiete, die sich nunmehr auf fast 20 Jahre erstrecken, muss unter den oben genannten Umständen stets an die Möglichkeit einer spezifischen Infektion durch Di-Bazillen gedacht werden. **Klarstellung erbringt allein die bakteriologische Untersuchung des Wundsekretes**, das durch Abstrich, dem bei Rachendiphtherie üblichen Verfahren entsprechend, zu gewinnen ist. Hierbei ist freilich zu beachten, dass man sich bei bakteriologisch negativem Ergebnis und klinisch ausreichendem Verdacht sich **nicht** mit einer einmaligen Untersuchung begnügen darf. Es gilt dies besonders dann, wenn bei der Wundbehandlung antiseptische Präparate verwendet wurden, die bei Mitübertragung auf den Nährboden das Angehen der Kulturen beeinträchtigen können. Auch sind die Bazillen mitunter offenbar nur spärlich vorhanden, sodass das Resultat von Zufälligkeiten abhängen kann. Auf Verwechslungsmöglichkeiten mit Bazillen, die dem Loefflerbazillus nur ähnlich sind, wie den sogenannten Paradiphtheriebazillen [1] oder den als «Bazillus cutis communis» bezeichneten «diphtheriomorphen» Bazillen [2] sei an dieser Stelle nur summarisch hingewiesen. Klinisch ist andererseits zu betonen, dass granulierende Wunden und Geschwüre, die sich auf schlecht durchblutetem Terrain befinden, wie etwa auf alten Verbrennungsnarben oder auf Amputationsstümpfen, gelegentlich auch ohne Anwesenheit von Di-Bazillen ein ähnliches Aussehen gewinnen können, wie es im Voranstehenden als verdächtig für Wund Di- bezeichnet wurde. Lange Erfahrung hat mich immerhin gelehrt, dass auch unter solchen Umständen die **positiven Bazillenbefunde um so häufiger werden, je sorgfältiger die bakteriologische Prüfung erfolgt**. Da nun virulente Di-Bazillen ausnahmsweise selbst auf Wunden vorkommen können, die klinisch kaum eine Auffälligkeit zeigen, wie schon vor langer Zeit vor mir und **Lubinski** festgestellt wurde [3]), so

[1] *Lubinski*, Zentralblatt für Bakteriologie 85. 1920.

[2] *Synephtas und Limpach*, Presse Médicale 1939, Nr. 38.

[3] *Zentralblatt f. Chirurgie* 1923 Nr. 33.

ergibt sich aus allem, dass der Schwerpunkt der Diagnose ganz auf bakteriologischen Gebiete liegt, und man rein klinisch nie über einen gewissen Verdacht hinauskommt.

Zeitlich handelt es sich in unseren Fällen meist um eine ausgesprochene **Spätkomplikation**. Der klinische Eindruck ist dabei entscheidend, da angesichts der überwiegend geringfügigen Art der Wundveränderungen der Zeitpunkt der bakteriologischen Feststellung gewiss nur ausnahmsweise mit dem Frühstadium des spezifischen Infektes zusammenfällt. Immerhin sahen wir gerade in letzter Zeit wiederholt auch Fälle, die im Gegensatz zu unseren bisherigen Erfahrungen einen **auffällig frühzeitigen Infektionstermin** aufwiesen.

Es gehört hierher die 30 jährige Patientin Eilif (Prot. Nr. 3357), bei der am 3. 5. 39. ein ausgedehntes ulceriertes Hautpapillom der linken Halsseite entfernt wurde. Die teilweise offene gelbliche Wunde zeigte bei sonst ungestörtem Allgemeinbefinden und ohne entzündliche Erscheinungen der Umgebung bereits beim ersten Verbandwechsel ein eigentümliches graues Aussehen; die am 19. 5., also *11 Tag post op.* vorgenommene bakteriologische Untersuchung ergab die Anwesenheit von Di-Bazillen. Offenbar waren hier die Erreger schon vorher auf der ulcerierten Tumoroberfläche vorhanden gewesen.

Zu nennen ist ferner der 14 jährige Mustafa (Prot. Nr. 1466) aufgenommen am 28. 2. 39. der tags zuvor durch Sturz eine sehr grosse Lappennarbe am Kopf erlitten hatte. Diese befand sich bei der Aufnahme in einem derart verschmutzten Zustande mit ausgedehnten Gewebnekrosen, dass sie weit offen gelassen werden musste. In den nächsten Tagen zeigten sich graue Beläge, am 6. 3., - *also schon eine Woche nach der Verletzung* - wurden Di-Bazillen nachgewiesen. Das Kind war von vorn herein sehr anämisch, was durch den vorausgegangenen erheblichen Blutverlust zu erklären war, ferner bestand unregelmässiges Fieber. Wir kommen auf diese Beobachtung im folgenden noch einmal zurück.

Im Falle Isa Mahmut (Prot. Nr. 3436), aufg. 8. 5. 39. handelte es sich um einen 30 jährigen Mann, der vor 8 Tagen einen Hufschlag am linken Unterschenkel erlitten hatte. Bei der Aufnahme fand sich eine oberflächliche Quetschwunde mit Veränderungen der Umgebung nach Art einer *Erysipeldhlegmone*. T. 39. Der alsbald einsetzende spontane Durchbruch des Eiters liess im Verein mit der innerhalb von 3 Tagen erfolgten definitiven Entfieberung von einer Inzision absehen; am 11. 5. gab der eigentümliche graue Belag der Wundränder den Anlass zu bakteriologischer Untersuchung, wobei Streptokokken und Di-Bazillen, letztere auch noch am 17. 5. gefunden wurden. Ungestörter Verlauf.

Weiter zu nennen ist der Fall Ahmet Hasan (Prot. Nr. 4173). Der 32 jährige Patient wurde am 31. 5. wegen seit 3 Tagen bestehender Incarceration eines Leistenbruches operiert. Wegen nur unbeschreiblicher Schädigung der betroffenen Darmschlinge konnte man sich auf Übernähung der kranken Stellen beschränken. Bassini. Obwohl ein Sicherheitsdrain verlegt worden war musste die Wunde wegen Vereiterung nach einer Woche wieder eröffnet werden. Am 10. Tage verlassenen auftretende graue Beläge der Granulationsfläche bei sonst gütigen Wohlbefinden und Fieberfreiheit - zur bakteriologischen Untersuchung, welche Di-Bazillen nachweist.

In allen diesen Fällen handelt es sich also um ein mehr **frühzeitiges Auf-**

treten der spezifischen Mischinfektion, ohne dass jedoch die Verhältnisse denen der akuten Di-Phlegmone entsprachen. So war insbesondere auch im Fall Isa (s.o.) die anfängliche akute phlegmonöse Phase zweifellos durch Streptokokken bedingt. Diese Unterscheidung ist naturgemäss von Bedeutung, da im Gegensatz zur echten Di-Phlegmone die gewöhnlichen Formen der Wund-Di insoweit als gutartig zu bezeichnen sind, als nennenswerte Allgemeinerscheinungen wie Fieber und deutliches Krankheitsgefühl dabei in der Regel völlig fehlen, und auch die für die Di sonst spezifischen toxischen Fernwirkungen wie Lähmungen und Herzmuskelveränderungen dabei so gut wie nie beobachtet werden. Es hängt dies offenbar damit zusammen, dass diese Infektionen nicht wie die Laboratoriumsinokulationen einem bazillären Einbruch in unvorbereitetes normales Gewebe entsprechen, sondern in der Regel erst dann einsetzen, wenn bereits eine aktive Gewebsreaktion gegen die eingetretene Läsion erfolgt ist. Träger dieses demarkierenden Vorganges ist hierbei vor allem das **Granulationsgewebe**, und dieses bildet, wie ich mit **Rosenthal** experimentell begründen konnte, [1], einen sehr weitgehenden Schutz gegen die meisten pathogenen Bakterien und ihre toxischen Produkte, ja selbst schon gegen die Resorption artfremden Eiweisses überhaupt. Experiment und klinische Erfahrung lassen somit übereinstimmend annehmen, dass es bei der gewöhnlichen Form der Wund-Di überhaupt nicht zur Toxinresorption kommt, der Infektionsvorgang sich vielmehr zumeist nur als ein **relativ banaler Oberflächenparasitismus** abspielt.

Einzig in dem oben genannten Falle Mustafa (Prot. Nr. 1456) bestand anfangs Fieber und eine sichtlich Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens, doch bleibt auch hier unentschieden, ob diese Reaktion spezifisch bedingt war, da bereits die grosse Wundflache mit Gegenwart ausgedehnter Gewebsnekrosen eine ausreichende Erklärung für jene Erscheinungen abgeben konnte.

**Mangelnde Virulenz der spezifischen Erreger** lässt sich dagegen nicht als genereller Grund für die unverkennbare Gutartigkeit der gewöhnlichen Wund-Di anführen, da die Pathogenität der gefundenen Bazillen schon oft genug einwandfrei nachgewiesen werden konnte. Auch in einzelnen daraufhin untersuchten Fällen unseres Materials ist dies erfolgt. Immerhin würde es eine dankbare Aufgabe bedeuten, derartige Virulenzbestimmungen weiter fortzusetzen und zu vertiefen.

Zweifellos gibt nun das klinisch überwiegend gutartige Verhalten der Wund-Di die Erklärung dafür, dass diese Form der Wundinfektion erst relativ spät bekannt wurde und — wie schon erwähnt — auch heute noch weit

---

[1] Berl. Klin. Wochenschr. 1920. Nr. 13.



davon entfernt ist, als Allgemeingut der ärztlichen Kenntnis gelten zu können. Ja selbst in chirurgischen Kreisen ist man mit diesen Infektionsformen bisher noch keineswegs allgemein vertraut geworden. Meine eignen Erfahrungen damit beginnen in den Jahren 1919 - 1920, wo die Wund-Di in manchen Teilen Deutschlands, darunter auch in Breslau, dem Ort meiner früheren Tätigkeit, in sehr grosser Zahl, geradezu endemisch beobachtet wurde. In der weiteren Folge habe ich trotz Beibehaltung bakteriologischer Kontrollen jahrelang solche Fälle nicht mehr gesehen, bis sich 1934 in Deutschland an manchen Stellen wieder ein erneuter Anstieg zeigte. [1]. In Ankara, wo ich seit Herbst 1936 tätig bin, scheint die Wund-Di früher nicht beobachtet worden zu sein. Dass sie aber auch hier nicht fehlt, zeigte sich sehr bald, und schon 1937 konnte ich über 9 Fälle dieser Art berichten [2]. Seitdem hat sich mein Material auf etwa 40 Fälle vermehrt. Dem Bakteriologen des Nümune Hastanesi, Herrn Dr. **Ali Korur**, ohne dessen unermüdliche wertvolle fachliche Mitarbeit diese Ermittlungen nicht möglich gewesen wäre, bin ich hierfür zu besonderem Dank verpflichtet. Eine bisher nicht registrierte Erkrankungsform hat sich hier somit als keineswegs selten erwiesen, wobei wohl nicht an ein Neuauftreten zu denken ist. Es handelt sich vielmehr nur um einen Fortschritt im diagnostischen Nachweis. Wenn also beispielweise **Synephias** und **Limpach** (l. c.) aus Frankreich jüngst einen Einzelfall dieser Art geradezu als Unikum mitteilten, liegt somit ebenfalls der Gedanke nahe, dass auch dort bei häufigerer Anwendung des bakteriologischen Wundabstirches diese Komplikation ihre Seltenheit verlieren dürfte. — Angesichts ihres klinisch meist sehr diskreten Verhaltens könnte nun der Gedanke nahe liegen, dass die gewöhnliche Wund-Di lediglich eine bakteriologische Kuriosität darstellt, der ein wesentliches praktisches Interesse nicht zukommt. Eine solche Auffassung würde aber gewiss irrig sein. So ist zunächst darauf hinzuweisen, dass das nach dem Weltkrieg in Deutschland geradezu endemisch beobachtete Auftreten der Wund-Di, nicht ein isoliertes Phaenomen bedeutete, sondern einhergehend mit einem enormen Anstieg der Rachen-Di. Auch 1934 war ein solcher Parallelismus zu beobachten. Im Einklang mit der auch von uns beobachteten Tatsache, dass gelegentlich beim gleichen Individuum Wund- und Rachen-Di gleichzeitig auftreten, weist diese also darauf hin, **dass in Zeiten des gesteigerten sonstigen Di-Vorkommens auch die Wunden in erhöhtem Maasse dieser Infektion ausgesetzt sind**, ebenso wie umgekehrt von der Wund-Di gewiss die Übertragung auf den Rachen erfolgen kann. Es ist daher wohl kein Zufall.

---

[1] *Melchior*, Zentralblatt f. Chirurgie 1935, Nr. 9.

[2] *Melchior*, Presse Méd. 1937, Nr. 94.

dass ich selbst im April 1938, als sich mehrere Fälle von Wund-Di in meiner Abteilung befanden, an Rachen-Di erkrankte.

Auch die Wund-Di ist also von epidemiologischem Standpunkte aus als mögliche Quelle weiterer spezifischer Infektionen anzusehen und verlangt daher entsprechende Vorsichtsmassnahmen, wie insbesondere **Isolierung der Patienten**. Schon dies allein würde die Notwendigkeit des Wundabstriches in allen zweifelhaften Fällen motivieren. Eine weitere praktische Bedeutung der Wund-Di beruht auf der Erfahrung, dass die Wunden nicht heilen, solange die Bazillen darauf vegetieren. Da nun ohne entsprechende Therapie die Bazillen zeitlich geradezu unbeschränkt dort verbleiben können, bedeutet dies einen oft sehr wesentlichen Aufschub der Wundheilung. **Die Behandlung der Wund-Di wird dadurch zu einem praktisch sehr wichtigen Problem**, dessen Lösung jedoch auf unerwartete **Schwierigkeiten** gestossen ist. Denn die in der Literatur zahlreich angegebenen Methoden, um auf medikamentös - lokalem Wege oder physikalisch, von der harmlosen Ultraviolettbestrahlung bis zur Elektrokoagulation, die Wunden bazillenfrem zu machen, haben **keine befriedigenden Resultate ergeben**. Auch die Anwendung des Di-Serums hat in dieser Hinsicht zumeist versagt, was leicht begreiflich ist, da die Aufgabe der Toxinbekämpfung hier ja von vorn herein entfällt. Es ist daher verständlich, wenn **Löhr** [1] noch neuerdings die Möglichkeiten einer kausalen Therapie der Wund-Di völlig ablehnend beurteilt. Trotzdem ist aber diese Auffassung nicht berechtigt, nachdem ich schon seit 1920 wiederholt auf das **Methylenblau** als **sehr wirksames Mittel zur Bekämpfung der Wund-Di** hinweisen konnte. Die spezifisch bakterizide Kraft dieses Farbstoffes im Reagenzglasversuch ist zwar nicht sehr erheblich, da es nach **Franz** [2] immerhin einer 1 % Lösung bedarf, um die Bazillen innerhalb von 2 Stunden abzutöten. Ein grosser Vorteil gegenüber wirksameren Stoffen, wie etwa dem Trypaflavin, besteht aber darin, dass man sich praktisch nicht auf Lösungen zu beschränken braucht, sondern die pulverförmig aufgebrachte reine Substanz selbst, also in maximaler Konzentration, ohne weiteres verwendbar ist. Wie sich nun in den schon oben genannten mit **Rosenthal** gemeinsam ausgeführten Versuchen ergab, durchsetzt das Methylenblau rasch die gesamte Schicht des Granulationsgewebes, was sich bioptisch leicht feststellen lässt, sowie auch daran, dass der Urin hierbei gewöhnlich nach etwa 24 Stunden eine Blaufärbung aufweist. Diese Tiefenpassage geht dabei ohne jede Schädigung des Granulationsgewebes vor sich, was nach den Erfahrungen der Vitalfärbung

---

[1] Zentralblatt für Chirurgie 1936. Nr. 42.

[2] Med. Klinik. 1921. Nr. 4.

ja von vorn herein nicht anders zu erwarten war. Die Besonderheit des Methylblau-effektes besteht somit in der unbegrenzten Tiefenwirkung im Verein mit der Möglichkeit der konzentrierten Anwendbarkeit. Dies gab uns daher den Anlass zu therapeutischen Versuchen nach dieser Richtung, und schon 1920 konnte ich mit **Rosenthal** über günstige Erfolge bei der Wund-Disinfection berichten. Bei täglichem Aufbringen von 0.1—0.2 g. der Farbstoffsubstanz pflegen nach 8 - 14 Tagen die Bazillen verschwunden zu sein, was durch bakteriologische Kontrolle exakt festzustellen ist. Die Wunden erscheinen dann nach Resorption des Farbstoffes sauber, und - soweit die übrigen Verhältnisse es zulassen - pflegt die Heilung dann ungestört zu erfolgen. Bestätigung dieser Erfahrungen erfolgte schon früh durch **Dieterich** [1] des ebenfalls darauf hinwies, dass nur die pulverisierte Substanz einen Effekt hervorbringt, während 1 - 10 % Lösungen unwirksam bleiben. In unseren späteren 1934 und 1937 mitgeteilten Fällen wurde dieser Sterilisierungseffekt regelmässig erzielt. Auch in der weiteren Folge trat dies ganz überwiegend ein; doch sahen wir vereinzelte **Versager**, die wegen ihres prinzipiellen Interesses hier kurz anzuführen sind:

Hasan Haydar, 30-jährig (Prot. Nr. 9320), am 13. 12. 38 wegen einer schwer infizierten offenen Vreschüttungsfraktur des linken Unterschenkels eingeliefert. Hohes Fieber, fortschreitende Phlegmone. Da konservative Massnahmen versagten, wurde die Amputation vorgeschlagen, vom Patienten jedoch abgelehnt. Rascher allgemeiner Verfall, schlechter Aussehen der Inzisionswunden. Erstmalsige Disinfection am 1. 1. 39. Methylblaubehandlung. Als Pat. am 7. 1. endlich in die Amputation eingewilligt hatte, finden sich im Praeparat noch Bazillen. Tod am 28. 1. unter den Erscheinungen allgemeiner Sepsis.

Keshan Mustafa 35-jährige Frau. (Prot. Nr. 4193). am 15. 7. wegen Pleurapneumonie (Streptokokken) das sich im Gefolge einer anderwärts vorgenommenen gynäkologischen Operation entwickelt hat operiert. Schlechter Allgemeinzustand. Am 28. 7. 38 werden auf der torpiden Wundfläche erstmalig Disinfection nachgewiesen. Behandlung mit Methylblau erfolglos. Tod an allgemeiner Enkräftung am 10. 6. 38.

Die beiden voranstehenden Beobachtungen sind nun gewiss nicht zufällig. Denn wir können ja nicht damit rechnen, dass am Lebenden die Farbstoffwirkung auf die Bazillen eine ebenso unmittelbare wie im Reagenzglas ist. Sie kommt dort vielmehr, wie **Pulewka** (2) es angenommen hat, wohl nur indirekt durch Gewebsaktivierung zustande. Unter solchen Umständen wird es somit verständlich, dass bei allgemeiner Erschöpfung des Organismus, wie es in den voranstehenden beiden Beobachtungen zutraf, die sonst zu erwartende kurative Wirkung ausbleiben kann. Im Einklang mit dieser Auf-

---

[1] Zentralblatt f. Chirurgie 1921. Nr. 2.

[2] Zitiert bei **M e l c h i o r**. Presse med. 1937. Nr. 94.

fassung steht es auch, dass zeitlich — wie oben bereits angedeutet — diese angestrebte Wirkung des Methylenblau wohl nie sofort eintritt, sondern meist erst in 1-2 Wochen. Je nach Staerke der Sekretion müssen die Verbände täglich oder alle 2 Tage erneuert werden.

Hinzuzufügen ist ferner, dass ebenso wie bei der Behandlung der Rachen-Di, es nicht genügt, das Verschwinden der Bakterien von einer **einmaligen** Kontrolle abhängen zu lassen; es empfiehlt sich vielmehr; diese Prüfung im Abstand von einigen Tagen mindestens 2 mal vorzunehmen, um nicht Täuschungen bezüglich des Heilungseffektes zu unterliegen. In einem Falle — Mustafa Süleyman, vergleiche oben — sahen wir sogar, nachdem der Wundabstrich am 14. und 17. 3. ein negatives Resultat ergeben hatte, nach längerem Intervall ein Wiederauftreten der Beläge mit edneut positivem Bazillennachweis am 15. 5. Ob es sich in diesem letzteren Falle freilich wirklich um eine Scheinheilung oder nicht vielmehr um eine **Reinfektion handelte** — Patient befand sich mit Bazillenträgern im gleichen Raume — wird sich nicht sicher entscheiden lassen.

Ingesamt ändern aber solche vereinzelte Ausnahmen nichts an der Tatsache, dass **in der ganz überwiegenden Zahl der Fälle die Methylenblaubehandlung der Wund-Di ausgezeichnete Resultate ergibt**. Da nun andererseits sonstige wirksame Methoden zur Behandlung derselben bisher nicht existieren, so sollte diese Methode in allen solchen Fällen grundsätzliche Anwendung finden, umsomehr als irgend welche schädliche Nebenerscheinungen damit nicht verbunden sind. Bei irgend welchen auf spezifische Toxinwirkung hindeutenden Krankheitssymptomen ist daneben gewiss auch ein Versuch mit wiederholten hohen Antitoxindosen (10.000 und mehr A. E.) angezeigt.

---

## Ankara Nümune Hastanesi Cilt Kliniği mesaisinden

(Direktör: Prof. Dr. A. Marchionini)

### Cilt Leishmaniose'unun Kliniği, Tipik ve Atipik Şekilleri [1]

Prof. Dr. Alfred Marchionini

Çeviren: Dr. Şadan TOR

Cilt Leishmaniozu (C. L.) veya şark çıbanı tâbir edilen hastalık bir taraftan (Vorderasien) tâbir edilen muntakalarla şimalî Amerika'da endemik mihraklar halinde (Halep çıbanı, Bağdad çıbanı, Yericho çıbanı, Biskra çıbanı) adları ile uzun zamanlardanberi malûm olmakla beraber son senelerin tetkikatı bu hastalığın Akdeniz sâhasına mücavir muntakalara da sokulmuş bulunduğunu göstermiştir. Lâkin muhakkaktır ki hastalık bu muntakalarda çok zaman evvel yerleşmiş ve tevessü etmiştir. Fakat bu hastalığın, bilhassa tezahüratının müzmin bir çok intani cilt hastalıklarının hemen hemen bütün lâvhai marazyelerini taklit edebileceği düşünülmemiştir.

Birkaç senedenberi bu cihette bir tebeddül vukua geldi: Hali hazırda bilhassa Bahri Sefid havzası memleketlerinde C. L. unun teşhis ve tedavisi sâhasına gittikçe artan bir alâka bahşedilmiştir. Nitekim bu sâhada çalışanlardan, Türkiye'de (Hulûsi Behçet, Vefik Vassaf Akan, Burhan Urus), Yunanistan'da (Higoumenakis, Photinos), İtalya'da (Monacelli, Flarer, Tommasi) ve Filistin'de (Dostrowsky, Adler ve Theodor v.s.) zikredilebilir.

Türkiye'de başlıca merkezî Anadolu ile şarkî Anadolu aksamında geniş endemi mihrakları tesbit edilmiştir. Fılvaki uzun, sıcak yazları ve kısa, soğuk kışları ile temayüz eden bu kuru berrî iklim muntakasında âmili marazî olan Leishmaia Tropica'yı nakleden (Kum Sinekleri - Sandfliegen) — ki Phlebotoma papatasi denilir — yaşamaları için müsait inkişaf imkânları bulmaktadırlar (Vefik Vassaf Akan, Marchionini).

Hastalık üzerinde bu Endemie sâhalarında icra edilen mücadele, hastalığın pek de kolayca elde edilmesi mümkün olamıyan klinik tezahüratının oldukça iyi bir şekilde tanınmasına vesile olmuştur. Bu teşhis imkânının güçlüğünü mu-

---

(1) Ankara,, Merkez Hıfzıssıbha Enstitüsünde 2. VI. 1939 tarihinde verilen konferansta mevzuu bahis edilmiştir.

cip olan, haddi zatında gayet mütehavvil bulunan tipik levhalar yanında büyük mikyasta atipik levhaların da mevcut bulunmuş olması idi. İşte bu bakımdan tipik ve atipik şekillerine dâir C. L. unun levhai maraziyesi hakkında kısa bir kaç söz söylemeyi muvafık görüyorum.

Müşahedelerim Ankara Nümune hastahanesi Cild Kliniğine aittir. Burada, vazifeme başladığım 1938 Martı başından itibaren bu zamana kadar Klinikte muayene ettiğimiz ve tedavisi ile uğraştığımız 200 Leismania vak'asına ait müşâhedelerimi arzedeceğim. Klinikte bu hastaların ekserisinin fotoğrafını almaya muvaffak olabildiğim için elimde mevcut bu zengin materyelden size Leischmaniose'un tipik ve atipik levhai maraziyelerine ait bir kaç resim göstermek istiyorum.

Hastalar ancak tam teşekkül etmiş klinik bir takım tezahürat ile müracaat ettiklerinden hastalığın hakikî başlangıcını nadiren görmek kabil olur. Şekil (1). 18 yaşında genç bir adamda hastalığın çok erken bir devresini gösteriyor. Hastanın burnunda takriben 14 gündenberi bir darı tanesi büyüklüğünde etrafı oldukça şiş, mavi kırmızı renkte kabaca bir papül mevcuttur. Papül bir az kazınarak hafifçe tazyik edildikten sonra elde edilen usare içerisinde Giemsa telvini ile Leishmania'lar gayet kolaylıkla görülebilir.

Bu papül bir kaç hafta sonra büyür, çok defa merkezi aynı zamanda çöker, daha sonra Papül ekseriya gayet sıkı merbut bir harşefle örtülüdür. Bu harşef kaldırılarak olursa alt sathında follüküllerin hemen içine derin kısımlarına kadar girmiş olan çivi tarzında bir takım karnî çıkıntılar görülür ki, ilk defa olarak H u l û s i B e h ç e t tarafından «signe de clou» tâbir edilen bu âraz şark çibanının teşhisi, tefriki bakımından mühim bir vafını teşkil eder. Şekil (2). 20 yaşında genç bir hastayı gösteriyor. Bu hastanın yüzünde bir kuruş cesametinde, üstünü örten harşefi kaldırılmış musattah bir papül görülmektedir.

Müşahedelerimize nazaran hastalığın bundan sonraki tipik seyri iki yol takip eder: 1) Papül gittikçe büyür ve merkezi karhavî bir harabiyete uğrar, kenarları ise kalkık bir tarzda bu karhayı çevirir. Bu manzarayı şekil (3) de üç yaşındaki bir kızda görüyorsunuz. 2) Mihrak bir ukde halini alır, iptida büyüklüğü bir kiraz çekirdeği kadardır, (şekil 4), lâkin sonradan hemen hemen bir erik veya elma cesametini alacak derecede büyür (şekil 5). Bu ukde dahi serttir ve bilâhare takarruh eder (şekil 6). Mihrakların şifası ekseriya — bazen kendiliğinden — takriben bir sene zarfında nedbe terketmek suretiyle vaki olur (bu sebepten «Yıl çobanı» demişlerdir). Âşikâr görülen bu nedbede pigmentasyon da mevcuttur.

Şimdiye kadar gördüğümüz Leishmania vakalarında tezahürat hastaların yüzünde idi. Mezopotamya'da İngiliz müfrezelerinde (A c t o n) gösterdiği gibi, Phlebotom'ların ısırma yerleri daha ziyade yüzde olduğundan hakikaten Leishmania vak'alarına ekseriyetle yüzde tesadüf edilmektedir. Maamafih hastaların bir kısmında da — bilhassa çocuklarda — mihraklara ellerde rast gelmekteyiz. (Şekil 7) de el parmaklarında yeknazarda tâli olarak enfekte olmuş ragad şeklinde, tefellüs eden bir ekzema manzarasını gösteren iki mihrakı görüyoruz. Bunlarda dahi tefellüsât çıkarıldıktan sonra Leishmania tesbit edilmiştir. Parmaklarda bidayette musattah olan bu mihraklar keza ukde tarzında büyüyerek bilâhare harabiyete uğramak suretile bütün elin ehemmiyetli derecede şişkinliğini mucip olacak derecede tezahürat gösterebilirler.

Son Resimler gösteriyor ki, mevcut münferit mihraklar mut'aka bir kaideye tâbi değildirler. Bazı vak'alarda, bir çok mihraklara yalnız yüzde rast gelindiği gibi, aynı zamanda yüzde ve ellerde de rastlanabilir. (Şekil 8) de görülen vak'anın yüzünde ve elinde mihraklar mevcut olduğu gibi ensesinde de bir mihrak vardı. Bütün bu mihraklarda Leishmania görülebileceği için bunların tekevvünü ya âmili marazîyi hâmil Phlebotom'ların muhtelif yerleri ısırarak sûretiyle oralarını intana duçar etmelerinden, yahut da intanın kaşımakla veya herhangi mihaniki bir sebeple bir mihraktan diğer yerlere emplantelolmaları sûretiledir.

Lâkin hastalığın normal seyrini tavsif eden bütün bu izahat ile tipik levhai maraziyenin zengin eşkâli tamamile izah edilmiş olmaz. Hastalığın kaide-ten göstermesi icap ettiği levhalara ait daha bir sürü klinik şekiller de vardır. Hattâ atipik cilt Leishmaniozu'nun morfolojisi daha mütenevvi manzara gösterir. Mevcut Literatür tetkik edilecek olursa (H u l û s i B e h ç e t , H i g o u m e n a k i s , M o n a c e l l i v. s.) bu atipik eşkâlin çokluğu anlaşılır.

Ben bizzat R i e c k e için yazılmış olan jübile'de muhtelif müzmin, intanî cilt hastalıkları (Frengi, Tüberküloz, Vegetan Pyodermi v. s.) levhası altında zuhur edebilen bu gibi fevkalâde şekiller hakkında bahsetmiştim. Şimdi de tetkik sahamızda müşahedelerimizin çoğalmasından sonra bunların izahını daha ziyade tafsil edecek bir vaziyetteyim. O zaman bir kaç vakanın intişarında Lupus Erythematodes şekline tesadüf olunduğunu işaret etmiştim. 37 yaşında bir erkeğin yüzünde gördüğümüz C. L. da kelebek şeklinde bir Lupus Erythematodes levhası gösteriyordu. Mihraklar hastanın burnunu ve yanaklarını işgal etmişti.

Lâkin bilhassa Streptokok ve Stafilokoklar vasıtasile C. L. larında görülen talî infeksiyonlar bir takım tipik şekillerin husûlünü mucip olur ki bun-

lar hakkında Literatürde gayet az malûmat bulunur. Bu gibi vak'alar Erysipel şeklinde had fakat selim olmak üzere (Lupus'da olduğu gibi) yahud da Erysipeloid veya müzmin bir Erysipel levhası altında sübegü veya müzmin olarak seyrederler. (Şekil 10) da 32 yaşında bir kadında bu kabîl Erysipel'e benzer levha görülmektedir. Kadında iptidaî mihrak üst dudak ile burun delikleri arasında olup buradan başlamak üzere burun ve yanakları (burun sırtı da dahil) mavi kırmızı bir renk ve şişkinlik istilâ etmekte idi. Bu şekil ekseriya tedaviye âsî bir hal göstermektedir.

Bazı vak'alarda da (şekil 11) de gördüğümüz 22 yaşında bir kadında olduğu gibi, levhai marazîye âdeta Lupus Pernio manzarasını taklid eder. Yapılan muhtelif tedaviye rağmen kadının yüzünde birçok haftalar şişkin ve mavi kırmızı renk kalmıştır. Burun üzerinde yalnız bir yerde bir Erozyon mevcut olup buradan alınan ifrazda da Leishmania bulunabilmişti. Maamafih umumiyetle bu gibi atipik şekillerde bilhassa hastalık aylarca devam etmekte ise âmili marazîyi bulmak çok güç, hattâ gayri mümkündür.

Bazı vak'alarda da mihraklardan Leishmania Tropica kültürü yapılmak suretile teşhis kabil olur. Bu gibi atipik vak'alar için klinikte yegâne teşhis vasıtası, mihrak üzerinde henüz harşefler mevcut olduğu müddetçe (çivi ârazı) dir. Müzmin tâli enfeksiyon nihayet hususî klinik bir takım tezahüratı husule getirir. Bu gibi vakalarda biz münferit veya müteaddit fungoid bir takım ukde teşekkülâtı ile, müzmin vejetan Pyodermi'yi hatırlatan bir takım hastalık levhaları müşâhede ettik. (Şekil 12) hemen hemen Rhinophyma manzarasını gösteren bir şekildir: Bu hastanın burun ve yanakları üzerinde yan yana müteaddit birçok büyük ukdeler mevcuttu, ve bütün bu ukdeler 49 yaşında olan bu kadının gözlerini açamıyacak derecede mücavir cilt kısımlarının şişkinliğini ve kırmızı mavi renk almasını mucip olmakdan başka aynı zamanda kadının yüzünde de esmer kabuklar ve tefellüsatla birlikte bâriz bir değişiklik de husule getirmişti. Bu gibi vak'alarda tagayyürü marazî üzerindeki kabuklar kaldırılacak ve — bakteri florasının muayenesi için — serbest kalan satırlar üzerinde M a r c h i o n i n i ve R. S c h m i d t usûliyle yapılan vantuz tecrübesile mevcut bakteriler kemmî ve keyfî tayin edilecek olursa, jeloz plâkları üzerinde ekseriyetle hemolitik Streptokok veya Stanphyloc. aureus tipinde fevkalâde miktarda kolonilerin ürediği müşâhede olunur. Bunların pathogenite muayenesinde ise pek âlâ pathogen oldukları anlaşılır.

Atipik C. L. larının — hiç olmazsa bazı şekillerinde — tâli enfeksiyonların mevcut olduğu hakkındaki bu mütaleaları, bunların tedavileri bakımından fayda temin eder. Biz bu vak'alarda âmili marazîlere müteveccih bir tedavi yanında antibakteriyel lokal bir tedaviyi de birlikde tatbik etmeyi kaide



ittihaz etmişizdir. Müşahedelerimize göre bu şekil kombine bir tedavi, hastalığın şifasının tesrii hususunda hakikî bir tesir icra etmektedir. Bu maksadın husulü için de, bidayette Acide Salicylique'li merhemlerin istimâlile harşefler ve kabuk tevezzuatını yumuşattıktan ve bunları mekanik olarak kaldırdıktan sonra Rivanol, Trypaflavine pansumanları (0,1 % mahlûl halinde), cıva merhemleri, dahilen ise Prontosil kullanırız. Bu suretle sırf lokal olarak tatbik edilen antibakteriyel bir tedavinin temin ettiği muvaffakiyet şaşılacak derecede büyüktür: Bir kaç hafta içinde hastanın vaziyeti, girdiği güne nisbetle büyük bir selâh gösterir. Bununla birlikte, yukarıda da söylendiği gibi (Neostibosan ve Fouadine veya 1 % Tartre stibiée mahlûlü halinde) bir tedavinin tatbiki kıymetlidir.

B u r h a n U r u s 'un da teyit ettiği gibi, F l a r e r ' e nazaran yeni Atebrine usulü tedavis ile biz henüz müsbet neticeler alamadık. Çünkü, bu usul hakkında kat'î bir fikir verebilmek için tedavi ettiğimiz hastaların yekûnu azdır.

Nihayet, bilhassa müzmin enfiltrasyonun izalesi için bilhassa nisbeten sert ve bakırla filtre edilmiş Röntgen şuaının tatbiki de muvafık olup, hakikaten bu tedavi hastalığın salâhı üzerinde iyi bir tesir yapar. Bazı vakalarda da H u l û s i B e h ç e t ve H i g o u m e n a k i s'in tatbik ettikleri gibi, hastalık mihraklarını elektrokoagulasyon usûlile tedavi etmek de faydalıdır.

Nihayet, düşünmeli ki, müzmin Malarya veya uzviyeti zayıf düşüren her hangi dahilî bir hastalık da umumî organizma mukavemeti üzerinde ve bununla birlikte C. L. nin şifası yolunda aksî tesir icra edebilir. V. V a s s a f A k a n birçok Literatürlere istinaden nazarı dikkati bu noktaya çekmiştir. Klinikimizde bütün müzmin ve tedaviye mukavim C. L. vak'alarında Malarya düşünmeyi ve bu yoldan yürümeyi kaide ittihaz etmişizdir. Çünkü, hakikaten Malaryanın şifası vücut mukavemetindeki zaafî izale etmek sûretile C. L. na tevcih edilmiş olan hususî tedaviye tesir imkânını bahşetmiş olmaktadır.

Son olarak, atipik Leishmaniose'lara ait daha iki şekil göstermek mümkündür. Bir müddet evvel burun üzerinde mevcut Lupus Vulgaris vetiresine munzam olarak talî bir cilt Leishmaniose'unun husûle geldiğini bildirmiştiğimiz. Son zamanlarda da bir C. L. nedbesi üzerinde Lupus vulgaris mihrakı inkişaf ettiğini müşahede ettik. Bu son müşahedeye benzer vak'aları C. L. larının 3,8 % inde tesadûf ettiğini H u l û s i B e h ç e t bildirmiştir.

Bu izahattan anlaşılıyor ki, tipik şekiller her ne kadar hakikaten fazla miktarda iseler de atipik C. L. larının tipik şekiller derecesinden geri kalmadığı âşikârdır. Bu atipik şekillerin manzaraları o kadar mütenevvidir ki, şüp-

hesiz bunların tetkik ve müşahedeleri her gün gördüğümüz şekillere nazaran daha uzun bir zamana ihtiyaç gösterecektir. Keza, müşahede ettiğimiz tipik ve atipik C. L. şekillerinin tetkikinde öğrendiğimiz gibi, bu vak'alarda da histolojik, bakteriyolojik ve biyolojik hâdiseler üzerinde daha ziyade derinleşmek de çok değerli bir çalışma olur. Bu tetkiklerin neticeleri her halde ileride daha mufassal mevzulara esas teşkil etmelidir.

---

Zur Klinik der Hautleishmaniose: Typische und atypische  
Erscheinungsformen [\*]

von

Prof. Dr. Alfred Marchionini.

Während die Verbreitung der **Hautleishmaniose** (H. L.) oder **Orientbeule** in **Vorderasien** und **Nordafrika** in endemischen Herden, die ihr z. T. auch den Namen gegeben haben (**Aleppo-, Bagdad-, Yericcho-, Biskrabeule** u. a.), schon lange bekannt war, hat erst die Forschung der letzten Jahre gezeigt, wie weit diese Krankheit auch in die **europäischen Mittelmeerländer** vorgedrungen ist. Sicherlich war sie auch in diesen schon länger verbreitet; man hat sie aber offenbar nicht als solche erkannt, zumal ihre Erscheinungsformen nahezu alle Bilder chronischer Infektionskrankheiten der Haut nachzuahmen vermögen.

Seit einigen Jahren ist hierin ein Wandel eingetreten: jetzt wird besonders in den Mittelmeerländern dem Studium der Erkennung und Behandlung der H. L. ein ständig zunehmendes Interesse entgegengebracht, wofür vor allem die Arbeiten aus der **Türkei** (**Hulüsi Behçet, V. Vassaf Akan, Burhan Urus**), aus **Griechenland** (**Higoumenakis, Photinos**), aus **Italien** (**Monacelli, Flarer, Tommasi u. a.**) und aus **Palästina**, (**Dostrowsky, Adler und Theodor u. a.**) sprechen. In der **Türkei** hat man hauptsächlich in den **zentralen und östlichen Gebieten Anatoliens**, die sich durch ein trockenes Kontinentalklima (langausgedehnte heisse Sommer und kurze kalte Winter) auszeichnen und damit den die Erreger (**Leishmania tropica**) übertragenden **Sandfliegen** (**Phlebotoma papatasi**) günstige Entwicklungsmöglichkeiten bieten, grössere Endemieherde festgestellt (**V. Vassaf Akan, Marchionini**) Ihre wirksame Bekämpfung in diesen Endemiebezirken setzt zunächst eine genaue Kenntnis der klinischen Erscheinungsformen voraus, die deshalb nicht

---

[\*] Vortrag, gehalten im Zentral-Hygiene-Institut in Ankara, am 2. VI. 1939.

einfach zu erlangen ist, weil es neben den an sich schon wechselvollen typischen Bildern noch eine grosse Reihe von Atypien gibt. Aus diesem Grunde erscheint es mir zweckmässig, in aller Kürze über das klinische Erscheinungsbild der H. L. in einigen ihrer typischen und atypischen Formen zu berichten.

Meine Beobachtungen stammen aus der **Hautklinik des Staatlichen Musterkrankenhauses in Ankara**, in dem wir seit Beginn meiner Tätigkeit (Anfang März 1938) etwa 200 Fälle untersucht und behandelt haben. Da ich Gelegenheit hatte, den grössten Teil dieser Kranken zu photographieren, steht mir ein umfangreiches Bildmaterial zur Verfügung, aus dem ich Ihnen eine Anzahl von typischen und atypischen Krankheitsbildern demonstrieren möchte.

Den eigentlichen **Beginn der Erkrankung** beobachtet man relativ selten, da die Kranken meist erst mit stärker ausgebildeten klinischen Erscheinungen die Klinik aufsuchen. In Abb. 1 sehen wir ein sehr **frühes Stadium** bei einem 18 jährigen jungen Mann; auf dem Nasenrücken besteht seit ca. 14 Tagen eine hirsekorn-grosse, blaurot verfärbte derbe **Papel**, deren Umgebung mässig geschwollen ist. Beim Ankratzen der Papel gelingt es nach einigem Druck leicht, in ihrem Saft mittels **G i e m s a -** färbung die **Leishmanien** nachzuweisen.

In einigen Wochen vergrössert sich die Papel; häufig **sinkt** gleichzeitig **ihr Zentrum ein**. Bei weiterem Wachstum bedeckt sich die Papel meist mit einer festhaftenden **Schuppe**. Wenn man diese abreisst, erkennt man an ihrer Unterfläche nagelförmige Hornzapfen, die tief in die Follikelmündungen eindringen ein wichtiges differentialdiagnostisches Merkmal, auf das zuerst H. B e h ç e t aufmerksam gemacht hat («*signe de clou*»). Abb. 2 zeigt einen 20 jährigen jungen Mann mit einer etwa pfenniggrossen flachen Papel, bei der die bedeckende Schuppe mechanisch entfernt wurde.

Bei weiterem typischem Verlauf gibt es nach unseren Beobachtungen im Allgemeinen **2 Wege der Entwicklung**: 1) die **Papel** vergrössert sich noch mehr und zerfällt dann im Zentrum **ulcerös**, während die Ränder wallartig erhaben sind, wie es die Abb. 3 eines 3 jährigen Kindes darstellt. Der 2. Weg ist die Ausbildung eines **Knotens**, der zunächst nur **Kirschgrösse** annimmt (Abb. 4), sich aber später im Laufe der nächsten Monate zur Grösse einer **Pflaume** oder eines **Apfels** ausdehnen kann. (S. Abb. 5). Auch diese Knoten fühlen sich hart an und gehen später in **geschwürigen Zerfall** über, (S. Abb. 6). Die Abheilung erfolgt meist — auch spontan — etwa nach Ablauf eines Jahres (daher der Name «*Jahresbeule*») mit Narbenbildung, die oft recht

deutlich sichtbar ist, zumal sie teilweise mit einer gewissen **Pigmentierung** einhergeht.

Bisher haben wir nur Fälle betrachtet, die die klinischen Erscheinungen der Hautleishmaniose im **Gesicht** aufweisen. In der Tat ist das Gesicht die häufigste Lokalisationsstätte, weil es, wie Untersuchungen an englischen Truppen in Mesopotamien erwiesen haben (**Acton**), die Lieb'ingsbissstelle der Phlebotomen ist. Aber bei einer Anzahl von Kranken — besonders bei Kindern — finden wir ausschliesslich Herde an den **Händen**. In Abb. 7 sehen wir 2 Herde an den Fingern der Hand, die zunächst den Eindruck sekundär-infizierter, rhagadiformer, schuppender **Ekzeme** machen. Auch in ihnen wurden nach Abheben der Schuppen Leishmanien festgestellt. Die zunächst flachen Herde an den Fingern können sich ebenfalls zu **Knoten** vergrössern, die ulcerös zerfallen, meist mit erheblicher Schwellung der gesamten Hand einhergehend.

Schon die letzten Bilder demonstrieren, dass die Einzelherde durchaus nicht die absolute Regel darstellen. In manchen Fällen beobachten wir eine ganze Anzahl von Herden, entweder nur im Gesicht oder gleichzeitig im Gesicht und an den Händen, wie bei dem Kranken auf Abb. 8, der ausserdem noch einen Herd im Nacken aufweist. Da man in solchen Fällen in allen Herden Leishmanien nachweisen kann, wird man annehmen müssen, dass entweder an mehreren Stellen der Biss der die Erreger übertragenden Phlebotomen erfolgt ist, oder dass sich ihre Weiterverschleppung durch den kratzenden Fingernagel oder durch sonstiges Verschmieren vollzogen hat.

Mit dieser Schilderung des normalen Ablaufs ist der Formenreichtum typischer Erscheinungsbilder durchaus nicht vollständig beschrieben. Es gibt noch eine Reihe von klinischen Ausdrucksformen, die zum Regelbilde gehören. Noch vielfältiger ist die **Morphologie** der **atypischen H. L.** Ein Einblick in das vorliegende Schrifttum zeigt, welche **Fülle** von **atypischen Erscheinungsformen** bereits beschrieben worden ist (**H. B e h c e t**, **H i g o u m e n a k i s**, **M o n a c e l l i** u. a.). Ich selbst habe kürzlich in der **Festschrift für R i e c k e** auf einige solche **Sonderformen** hingewiesen, die unter dem Bilde der verschiedensten chronischen Infektionskrankheiten der Haut (**Lues**, **Tuberkulose vegetierende Pyodermie** u. a.) auftreten können. Ich bin jetzt in der Lage, nach weiterer Vermehrung unseres Beobachtungsgutes diese Darstellung zu erweitern. Damals hatte ich bereits auf die **erythematodesartige Form** der **Ausbreitung** einiger Fälle aufmerksam gemacht. Ein inzwischen von uns beobachteter Kranker (37 jähriger Mann) zeigt erneut die **Schmetterlingsfigur** der **Entwicklung** der **H. L.** im **Gesicht** (s. Abb.

9); bei ihm sind in dieser Form der Ausbreitung Nasenrücken und beide Wangen befallen.

Besonders aber die **Sekundärinfektion** der H. L. mit **Strepto-** und **Staphylococccen** führt zur Ausbildung einer Anzahl atypischer Erscheinungsformen, auf die im Schrifttum bisher noch wenig hingewiesen worden ist. Sie kann **akut** in Form eines **Erysipels** erfolgen, das meist einen gutartigen Charakter zeigt (wie beim **Lupus**) oder aber **subakut** bzw. **chronisch** unter dem Bilde eines **Erysieloids** oder eines **chronischen Erysipels**. In Abb. 10 ist eine solche **erysielähnliche Form** bei einer 32 jährigen Frau dargestellt, bei der ausgehend von primären Knoten zwischen Oberlippe und Naseneingang — sich eine blaurote Verfärbung und Schwellung der weiteren Mund- und Nasenumgebung (einschliesslich des Nasenrückens) entwickelt hatte. Diese Form zeichnet sich meist durch eine ungewöhnliche **Therapieresistenz** aus.

In anderen Fällen wird das Bild eines **Lupus pern'o** nachgeahmt, wie wir es in Abb. 11 bei einer 22 jährigen Frau sehen. Die Nase blieb bei ihr viele Wochen hindurch — trotz Anwendung verschiedenartigster Behandlungsmethoden — blaurot verfärbt und geschwollen. Sie zeigte nur an einer Stelle eine Erosion, in deren Sekret Leishmanien nachgewiesen werden konnten. Im allgemeinen ist jedoch der **Erregernachweis** bei diesen atypischen Formen, besonders wenn sie monatelang bestehen, sehr **schwierig**, wenn nicht häufig unmöglich. In manchen Fällen führt das **Kulturverfahren** der Leishmania tropica zur Sicherung der Diagnose. Als klinisch wichtiges Unterscheidungsmerkmal ist gerade auch für diese atypischen Formen, soweit sie Schuppen tragen, das **Nagelphänomen** zu nennen.

Die **chronische Sekundärinfektion** kann schliesslich zur Ausbildung der eigenartigsten klinischen Erscheinungsformen führen. Wir sahen **singuläre** oder **multiple fungoide Knotenbildungen**, ferner Krankheitsbilder, die an **chronisch - vegetierende Pyodermien** erinnern. Abb. 12 stellt eine solche Form dar, die fast **rhinophymähnlich** wirkte: mehrere grosse Knoten waren auf beiden Wangen und auf der Nase aneinandergereiht und hatten nicht nur zu einer gewaltigen Schwellung und rotblauen Verfärbung der umgebenden Haut geführt, so dass die 49 jährige Patientin kaum die Augen öffnen konnte, sondern auch durch die schwarzbraune Krusten- und Schuppenbildung zu einer erheblichen Entstellung der Kranken. Wenn man in diesen Fällen die Krusten abnimmt und — zur Prüfung der Bakterienflora — auf der freigelegten Fläche die **Glockenmethode** von **Marchionini** und **R. Schmidt** zur **Bestimmung** des **quantitativen** und **qualitativen Bakteriengehaltes** anwendet, dann sieht man auf den Agarplatten eine ungeheure Menge

von Kolonien, die sich häufig als **hämolytische Streptococcen** oder als **Staphylococcen vom Aureus-Typ** erweisen. Die Pathogenitätsprüfung lässt nicht selten den **pathogenen Charakter** der gezüchteten Erreger der Sekundärinfektion erkennen.

Die Erfahrung, dass sich als Ursache der atypischen H. L. — mindestens für manche Formen — die Sekundärinfektion erweist, war auch für die Therapie sehr nützlich. Wir haben uns zur Regel gemacht, in diesen Fällen grundsätzlich die allgemeine, gegen die Erreger gerichtete spezifische Therapie mit einer **antibakteriellen Lokalbehandlung** zu kombinieren. Durch diese Verbindung wird nach unseren Beobachtungen der Heilungsverlauf wesentlich beschleunigt. Zu diesem Zwecke verwenden wir, nachdem die Schuppen- und Krustenauflagerungen — durch Salicylsalbenvorbehandlung erweicht — mechanisch entfernt wurden, **Rivanol-** und **Trypaflavinumschläge** (in der Verdünnung 1: 1000), ferner **Quecksilbersalben**, innerlich **Prontosil**. Der Erfolg einer zunächst rein örtlichen antibakteriellen Behandlung ist oft erstaunlich. Innerhalb weniger Wochen sieht man eine deutliche klinische Besserung gegenüber dem Aufnahmebefund. Daneben ist wie schon erwähnt — die gegen die Erreger gerichtete spezifische Therapie auszuführen, bei der sich uns das Antimon (als Neo-Stibosan und Fuadin) oder auch in Form einer 1 % igen Lösung von Tartarus stibiatus bewährt hat. Mit dem neuen Atebrinverfahren nach **Flarer** (von **Burhan Urus** bestäetigt) haben wir bisher noch keine Erfolge erzielen können, jedoch ist die Zahl der behandelten Kranken bisher noch zu gering, um ein endgültiges Urteil über diese Methode zu gestatten. Schliesslich ist auf die heilungsfördernde Wirkung der **Röntgenstrahlen** hinzuweisen, die sich besonders in der Form einer relativ harten, kupfergefilterten Strahlung zur Beseitigung des chronischen Infiltrats als sehr geeignet erweisen. In manchen Fällen bewährt sich ferner die **Elektrokoagulation** der Krankheitsherde, die **H. B e h ç e t** und **H i g o u - m e n a k i s** in die Behandlung der H. L. eingeführt haben.

Schliesslich ist noch zu bedenken, dass die **chronische Malaria** oder andere schwere konsumierende innere Krankheiten zu einer Verminderung der Resistenz des Gesamtorganismus und damit auch zu einer Verlangsamung im Heilungsablauf der H. L. führen können. **V a s s a f A k a n** hat auf Grund der vorliegenden Literatur auf solche Zusammenhänge bereits aufmerksam gemacht. In unserer Klinik gilt es als Regel, in allen chronischen und therapieresistenten Fällen von H. L. nach einer Malaria zu fahnden, weil erst deren Heilung zu einer Beseitigung der Abwehrschwäche des Organismus führt und damit der spezifischen, gegen die H. L. gerichteten Behandlung ihre uneingeschränkte Wirkungsmöglichkeit verleiht.

Zum Schluss sei noch auf 2 Sonderformen hingewiesen. Vor kurzem konnte ich einen Fall mitteilen, bei dem auf dem Boden eines **Lupus vulgaris** der Nase sich eine H. L. als Sekundärinfektion entwickelt hatte. Neuerdings beobachteten wir einen Fall, bei dem sich einwandfrei feststellen liess, dass sich in den **Narben** einer H. L. ein **Lupus vulgaris** ausgebildet hatte. Diese letztere Beobachtung bestätigt eine ähnlich lautende Mitteilung von H. B e h - ç e t, oder bei 3,8 % seiner Leishmaniose - Kranken **Lupus vulgaris** hinzukommen sah.

Wenn ich schon am Ende der Beschreibung der typischen Formen bemerkt hatte, dass ihre Zahl in Wirklichkeit grösser sei, so gilt diese Erkenntnis in weitaus stärkerem Masse für diese Vorführung von atypischen Bildern der H. L.. Ihr Formenreichtum ist so mannigfaltig, dass es eines weitaus grösseren Raum bedürfte als desjenigen, der mir hier zur Verfügung steht, um eine einigermaßen vollständige Schilderung zu geben. Ebenso ist es natürlich sehr reizvoll, sich in die histologischen, bakteriologischen und biologischen Vorgänge zu vertiefen, die wir bereits nach mehreren Richtungen an unserem Beobachtungsgut von typischen und atypischen Formen der H. L. studiert haben. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen müssen einer späteren ausführlicheren Darstellung vorbehalten bleiben.

---





Şekil: 2 - Greyet siki yapışmış olan hırşetin  
çakırtınasından sonra gürülen büyükçe Papül  
Abb. 2 - Grössere Papel nach Entfernung der  
festhaftenden Schuppenauflagerung



Şekil: 1 - Cilt Leziyonu, nun Papille başlaması  
Abb. 1 - Papulöser Beginn der Hautleishmaniose

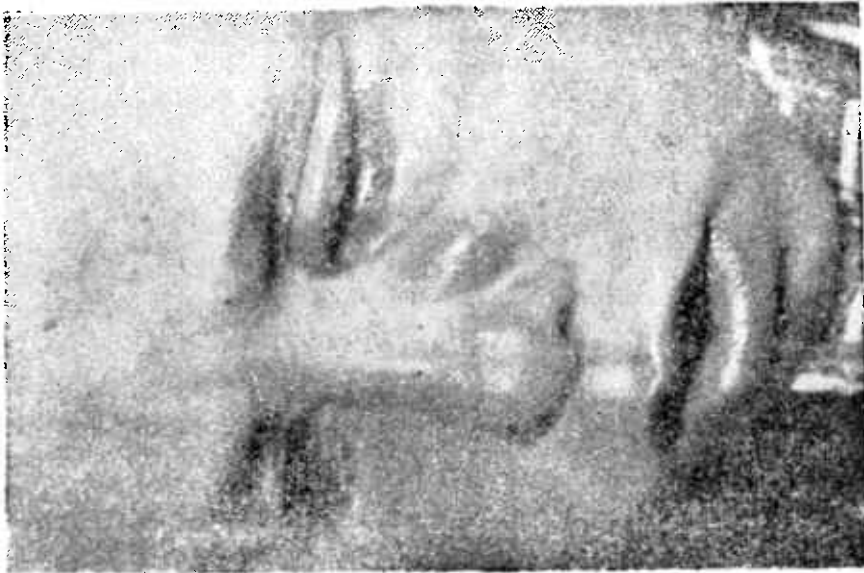


Şekil: 3 - Papülün karbaya tahavül etmiş şekli

Abb. 3 - Papel mit ulcerösem Zerfall



Şekil: 5 - Büyük ukde teşekkülleri  
Abb. 5 - Grusse Knotenbildung



Şekil: 4 - Ukdenin henüz başlangıcı  
Abb. 4 - Beginnende Knotenbildung



Şekil: 6 - *Ulcera karhu harabiyeti*  
(Üzerinde kabuklar tavazın etmiş)

Abb. 6 Grosse Knotenbildung mit ulcerösen  
Zerfall und Schuppenauflagerung



Şekil: 7 - *Pumakkarida ebzenayn benzer vithaklar*

Abb. 7 Ekzematige Veränderungen an den  
Fingern



Şekil: 8 - Yüzde ve elde müteaddit mühraklar

Abb. 8 - Multiple Herde im Gesicht und  
an der Hand



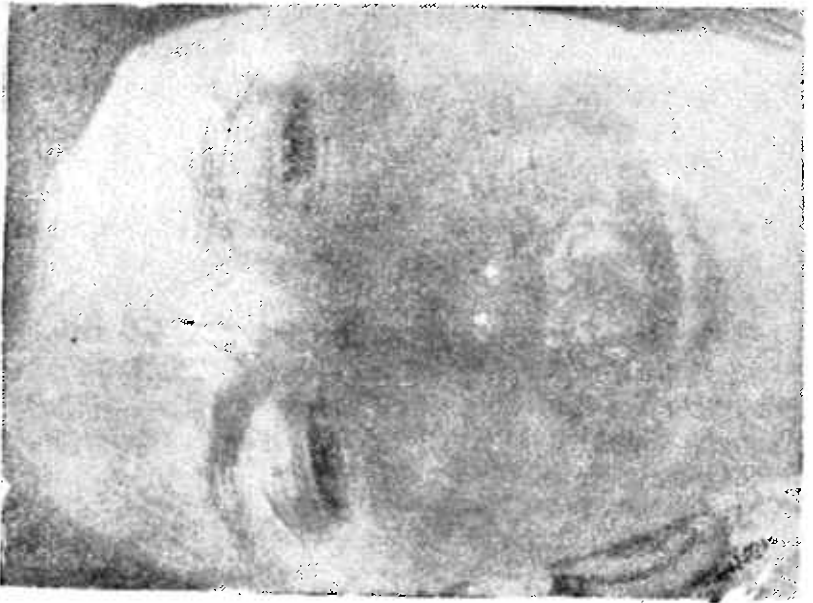
Şekil: 9 - Erythematodes tarzında levesü

Abb. 9 - Erythematodesartige Ausbreitung



Şekil: 11 - Lupus pernio'ya benzeyen şekil

Abb. 11 - Lupus pernio - ähnliche Form



Şekil: 10 - Erysipela benzer şekil.

Abb. 10 - Erysipelartige Form



Şekil: 12 - Müzgin, vejetan Pyodermit leishmanio-  
altında görünen Cilt Leishmanios'u  
(Rhinophyton şiddetle)

Abk. 12 Hautleishmaniose in Form einer chronisch vegetierenden Pyodermie  
(Rhinophymähnliches Bild)

## Türkiye'de (Lejšmanyoz)

Doçent Dr. Vefik Vassaf Akan

Lejšmanyaların, klinik evsafı birbirinden ayrı üç türlü hastalık yaptığı malûmdur. Kalazar, şark çıbanı, cenubî Amerika lejşmanyözü.

Evvelce ayrı bir cins olarak tarif edilen Adalar Denizi haşevî lejşmanyözü, bugün Kalazar namı altında edebiyatı tıbbiyede zikredilmektedir.

Bu üç hastalığın Avrupa, Asya, Afrika ve Amerika'da muayyen bir arz dairesi içinde pek ziyade münteşir olduğu görülür. Şayanı dikkattir ki Kalazarın olduğu yerde şark çıbanı, şark çıbanının olduğu yerde kalazar görülmemektedir. Nadiren tesadüf edildiğine dair müşahedeler de vardır.

Size memleketimiz içinde misaller göstereyim: Meselâ, Adana'da son seneler zarfında klinik, bakteriyolojik olarak kalazar vakaları tesbit edildiği halde mahallî şark çıbanları görülüyor. Buna yakın Mardin, Antep, Urfa, Diyarbakır mntakalarında hastalık pek ziyade münteşirdir. Bu mntakalarda çıban çıkarmamış hemen kimse yok gibidir.

Malûm olduğu üzere şark çıbanı gerek edebiyatı tıbbiyede, gerek halk lisanında Diyarbakır çıbanı, Urfa çıbanı, Antep çıbanı gibi, memleketlere göre isim verildiği gibi bir sene devam ettiğinden yıl çıbanı, şark çıbanı da denilmektedir.

Şark çıbanı Lejšmanya tarafından keşfedilen ve kendi ismile anılan bir parazit tarafından husule gelen, bir sene, daha fazla devm eden ve ekseriya kuvvetli bir muafiyet tevlit eden cildî bir âfettir. Plâzmodi, amip, spirochaeta gibi bir parazit olan lejşmanyanın cildde yaptığı bir yara ile ikinci bir intana karşı muafiyet veya mukavemet husulü her halde enteresan bir tetkik sâhasıdır. Hastalığın andemik olduğu mntakalarda çıbanların oraya yeni gelenlerde veyahut çocuklarda zuhuru muafiyete güzel bir delildir.

Malarya, ve frengide tabii şifa görülebilir. Bunda şifanın hümorâl veya histojen olduğu kat'î malûm olmamakla beraber kan seromunda bazı değişiklikler olduğu lâbortuvar tecrübeleri ile meydana çıkarılmaktadır.



**Epidemiyoloji:** Hastalığın münteşir olduğu memleketlerin iklim şartlarını bir araya toplayarak bir netice elde etmek haylice güç bir meseledir. Maamafih, bütün bu memleketlerin müsteerk vasıfları vardır. Hastalık daha ziyade 20-45 nisfinnehar dairesi arasındaki memleketlerde münteşirdir. Buralarda senenin bazı zamanları pek sıcak olduğu gibi geceleri hararetin sifıra kadar düştüğü vakidir.

Hastalık daha ziyade kumlu ve kayalı mıntakalarda senenin muayyen aylarında fazla husûle gelirse de bu memleketlere göre değişir. Meselâ Filistin'de Eylül ile Nisan, şimalî Afrika'da Temmuz, Ağustos, Eylül; Türkistan'da Kânunusanide (Yakimof) daha fazla görüldüğünü bildirmektedir. Bizde ekseri vakaların başlangıcı sonbahardadır. Bir kısmı da ilkbaharda görülür. Genç, ihtiyar, kadın, erkek, bütün milletler hastalığa aynı derecede hassastır.

Eylül, Tesrinievel aylarında akne, impetigo fronkl gibi cildî tezahürat da fazla görülür. Belki bütün bunlarda sokucu sinek ve saire haşerelerin tesiri vardır. Mühim olan bir şey varsa münten mıntakalarda çiçek aşısı sirayet aylarından diğer bir zamanda yapılmıştır.

Yukarıda bahsettiğim gibi ihtiyarlar küçük iken hastalığı geçirdiklerinden böyle andemik mıntakalarda hastalık daha ziyade çocuk ve o mıntakaya yeni gelenlerde görülür. Bazı mıntakalara hastalık hariçten girebilir. Eğer iklimi müsait bulursa yeni yeni ocaklar meydana gelir. Bulmazsa sporadik vakalar görülür; zamanla kaybolur. Sivas ve Ankara'nın bazı köylerinde şark çıbanı mevcuttur. Aşağıda Ankara'ya yakın Gerede ve Karaoğlan köylerinde alınmış bazı fotoğrafları takdim ediyoruz. (Şekil 1 - 2 - 3).

1836 tarihinde Girid'den Suriye'ye gönderilen Osmanlı askerleriyle Giride giren şark çıbanı iklimi müsait bularak ve seneden seneye artarak bu gün tamamilen andemik bir şekil almıştır.

**Klinik:** Şubemizi alâkadar eden bazı kısımları olduğundan dolayı bunun hakkında bir kaç kelime söylememe müsaadenizi rica edeceğim: Her hangi bir sûrette intan vukua geldikten 14 gün, azamî 18 ay sonra parazitin girdiği yerde kırmızı, kaşınan bir kabarcık olur. Hastalar çıban çıkacak yerde bir diken batmış hissini duyduklarını söyleyorlar. Bazı müellifler bir kaç gün devam eden bir ateşten bahsediyorlar. İlk veya son baharda bu kabarcık tamamıyla büyüyerek açılır, sulanır, bir kabuk teşekkül eder. Bu kabuk kolaylıkla kalkar. Kabuğun alt kısmı ziyaya doğru muayene edildiği zaman çivi ârâzi görülür. (Prof. Hulûsi Behçet). Yaraya tâli mikroplar da karışarak hakikî bir çıban teşekkül eder. Lenfanjit, yılançık ihtilâtları da görülür. Talî intan âmil-

leri için mikroskobik, kültürel ve hayvan tecrübeleri hakkındaki ufak tetkikatımı kısaca arzedeceğim. Zira bu tali intan hastalığın uzun sürmesine de âmil olmaktadır.

Bir çokları gibi ben de Pertek'te tali intana uğramış yaralarda parazitleri göremedim. Yarada parazit muayyen zamanlarda bulunur. Yaptığım kültürlerde stafilokok, streptokok, difteriye benzeyen basilleri tercit ettim. Stafilokok, streptokok malûm olduğu üzere her yarada bulunabilen mikroplardır. Cilt difterisininin tedaviye teannüt ettiği malûmdur. Tetkikatımı bu noktadan ilerlettim. Difteriye benzeyen saf kültürünü elde ettiğim bu mikrop ilk zamanlarda kobayları 3-4 günde difteri ârâzı ile öldürdüğü halde pasajdan sonra virüsiyetini kaybederek kobayı öldürmemeye başladı. Gerek mikroplarla ve gerek mikrobun buyyondaki toksininden yaptığım tecrübeler menfi netice verdi. Maamafi, uzun süren şark çıbanlarında tali mikropları nazarı dikkate almak hem şifa ve hem de nedbenin küçük olması bakımından ehemmiyetli görüyorum.

Çıban tek olduğu gibi bir şahısta 20-30 tane de çıktığı vakidir. Şark çıbanı hakkında Girid'de tetkikata giden Hamburg Epindorf Hastanesi cildiye profesörü **Mülzer** bir çocukta 160 tane gördüğünü yazıyor. İlk aylarda muafiyet teşekkül etmediğinden çıban adedinin artması yeni intanlarla beraber bizatihi telkihlerden oluyor. Tali yaralar afelekser kol, bacak, yüzde zühur ettiğinden kan, lenfa volları ile hastalığın jeneralize olması pek düşünülemez. Halk tekyaralara erkek, çok olursa dişi diyor. Korunma maksadile vücudun görünmez yerlerine yapılan aşılarda kaşınma yüzünden vücudun muhtelif yerlerine dağılabilir. Çıban malûm olduğu üzere bir sene sürer, bir kaç sene de sürdüğü vakidir. Epidemik mıntakalarda, frengi, veremin cildî tezahürat şark çıbanı ile karıştırıldığı gibi birçok eşkâl arzeden şark çıbanı diğer cilt hastalıkları ile ekseriya karıştırılmaktadır. Parazit bulunduğu takdirde mesele kolaylıkla halledilirse de bulunmayan vakalarda bu müşkülât daha ziyade artmaktadır.

**Teğhis:** Çıbanın kenarından veya kenara yakın salim fakat biraz mormusu yerden bir miktar serozite veya kan alınıp gınza ile boyandıktan sonra muayene edilecek olursa serbest ve dahilî hücre leşmanları görmek kabildir.

İnsan bedeninde flajelle şekilleri görülmez. Amerika leşmanyöz hastalığında nadiren flajella şekilleri görülmüştür. Tahhal ve kebedde parazit bulunmamıştır. Bazı müellifler bulduklarını iddia etmektedirler.

**Hartmann,** protozoerleri beşe ayırıyor. Bunlardan brisi flajellerdir. Fle-

jelatta sınıfı da sekize ayrılır. Birisi binükleatadır. Beşe ayrılan binükleatardan birisi de leşmanyalardır.

Leşmanyaların klâsik kitaplarda iki şekli tarif edilir. Birisi leşmanyaya diğeri kültürlerde, flebotomlarda görülen leptomonas şeklidir.

Leşmanyanın muhiti çok incedir. Biri büyük diğeri küçük iki nüvesi vardır. 1912 de Mackie, 1918 de Yakinoff leşmanyada sizogoni şekli olduğunu yazdılar. Nattan Larier köpeklerden ayırdığı leşmanyayı hamsterlere şırınga etti. Tabii, paraziti bilâhare bahsedeceğim NNN vasatında üretmişti. Tarla faresi 18 ay sonra öldü. Tahhal, kebed büyümüş frotilerde mikroskopta göreceğiniz aşağıdaki şekilleri gördü. Fakat şimdiye kadar köpek, insan kalazar musabında yaptığı nesçî muayenelerde bu şekilleri göremediği halde ponksiyon ile alınan frotilerde bu şekilleri görmüştür.

Bu müstahzarlar da Adana'da kalazara müptelâ bir şahsın tahallinden yapılmıştır. (Şekil - 4)

Antimuvan mürekkebatı ile tamamile iyi olduğu kanaat edilenlerde nükslerin zuhurunun sizogoni şekillerle alâkası isbat edildiği takdirde leşmanyanın evolüsyonunda bunlara bir yer ayırmak icap ediyor.

Sizogoni şekilleri şu ihtimallere yol açıyor. **M. Gullach, O Farre** bazı haşereelerin cihazı hazımlarında bulunan tripanasomide familyesine ait kritidya şekillerinin leşmanyanın sizogoni şekillerine pek ziyade benzediklerini söylüyor. Şu halde leşmanyanın sizogoni şekli biraz ecdadına benziyor. Leşmanyaların amudu fukarileri olan hayvanlara alışması bu irtica hâdisesini ortadan kaldırıyor.

**Teodor Adler** flebotom hortumunda 1 mikron genişlikte, 4-7 mikron uzunlukta gayet küçük leşmanyaya tarif ediyorlar. Flebotomlarda enfekte olduktan 4-14 gün sonra görülür. Nattan bilhassa eski kültürlerde böyle cüce nevelerine rast gelmişlerdir.

3) **Archibald, Franchini** 50 günlük eski kültürlerde müdevver, beyzî, kalın bir gışa ile örtülü flajellerden mharum şekiller tarif ediyorlar. Yeni kültürleri 12-96 saat 31-41 derecede bırakırsak bunlar teşekkül ediyor. **Archibald** taze kültürün mütekâsif mayiini 1-6 mayi mukattarla sulandırarak 18-21 derecede bir müddet terketmekle bu hâdisenin olduğunu söylüyor. Haşerele-  
rin cihazı hazmîlerinde tesadüf edilen tripanozamide sınıfına ait parzaitlerin kistik şekilleri vardır ki tekâmülün son safhasıdır. İntişara yarayan fakat amudu fukarili sıcak kanlı hayvanlara alışan bu parazitler, misafirlerinde flebotomlarda kist yapamazlar, metasiklik şekil husule gelir.

Kültürlerde tesadüf edilen kist şekilleri eski inkişaf zincirinin bir halkasıdır. Regressif bir şeklidir.

**Kültür:** En muvafık vasat elde etmek için yapılan çalışmalar neticesinde NNN (Nicolle, Novi, Noal) vasatı tercih edilmiştir. Hipotoni zarar veriyor. Hafif hipertoni (yüzde 15 tuz) neşvü nümayı artırıyor. Vasatın P. H. sı 6-6,5 olmalı. Muvafık derecesi hararet 22 dir. Vasatı ısıtmak pasajları felce uğrattıyor. Jeloz muhakkak lâzım değildir. Sıtrahlı kanda, sütlü, kanlı vasatta da üreyor. Fakat jeloz diyalize yarayan bir gışa vazifesini görüyor; hemoglobin lüzumu yoksa da süp kültür elde edilemiyor. Tavşan kanı yerine insan, öküz, koyun, kobay, sıçan, kedi kanları kullanılabilir. Beygir, köpek, soğuk kanlı hayvanların kanları kullanılamaz. Glikoz, lâktoz bilhassa maltoz kalsiyum neşvü nümayı arttırır. Manganın neşvü nümaya mani tesiri varsa da zenk, mağnezyum, alüminyumun tesiri yoktur. Gliserin ilâvesi kültürü bakterilerden kurtarmak saf kültür elde etmek için muvafıktır. Parazitin ömrünü uzatır. (Berebbi)

Bakterilere müessir maddeler bunları da öldürür. Formalin 1/100, Neosalvarson binde bir öldürüyorsa da insan bedeninde triponemalarda olduğu gibi tesir etmiyor.

Antimuvan mürekkebatı kültür eşkâline az müessir olduğu halde şifada bir âmil oluyor. Bundan şu neticeyi çıkarabiliriz; antimuvan insan bedeninde doğrudan doğruya parazite tesir etmiyor. Bu ilâç vücuttan süratle ihraç olduğu halde tesirin bakası, parazitlerin ölümünü başka sebeplere atfetmek lâzımdır. Antimuvan mürekkebatının tahali büyüttüğünü, muhafazayı fevkal-kilye ifrazının arttığı isbat edilmiştir.

Leyşmanyalar 45 derecede beş dakikada ölüyor. 10-12 derecede bir ay hayatlarını muhafaza ederler; mayi mukattarda 12 saatte ölürler. İnsan, keçi seromunun parazit üzerine toksik tesiri vardır, inaktive insan seromunda yaşar.

Neutroflawin'in 10 milyonda bir mahlûlü kültür parazitlerini öldürüyor. Müvellidülhumuzalı su, süblime de müessirdir.

Fizyolojik tuzlu su da 5-6 gün sağ kalırlar; enfeksiyözdür. 14-19 gün sonra bu hassasını kaybeder. —25 derecede 40 saat dayanır. Oda derecesinde bir buçuk saatte ölür.

150 boyadan 15 i, ekserisi bazik (nötral rot, viyole, dö jansiyan, kristal viyole, metil viyole, pironin B, füksin A, etil viyole, etilen grün metil) hayattar paraziti boyarlar. Sitoplâzmadaki boya maddeleri hubeybat halindedir. (Nüve boyanmaz).

Parazit hayatta kaldıkça bilefaroblast daima boyanır. Oksidaz, peroksidaz âşikârdır. Oksidaz hubeybeleri peroksidaz hubeybelerinden büyüktür.

Sitoplazma redüksiyon nüve, bile faroblast oksidasyon hassasına maliktir. Sitoplâzmanın 6,4-6,8 P. H. sı vardır, ölü parazitler yüzde 2-3 eozin ile iyi boyanırlar.

### Kültür:

Yaradan bir pipetle alınan serozite yahut açılmamış bir çibandan sırnaga ile alınan maddei maraziye NNN vasatına ekildikten sonra leşmnyanın, bedeni uzar. Füziform şeklini alır. Nüve ortada santrozom ön uçtadır; eğer çomak şeklinde ise parazitin mihverine amuttur. Üçüncü gün flâjelle görülür; süratle büyür, bazen iki flâjelleli parazitler de görülür, beş on, bazen yüz parazitin flâjelleri bir ipek yumağı gibi bir yere toplanır; 20 günden sonra parazitin harekâtı azalır.

**Marjinavski** kültürde üçüncü günden itibaren erkek ve dişi parazitlerin birbirinden ayrıldığını söylüyor. Erkeklerin nüveleri büyük, protoplâzmaları soulk renkte, dişilerin protoplâzmaları koyu mavi olarak boyanır. Bir müddet sonra bu renk farkı ortadan kalkıyormuş. Dişi daha küçüktür; erkek bedeni beyzî, nihayet halfiyesi sivridir, nüvesi büyüktür, her iki şekilde flâjelle uzundur. **Marjinovski** asılı damlada erkek dişi flâjellerin birleşmesini de görmüştür; parazitler hareketten kalyorlar, flâjelleler kayboluyor, büyük bir nüve meydana geliyor, parazit bedeni uzuyor, iptidaî nüvesi parçalanıyor, santrozomlar kayboluyor. Leşmnyaların kültürlerde ömürleri uzundur. 149 gün sonra yapılan pasaj müsbet netce vermiştir. Bakteriler parazitleri öldürür. Stafilokokların neşvü nümaya yardım ettikleri söyleniyor.

Usulen ayda bir pasaj yapılır: Bazı eski kültürlerde kist şekillerinin teşekkül ettiği yeni pasajlarda müsait zemin bulunduğu zaman bu kistlerin inkişaf ettiği bildiriliyor. **Yakimoff**, Türkistanda leşmnyaya tropikaları major, minor diye iki guruba ayırıyor.

Leşmnyaya tropika ve dönüvaninin bütün eşkâli arasında mümeyyiz bir fark yoktur. Meselâ tropikada flâjellerin uzun oluşu vesaire ile tefrik kabil değildir. **Manson** çiçek virüsü ile aşı virüsü arasındaki münasebet gibi, şark çıbanı ile kalazar arasında bir münasebet olduğunu hatta şark çıbanı âmilinin develerden pasajla virüsiyeti azalmış kalazar virüsü olarak kabul ediyor. Ağlebi ihtimal birbirinden ayıracak alâmetleri bilmiyoruz. Koli, dizanteri amipleri pek ziyade birbirine benzer, ama biri patojen, diğeri değildir.

Parazit ikiye inkısam ile tekessür eder. Parazit evvelâ genişler; inkısam bazen nüve bazan santrozomda başlar. Parazit bedeni iki müsavi kısma ay-

rılır; yavru leşmánya ana leşmánya kadar uzunlukta ise de genişliği yarı nisbetindedir. **Nikol, Remilnger** haleb çıbanının sekiz tanesinin bir araya toplanarak rozase şekli aldığı yazıyorlar, ve bunu tekessürün bir devri gibi görmek istiyorlar. Ancak 5-8 günden eski kültürler hastalık tevhit edebilirler. Bu zamanda uzun ince şekiller, kist şekiller teşekkül etmiş bulunur.

Hayvan tecrübesi : **Nattan Larier Mayer**'in cildî leşmánya suşu ile farelere telkih tecrübeleri yapmış, 37 fareden 9 tanesi tâlî intandan ölmüş, 14 tanesi 12-19 gün sonra kuyruklarında, yani telkih yerinde çıban çıkarmış, 12 tanesi de 2-5 ay sonra ölmüş, 2 tanesi iyi olmuştur. Ölüm nisbeti yüzde 60 dir. Karaciğer, tahallerinde leşmánya bulunmuş, aynı suşlar yine bir seri farelerin perituvanına şırınga edilmiş. Büyük bir kısmı tâlî intandan ölmüş, telkihten sonra perituvan eksüdasından yapılan mustahzarlarda fena boyanan leşmanyalar görülmüş, sonra tekrar leşmanyalar iyi boyanmaya başlamış. Bu farelerden birisinin tüyleri dökülmüş, birisi orşit olmuş, telefan yüzde 65 dir.

Özbekistanda **Sofieff** ve arkadaşları muhtelif leşmanyaları birbirinden tefrik için uğraşmışlar, evvelce muhtelif leşmanyalarla muamele gören tavşanların aglütinan seromları (bütün leşmanyalar iyi aglütinan serom vermediği halde) teşhisi tefriki için kullanılabileceğini söylüyorlar. Kastellanın absorbsiyon, Nogoşi'nin lizin tecrübeleri kompleman inhrafi teşhisi tefrike yaramaktadır.

**Teşrihi marazî**: **Wright**'e nazaran hastalık karniye ve hüleymenin bir hücre enfiltrasyonudur. Çıbanın tekâmülü esnasında bu muntakada (hüleyme, ecribei şariye, yağ guddeleri atrofiye olur; epiderm ziyaa uğrar, infiltire kısımlar: plâzma hücreleri, lenfa hücreleri, tek nüveli büyük hücreler ve mebzul plâzmadır. Büyük hücreler enfiltrasyonun başlıca elemanıdır. Parazitler büyük hücrenin nüve ile hücre zarı arasındaki mesafeyi doldururlar. Bir hücrede yirmiden daha fazla bulunabilir. Gayet ince maktalarda beyzî şeklindeki parazitlerin bünyeleri daha iyi farkedilir. Kışır tabakaları nüve boyaları ile yani jansiyan moru, metilen mavisi gibi esas boyalarla boyanır. Protoplâzma renksiz kalır. Kalın maktalarda hücrenin içinde gayrı muntazam bazofil habbeler şeklinde görülür. İhtimal **Firth** bu hücreleri âmili maraz gibi kabul etmeleri bundan ileri geliyordu. Polinükleerlerin fazla bulunmaması şark çıbanı için bir ârazdır. Müstahzarı tesbit esnasında parazit hücreleri bozulur, protoplâzması hakkında bir fikir elde edilemez. Mücavir lenfa ukdeleri bazen şişer, içinde leşmánya bulunur.

Hasevî leşmanyozda parazitler tahhal, kebedde velhasıl bütün retikülo- endotelyal sistem hücrelerinde bulunur. Tahhal, kebed büyür, bağırsak-

ta yaralar olur; şunu da bilvesile söyleyeyim ki kalazarda dizanteri şeklinde kanlı sümüklü ameller de olur. bazen da bu hastalıklar müşterek olur.

Şark çıbanında parazit yarada ve muhitinde bulunduğu halde kalazarda zahiren salim görülen cildin ev'iyyeyi sarıyesinde, idrarda, burunda, gözde, bademciklerde de bulunmuştur.

Şark çıbanı çıkarana ların kanlarında büyük bir tahavvül görülüyor. Böyle muntakalarda eksetiya bağırsak paraziti intanı da olduğundan eozinofillerin artması bir mana ifade etmiyor.

Nikol yalnız bir defa çok çıbanları olan bir vakada lenfosit ve monükleerlerin yüzde 49, poli nükleerlerin yüzde 48, eozinofillerin yüzde 3 olduğu görülmüştür. Çok sayıyı dikkat olan, çıban çıkarana larında ısıtma nöbetlerinin durmasıdır. Fakat hastalık bunlarda vahim seyrediyor.

Wassermann tecmülü yüzde 22 nisbetinde müsbettir.

İnsandan insana parazitin nakli: Tropikal tababetin halledemediği meselerden birisidir. Epidemiyolojik farklar birçok sirayet şekil, vasıta kabulünü istilzam ediyor. Bunun için meseleyi her memlekete, iklime göre mütalea etmek daha mantıkidir. Sirayet vasıtası şekli olarak her şey düşünülmüştür. Örümcek, kertenkele, kaplumbağa, soğuk, sıcak kanlı, ehlî, vahşi, bir çok hayvanlar, haşereler hep tetkikten geçmiştir. Adı sinek, sivri sineklerin envai, pire, tahtakurusu, bit, filebotomların envai daha birçok haşereler zan altına alınmış, mücrim addedilmiş, isimlerini sayamıyacağım birçok müelliflerin pek muhtelif binlerce haşereler üzerinde yaptıkları tecrübeler kanaatbahş bir netice vermemiştir.

Adalar Denizi, Anadolu'da nakil filebotomlar hakkında tetkikat azdır. Geçen defa arkadaşımız **Bay Mahmud'un** konferansından çok istifade etmiştik. Filebotomların çoğalma traseleri ile hastalığın artma trasesi arasındaki münasebet bunlar üzerinde şüpheyi arttırıyor. Fakat malûm olduğu üzere şark çıbanında malaryada olduğu gibi muhit kanında parazit bulunmaz. Filebotomlarda nazik hortumlarile sert kabuklu çıbanı delmek zahmetine katlanmazlar. Epidemik muntakalarda haslahığın pek ziyade müteammim oluşu bizi sirayet işlerinde daha basit düşünmeye sevk ediyor. Bazı vakalarda filebotomlarla sirayeti kabul edelim (şekil-5). Tifo, dizanteri ve kolera salgınlarında pek mühim rol oynayan kara sinekleri, doğrudan doğruya, peşkir ve saire ile sirayeti de ön sıraya koyma mecburiyetindeyiz. Bunlar hakkında lâyuad müşahedeler vardır. Belki sıcak diyarın pek mebzul sokucu haşereleri sirayet kapusunu açmakta büyük rol oynuyorlar. Bir haşerenin sirayette âmil olup olmadığı, hangi hayvanın kanı ile beslendiğini **uhlenhutun** pek ziyade hassas olan presipi-

tasyon teamülü ile anlaşılabilir. Malûmdur ki bu usulle sucuklardaki hayvan etinin cinsini, koyun, keçi, inek sütlerini, tabii, sun'î balları, yumurtalı gıdaları, hatta izomer olup da bilkimya tefrik edilemeyen şekilleri anlıyoruz.

Herhalde sirayet halkasında meçhul kısımlar mevcuttur. Burası böyle olunca tahaffuz için bir sistem kurmak kabil değildir. Maamafi, korunmak için bazı esaslı noktalar vardır.

**Hastanın tedavisi.** Basit bir yara için hastayı işinden gücünden alıkoymayız. Temizlik, bilhassa temiz insanlarda hastalık gayet selim geçiyor, nedbe hiç bırakmıyor, yahut pek küçük oluyor. Cibinlik ve aşırı da korunma vasıtası olarak zikredebiliriz. Mevzu uzun, vaktimiz dar. Serolojik reaksiyonlar ve saireden bahsedemeyeceğim. Yalnız son zamanlarda tedavide şöhret bulan atebriinden bir kaç kelime ile bahsetmek istiyorum:

Son zamanlarda yeni bir mesai daha neşreden Prof. F. Flarer, lambiyalarda atebriin'in müessir olduğuna dair Prof. Brumpt neşriyatını nazarı dikkate alarak şark çıbanında bunu kullanmış, Bay Dr. Talât bu meseleti Diyarbakır'da Belediye Doktoru olan Bay Kâmi'e yazmış, uzun zamandanberi şark çıbanı ile uğraşan ve bu hususta o mıntakada şöhret temin eden arkadaşımız pek iyi netice aldığını Bay Talât'a bir mektupla bildirmiş, son gelen Dirim'de Gülhane Cildiye profesörü Bay Burha'nın müşahedeleri de bu hususta ümitleri arttırmaktadır.

Hıfzıssıhha mektebi Epidemiyoloji lâboratuvarı bu hususta daha ince araştırmalar yapmaktadır. Yakın bir zamanda o kıymetli mesaiyi bu kürsüden dinlemek bahtiyarlığına nail olacağımızı ümit eder sözlerimi bitiririm.



## Über Leishmaniose in der Türkei [\*].

Doçent Dr. Vefik Vassaf Akan

Wir kennen drei Arten Leishmaniosen: Kala Azar, Amerikanische Schleimhaut L. und Orient Beule. Auf der Landkarte kann man das Verbreitungsgebiet dieser drei Arten deutlich erkennen. L. sind Protozoen wie auch Amöben und Plasmodien. Die erste Lokal - Infektion der Haut durch L. hinterlaesst ein starke Immunitaet gegen eine zweite Infektion. Am häufigsten sehen wir das Auftreten der Erkrankung je nach der geographischen Lage entweder im Frühling oder Herbst. In den gleichen Jahreszeiten findet sich auch eine Zunahme anderer Hautkrankheiten, Akne u. s. Überträger wirken Phlobotomen (Bild-5) Wahrscheinlich ist die Zunahme der Hautkrenkheiten durch juckende Insektenstiche verursacht; aus diesem Grunde pflegen wir auch für Pockenimpfungen nach Möglichkeit andere Jahreszeiten zu wehlen.

Die Orient-Beule kann endemisch bleiben oder sporadisch auftreten. Die sporadischen Fälle erklären sich durch Verschleppung aus den Endemiegebieten. So findet man z. B. auch in einigen Dörfern bei Ankara (Bilder - 1, 2, 3) gelegentlich Einzelfälle. Durch solche Einzelfälle kann in geeignetem Klima ein neuer endemischer Herd entstehen. Ein Beispiel hierfür ist die Einschleppung der Krankheit in Kreta im Jahre 1836.

Über die Klinik will ich nur wenig sagen. Am Anfang haben die Kranken das Gefühl eines in die Haut gedrungenen Splitters. Die Infektion der Nasenhaut bildet dem Aussehen nach eine besondere Krankheitsform. Sekundäre Infektion spielt für den Verlauf eine besondere Rolle. In einigen Fällen konnte ich aus den Herden Difterie-Bazillen heraus züchten. Wenn keine Parasiten gefunden werden, kann die Differentialdiagnose gegenüber Lues oder TBC gewisse Schwierigkeiten machen, zumal die Wa. R. auch bei O. Beule manchmal positiv wird.

Wir kennen 2 klassische Formen von L. 1: Die bekannte im menschlichen Körper befindliche geissellose rundlich - ovale Form. 2. die geisseltragende schlanke Leptomonasform, welche wir in der Kultur sowie in dem übertra-

[\*] Ich habe einen Vortrag im Türkischen Zentral - Hygiene - Institut am 2. Juni 1939.

genden Phlebotomen sehen. (**Adler u. Theodor, Nattan Larrier, Ch. Nicolle**). Ausserdem beschrieben einige Autoren schizogene, metazyklische und metatypische (Bild-1) Formen. **Nicolle** will auch eine Rosettenform beobachtet haben. In dem aufgestellten Praeparat sehen wir eine schizogene Form, die aus der Milz eines Kalaazar Kranken in Adana gewonnen wurde. Wenn das Auftreten von Recidiven mit der Schizogonie erklart werden soll, so müssen wir dieser Form in dem Entwicklungsgang des Parasiten einen Platz einräumnen.

Nach vielen Versuchen einen neuen Nährboden für *L.* zu finden, hat sich doch der ursprüngliche NNN agar als bester herausgestellt. Doch kann das Kaninchenblut auch durch Blut von Menschen, Katzen oder Rindern ersetzt werden. Das Blut von Pferden, Hunden und kaltblütigen Tieren ist aber ungeeignet. Agar im Nährboden kann entbehrlich sein. Glycerin-Zusatz fördert das Wachstum der Erreger und hemmt störende Bakterien. 3 Tage nach Beimpfung der Nährböden kann man der Flagellatenform sehen. **Marzinofsky** spricht von männlichen und weiblichen Flagellaten, **Jakinoff** von Major- und Minor- Formen. Abimpfung ist noch nach 149 Tagen gelungen. Die Vermehrung geschieht durch Teilung. Nach etwa 5-8 Tagen erreicht die Infektiosität der Kultur ein Maximum. Infizierte Mäuse zeigen lokale und allgemeine Infektion. Von infizierten Kaninchen gewonnenes agglutinierendes Serum ist machmal für die Unterscheidung verschiedener *L.* Formen brauchbar. Einige Autoren halten die *O. B.* erreger für durch Kamelpassage abgeschächste Kalaazar, vergleichbar der Beziehung zwischen echtem Variolavirus mit dem Kuhpockenvirus.

Über die pathologische Anatomie will ich hier nicht sprechen. Doch sei gesagt, dass Erreger bei Kalaazar im Urin, in den Tonsillen, in den Nasenhöhlen und in dem schleimigblutigen Stuhl von Allgemeinerkrankten gefunden werden. In Blutbild findet man keine Veränderung bei *O. B.* Bei beginnendem Geschwür pflegen Malariaanfalle unterbrochen zu werden, doch ist bei Malaria der Verlauf der *O. B.* schwerer. Den Übertragungsmechanismus sollte man sich nicht zu kompliziert vorstellen. Ich glaube, das eine einfache Kontaktinfektion durch mechanische Übertragung durch Handtücher oder sogar Stubenfliegen und dergleichen durchaus möglich ist.

Die **Uhlenhuth'sche** Präcipitinreaktion gibt uns die Möglichkeit zu prüfen, ob die blutsaugenden Insekten Tierblut oder Menschenblut gesogen haben.

**Flarer** teilt gute therapeutische Resultate durch Atebrininjektionen mit. Hiermit wurden auch in Diyarbakır, sowie im Istanbuler Gülhane Krankenhaus gute Resultate erzielt.



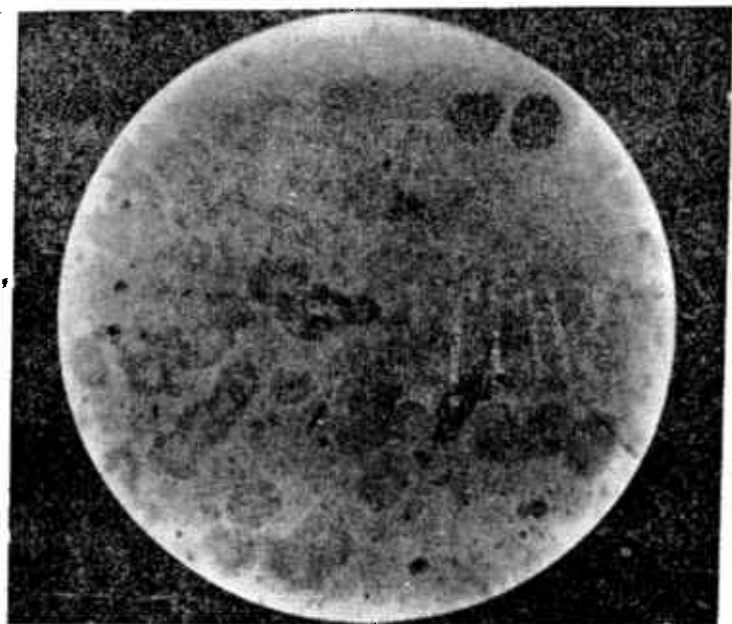
Şekil: 1 — Bild: 1



Şekil: 2 — Bild: 2



Şekil: 3 — Bild: 3



Şekil: 4 — Bild: 4



Şekil: 5 — Bild: 5

R. İsmi	hastalık	nakil vasıtası
Rickettsia - Prowazcki	epidemik tifüs	pedikülis humanis
R. Prow. Variété Moseri	fare tifüsü	Xenopsilla keopis
R. R. ....	kayalık dağlar humması	Dermacentor Andersoni
R. Brasiliensis	São - Paulo humması	amblyomma cayennens
R. Orientalis	Çuçu gamuşi hastalığı	Trombikula akamuşi
Variété Niponica		
R. Orientalis	Tropikal tifüs	Trombikula delhiensis
R. Conori	Marsilya humması	rhhipicephalus sanguineuse
R. n. s. (**)	Kene ısırığı humması	amblyomma hebroni.

Bunlardan başka siper hummasında R. Quintana ve dank virusile mün-ten stagompaalarda, trahomda da Rickettsia bulunmuştur. Hayvan hastalıklarında Rickettsia ruminantum, R. bovis, köpeklerde R. canis gibi Rickettsialar yazılmıştır. Hattâ nebatatta dahi Rickettsialara benzeyen mikroplar bulunmuş ise de bunların tefsirine imkân hasil olmamıştır.

**Rickettsiaların mevkii:** Rickettsialar bakteriyolojik nomankülatörde mevkii bidayeten bakteriler ve sonra kılamidozoalar sınıfına konulmuş isede bu husustaki tetkikler bunları bakterilerle virüs filtranlar arasında Protozoerler sınıfına konmasını mutahassıslar şeniyele daha uygun görmektedirler.

**Rickettsiaların yaptıkları hastalıklar:** Rickettsiaların yaptıkları hastalıklara rickettsioz derler. **Charles - Nicolle** rickettsiozları şöylece üçe taksim eder:

- 1 — İnsandan insana bitele geçen hakiki ve salgın yapan lekeli humma;
- 2 — Dünyanın her tarafında görülür ve pirelerle geçen endemik lekeli humma (Buna Meksika'da tabardillo denir ki fare tifüsü demektir).
- 3 — Kene ve akar gibi hususi ekto parazitlerle geçen lekeli hummadır.

Evvela 1-2 inci hastalığı, sonrada üçüncü gurubu tetkik edeceğiz. Rickettsialarla husule gelen hastalıklar gerçi birbirinden farklı görülürse de bir menşee doğru sürükleyecek aralarında müşterek vasıflar eksik değildir. Bu vasıflar şunlardır:

- 1 — Aralarında seriri müşabebet olması, hepsinin indifai olması, vahametinin asabi araza merbut olması;
- 2 — Hepsinde nakil hematofaj bir artropod bulunması ;
- 3 — Hepsinde âmilin Rickettsia olması;
- 4 — Hastaların seromunda proteüs gurubundaki bazı bakteriler için aglütinojen bulunması;

[\*\*] Hususi olmayan demektir.

5 — Muhtelif ekzantematik hummalarda immunolojik bir karabet mevcudiyetidir.

1. **Tifüsün tarihi:** Çok eski bir hastalıktır. **Hipokrat, Ebubekir Razi (Rhazes), İbni Sina (Avicene)** bu hastalık hakkında yazılarında malûmat verir. Hastalığı geniş bir surette 16 ncı asırda Fracastor yazmış ve adına «morbus lenticularis» demiştir. 1760 dadır ki Sauvages'in teklifi üzerine ekzantematik tifüs ismi kabul edilmiştir. Tarihi tifüs, ittisama göre: a) epidemik, b) sporadik olmak üzere iki şekil gösterir. Epidemik şekli cihan harbini görmüş olanlar pek güzel bilirler. Rusya ve Polonya epidemilerinde 30 milyon kişi hasta olmuş ve 3,5 milyon adam ölmüştür. Epidemik şeklin husulünde: Beşer topluluğu, sefalet, soğuk gibi üç âmil müessirdir. Sporadik tifüsde aynı mikrop mevzuubahistir. Yalnız vak'alar mahduttur. Bu mahdut vak'aların mihrakları bugün Avrupa'da sönmüş ise de fakat Rusya, Galıçya, Ermenistan, Sırbistan, Çin ve Şimali Amerikada henüz mevcuttur. Bu son şekil salim görülürse de gizli büyük bir tehlikedir. Müsait iklim, uygun fizyolojik şartların müdahalesi mahdut tifüsü epidemik hale sokabilir.

**II Fare tifüsü :** Bu hastalık, fare hastalığının insana naklidir. Bunun etiyojisinde evvelkinde olduğu gibi bitin müdahalesi yoktur. Burada nâkil pirelerdedir. Bu şekil sarî değildir. Epidemi yapmaz. Endemik mihiyak yapar ve mahdut mintakalarda görülür. Evvelâ **Maxey'**dir ki 1926 da Amerikada bu hastalığın mevcudiyetini göstermiştir. Bu zatın klinik müşahedeleri **Mooser** ve arkadaşları tarafından dahi tasdik edilmiş ve hattâ **Mooser** Meksika'nın Belem hapishanesinde hasta sıçanların dimağında virüsü keşfetmiştir. Bunun için âmile **Rickettsianın** Mossuri nevi denir. Bilâhare bu hastalığın Amerikanın cenubunda görülen ve (tabardillo) denilen hastalığın aynı olduğu anlaşılmıştır. Sonradan bu hastalık 1927 denberi Avrupada'da ve bettahsis harp gemilerinde görülmüş ve vapurlarda tutulan sıçanlardan virüs izole edilmiştir. Mürin tifüs beşerî epidemiyooljik bakımdan Birleşik Amerika'da tercihan gıda işlerle meşgul olanları yakalayan ve ekseriya pirelerin mebzul bulunduğu zaman görülen profesyonel bir hastalık olarak telâkki edilmiştir. Gerçi bu hastalık Avrupada dahi profesyonel vasfını muhafaza ederse de yaza merbut bir mevsim hastalığı vasfını muhafaza etmez. Çünkü burada hastalığa kışın da tesadüf mümkündür.

**Rickettsiaların morfolojisi:** Ya beyzî gren şeklinde yahut küçük boyda basil şeklinde görülür. Boya ile bipoler manzara gösterir. Bitte virüs fazlaca poli morfizma izhar eder.

**Nicolle** üç şekil kabul eder:

- 1) Ancestral şekildeki X19 proteüsü;
- 2) Basiler şekli (Rickettsia);
- 3) Gayri mez'i filtrabl şekil.

Rickettsiada evülotif şekil kabul olunmadığından **Nicolle**'ün bu tasnifi şayanı kabul görülmemiş ve bu hal bir poli morfizmaya raptedilmiştir. Rickettsialar Gimza ve Romaneskile boyanırlar. Gram almazlar, hareketleri yoktur. Rickettsialar ekseriya nevi ne olursa olsun adı vasıtalarla kültive olmazlar. İlk kültürü **Pinkerton**, **Wolbach** plâzma içinde kobayın hücrelerinde yapmıştı. Bilâhara **Nigg - Landsteiner** nesic kültürünü meydana koymuştur. Maamafih civ-civ rüşeyminin alantoidinde dahi çiçek virüsü gibi üreyebilir.

**Hayvanlara nâkil :** Gerek tarihî virüs, gerekse fare virüsü âli maymunlara ve süflî maymunlara naklolunabildiği gibi lâboratuvar hayvanlarına da naklolunur. Yalnız fare virüsü erkek kobaylarda orşit yapar. Bu teamüle **Mooser - Neill** teamülü denir. Sıçanlarda tarihi tifüs aşikâr olmayan bir intan verir; ve fakat fare tifüsü erkek farede orşit yapar. Köpek, merkep, kuşlar az, çok her iki virüse de hassastır.

**İnsanlarda teşrihi âfet :** 1) Tarihî virüsle :

a) Makroskopik âfet: Tifüsten ölmüşlerde tesadüf olunan makroskopik âfet had intanlarda tesadüf olunanın aynıdır.

b) Mikroskopik âfetler: Bunlar dörde ayrılır:

1 — **Viaî âfetler:** Lekeler hizasından yapılan maktalarda vialarda peri - vasküler nodül husulü ile viada, tromboz görülür. Nesiclerin gangrenleri bu viaî tromboz neticesidir.

2 — **Cümlei asabiye âfeti:** Tifik nodüllerdir; ve bunlar ansefalit âfetleri olup bir cihetten ciltte olduğu gibi endoperivaskülarit ile, diğer cihetten kâh münteşir kâh mevzii neuroglük hücrelerle lenfocitlerden teşekkül eder. Bunların heyeti umumiyesi nodülü temsil eder. Bu âfet fare virüsü ile mülekkah olanlarda görülmez veyahut pek azdır.

3 — **Mayii dimağii şevki:** Poli nükleöz ile hastalığın tavakkuf devrinde citotiplaması bazofil monoküellere (Turk hücresi) tesadüf olunur.

4 — **Uzuvların âfeti:** Her uzuvda endo vaskülarit âfet vardır. Fare virüsünde âfetler periorşit ve vajinalittir.

**Tifüs virüsünün vasıfları :**

Virüsün vasfını tetkik için kâh dimağ emülsiyonu, kâh kan kullanılır. Alınan neticeler şudur :

a) **Dimağ virülansı:** Dimağda virülans fazladır. Bir kobay dimağında on bin doz intan kudreti vardır.

b) **Kan virülansı:** İnsanda kan virülansı 8' ci günden itibaren başlar, nekâte doğru azalır. Âli maymunlarda bütün hastalık devrinde kan virülansdır. İnsanda böyle olmayışının sebebi plazmada immünizinlerin teşekkülüdür. Eğer küreyvat seromdan tecrit edilse kanın virulan olduğu görülür.

c) **Virülansın kandaki mahalli:** Küreyvatı hamra virulanstan mahrumdur. Lökesitler ile plâketler virülansdır.



d) Kan virülansının menşei: Bitin telkih noktasından virüs uzviyete girer: retikülo endotelial cümlede parazitler (in situ) çoğalır, hücreler patlar. Bütün deveran virüsle aşlanmış olur. Çoğalma devri tefrihe, hücrelerin çatlaması ise hastalığın başlangıç devrine tevafuk eder.

f) Virüsün filtrabilitesi: Dimağ müstesna diğer uzuvların sübyesinden virüs Berkfeld ve 12 Chamberland'tan geçer. Dimağ virüsü geçmez. Çünkü virüs burada dimağa tesbüt etmiştir. Sıkı mirşahlardan virüs geçmez.

g) Fizik ve şimik âmillere hassasiyeti: Virüs 55 dereceden yukarı harraretle mahvolur. (- 15) dereceye kadar dayanır. Gliserin uzuv parçalarını takim eder. Safra virüsü imha eder. Virüs elektro forezde anoda hicret eder.

**Ekzantematik tifüsün intikali:** Bu intikal tarihî tifüs veyahut andemik tifüs olduğuna göre tebeddül eder. Salgın yapan tarihî tifüsün intikali insan biti iledir. İnsan bitinin bu işte rol aldığını 1909 da **Nicolle** ve arkadaşları bulmuştur. **Nicolle**'e göre bit tifüslü bir hastanın kanını emdikten bir hafta sonra intana uğrar. İntan bitin ölümüne kadar devam eder. Bit bazan istisnaî hallerde hastalığın bütün humma müddetince kandan virüs alabilir. Virüs bitin miasının endotel hücrelerinde ürer. Hücreler şişer, çatlar, muhtevasını mia nalına döker. Hasta bit çok geçmeden telef olur. Virüs bitin lûap bezlerinde bulunmaz. Bitlerin hayatı 30 gündür. Bitin kurumuş gaitasında virüs 72 saat yaşar. İntan bitte irsî değildir. Münten bitleri elevaj yapmak için **Nuttall** kutularında ya hastalık geçirmiş insanlarda yahut maymunlarda beslenir. Kobay kanı bit için toksiktir. Biti beslemek için günde iki kerre yemek vermek lâzımdır. Bit elevajında igrometrinin ehemmiyeti vardır. Rutubet az olursa bitler kurur. Çok olursa bitin miasında küfler ürer. İnsanda intan mihanikiyeti bitin sokmasıyla husule gelen çatlaktan kaşımak suretile bitin gaitası içindeki virüsü nakletmekle olur. Tabakayı munzama yolu da hassastır. Bit ifragının kurumasiyle hasıl olan küçük parçaların havaya karışıp teneffüs edilmesi dahi tehlikelidir. Bitten başka diğer parazitler tarihî virüsü nakletmez; fakat bitleri fare virüsüne musap hastalarda bulundurmakla fare virüsü ile intana uğratmak mümkündür.

**Fare virüsünün nakli:** Hastalığın sıçandan insana nakli aşağıdaki üç şartla olur :

1) Ekto parazitlerle. Burada en çok rol alan pirelerdir. Pireler arasında intikal işi şu sıra ile olur :

Xenopsyla cheopis		o
Leptopsylla musculi	% 10 — 15	
Ceratophyllus fasciatus	% 1 — 4	
Cetenocephalus canis	nadiren	

Burada intan edici vasita pirenin gaitasıdır. Burada virüs 21 gün virülan-

sını muhafaza eder. Sıçan biti dahi hastalığı fareden fareye nakledeirse de insana nakledemez. Akarlar dahi sıçandan sıçana nakil vasıtasıdır, fakat insan için değildir.

2) *Hozam* tariki: Münten sıçanlara gaita ve idrarlarında virüs vardır. Bu maddelerle bulaşmış gıdayı yemek hastalık almasına kifayyet eder.

#### Virüsün muhafazası :

3) İrsî intikal: İrsî intikalın bu işte bir rolü yoktur. Münten bitin hayatının 15 - 18 gün olması tarihi virüsün devamında ya intanın fasılasız olarak bitten insana geçmesi, veyahut bitten başka bir vasıta bulunması lâzımeleceği düşünmüştür. Virüsün muhafaza olunması hakkında araştırmalar nihayet araz vermeyen tifüs vakalarının bulunmasına müncer olmuştur. İşte bu vakalar aşıkâr tifüs görülmediği zaman virüsü: insan  $\leftrightarrow$  bit  $\leftrightarrow$  insan olarak devam ettirir. Gayri aşıkâr vakalarda insan kanı virülandır ve bitleri enfekte eder. Sıçan virüsünde ise sıçanların dimağlarında virüsün uzun kalması, bunlardan gelecek hassas süjelerin tesiri ve intanın pirelerde hayatın sonuna kadar devam etmesi, virüsün muhafazasına kâfidir. Tarihi virüs ile sıçan virüsü arasındaki münasebete gelince bu iki virüs arasında yakıniyet olduğu gibi bazan dahi farklar mevcuttur. Yakınlık bu iki virüs arasında *croisé* tam bir muafiyetin bulunmasıdır. Bu iki virüsten birine mülekkah olan hayvan diğerlerine yakalanmaz. Yakalansa dahi hafif geçer. Bu iki virüsten birile hazırlanan terapötik serom ikinci ile hasıl olan intana müessirdir.

Farklara gelince :

- a) Fare virüsünün fareye karşı virülansı tarihî virüsten fazladır ;
- b) Virüsün müridelerde muhafazası fare virüsü için uzun sürer ;
- c) Fare virüsü kobayda skrotal teamül verir, tarihî virüsde vermez.
- d) Histolojik âfetler tarihî virüsde dimağî, fare virüsünde Peritonéo-vaginal'dir ;
- e) Pire fare virüsü için, bit tarihî virüs için nakil vasıtasıdır. Hülâsa bu iki tip arasında yakınlık vardır; ve aynı bir nevin farklı iki tipidir. Hattâ **Mooser**'e göre bütün tifüslerin menşei fare virüsüne bağlıdır.

#### Serolojik teamüller

**Weil - Felix** Galicyada tifüs salgınında hasta idrarlarında proteüs vasfına malik bir çok suçlar elde etmiştir. Ve bunlardan X19 ile X2 nin hasta seromlarile aglütinasyon verdiğini görmüştür. Proteüs tifüslünün kanından dahi tecrit olunur. Aglütinasyon veren suçlar adı proteüsden sakkaroz ile maltozu tahmir etmesi ve levülozu tahmir etmemesi ve eskülinli vasatı dahi siyahlatması ile fark olunur. X2, X19 proteüslerinin jelozda eski kültürlerde (R), (S) tipinde farklı iki koloni verir. (S) kolonisinin bazıları vasat üzerinde mebzul kültür verir. Buna gışa yapmasından (H) tipi denir. Bazıları ise va-

satta gısa yapmaz. Buna da gısasız manasına (O) tipi denir. R kolonisi ise (H) tipinden farklı olmıyan kolonileri verdiğinden bakteriyologlar için kabili ihmaldir. (H) tipi ise (O) antijenine nazaran daha az hususidir. Çünkü bu antijende iki mükevvin vardır. Biri hususî olup (O) antijeninin aynı, diğeri proteüslerin bütün suşlarına şâmil mükevvidir.

Şu halde Weil - Felix teamülünü muhtelif suşlarla değil X19 dan ayır- dedilmiş OX19 ile yapmak lâzımdır. (X2) suşu o kadar iyi aglütinan değildir. São - Paúlo tifüsünde ise XL suşu; Çucugamuşi hastalığında XK suşu ayırd edilmıştır. Lekeli hummaya müptelâ olanlarda (O × 19) ile aglütinasyon  $\frac{1}{500}$  -  $\frac{1}{1000}$  arasındadır. Asgarî had (  $\frac{1}{50}$  ) dir. X2 ile aglütinasyon hafif; (XK ve XL) ile yoktur.

Fare tifüsüne musap adamların seromunda (OX2) ile aglütinasyon  $\frac{1}{200}$  -  $\frac{1}{2000}$  nadiren  $\frac{1}{10.000}$  e kadar çıkar. Sao - Paulo hummasında XL ile, çucugamuşi ile kene ısırığı hummasında XK ile aglütinasyon alınır, diğer seromalarla alınmaz.

Entradermo teamül: Friedberger 1919 da proteüs kültürü ile tifüs mu- saplarından entra dermo yapıya muvaffak olmuştur. Fakat pratiğe girme- miştir. Rickettsialarla yani Weigl aşısı ile yapılan aglütinasyon daha hususi- dir; ve 1/10000 e kadar müsbet cevap verir. Proteüsün tifüse musap has- taların idrar ve kanında izole edilmiş olması ve bununla teşhis yapılması im- kânı proteüsün tifüsdeki etiyolojik rolünü tetkike imkân vermiştir. Bu husus- ta söylenen nazariyeler dört cümlede toplanır :

a) Tifik seromu ile X19 proteüsünün aglütinabilitesi koaglütinasyonlar gibi tesadüfi anzî bir hâdisedir. Burada antijen bünyesinde tesadüfi bir ben- zerlik düşünülür. (Poli sakkarid benzerliği).

b) Teamül tesadüfi değildir. Antijen müsterekliği ancak müsterek bir zemin üzerinde tagaddi ve hayat şartlarından tevellüt etmiş biyolojik bir hâ- disedir.

c) Proteüslerle Rickettsialar arasında ancestral bir münasebete bağı bir antijen birliği vardır. Bu nazariyeye göre Rickettsialar dar bir parazitismaya tedrici intibak ile proteüslerden iştikak eder.

d) Proteüsler, ekzantematik virüsün virülan olmıyan bir şeklini temsil eder. Bu dört nazariyeden ikinci nazariye kıymetlidir ve makuldür.

Tifüsde paraspesifik aglütinasyonlar: Tifüse müptelâ hastaların sero- mu koli - tifik gurubuna mensup mikroplarla ve Brucella melitensis ekseriya aglütine eder. Bu hal koaglütininden ziyade sabık intanlar dolayısıyla hastada evvelden mevcut aglütininlerin tifüs intanı sayesinde çoğalmasına bağıdır. Ekzantematik tifüsde Wassermann ve Henri teamülleri müsbet olabilir.

## Tifüs ekzantematikte muafiyet ve vaksınasyon

Tifüs ekzantematikte iyi olup ikinci intana refrakter kalanların muafiyeti mutlak değildir. Şifadan sonra endemik mintakalarda bulunursa reenfeksiyonla muafiyeti idame etmek mümkündür. Aksi halde yeni bir intan almak kabildir.

Lekeli hummada irsi muafiyet mevzuubahis değildir. Endemik mintakalarda görülen nisbi muafiyet irsi yol ile kazanılmış mukavemete değil daha ziyade çocuklukta yakalanılmış gayri aşikâr intan ile kazanılan muafiyete bağlıdır. Lekeli hummadaki meksup muafiyet nazariyesi malûm umumî muafiyet nazariyesinden ziyade şifayap olmuşların premünisyon halini muhafaza etmeleri ile izah olunmaktadır. Şu halde bir salgında hasta olmayıp portör halinde bulunanlara tesadüf mümkündür ki bunun dahi nisbeti % 10 - 15 kadardır.

Vaksınasyon: Bu bahiste münfail ve fail vaksınasyonlar mevzuubahis olur. 1) Münfail muafiyet: a) Nükaha seromları: Tifüsten iyi olmuş adamların seromlarında virüse karşı nötralizan kuvvet vardır. Bu hal hastalığın dördüncü haftasından sonra azalır. Serom şırıngası müessir olabilmesi için hastalığın devri tefrihinde yapılmalıdır. 20 Sm<sup>3</sup> kâfidir. İcabederse tekrar olunur.

b) Tecrübi seromlar: Virülan kobay dalağı, kobay kanı merkep ve beygirlere dahil verit şırınga edilmekle tecrübi serom elde edilir. Bunlarda da nötralizan kuvvet vardır. Bu seromlardan da istifade olunabilir.

2) Tifüste faal muafiyet: Burada kullanılan aşılarda ölmüş virüsle, hayatta virüsle olmak üzere iki usul ile yapılır.

1) Ölmüş virüsle: a) **Nicolle**'ün usûlü: İnaktive virüsü havi kan yahut, antiseptik ile muamele görmüş virülan kobay uzuvlarını kullanmaktadır.

b) **Weigl** usûlü: **Weigl** virüsü bitlerde üretmek ve bilâhare tufeylâtın virüsü ihtiva eden miasını dezenfektan madde ile karıştırarak aşı halinde kullanmayı düşünmüştür. Bu aşı müessirdir ve Polonyada vasî mikyasta tatbik edilmiştir. Bu aşığı yapmak için bitler rektal tarikle intana uğratılır. Virüslerin üremesi azamî haddi bulunca enbubu hazmi çıkarılır, muhtevâsile beraber fenikeli mahlûlde ezilerek aşı yapılır. Aşılama 8 gün fasıla ile yapılır. Aşı miktarı 25, 50, 100 bit miasıdır.

c) **Dyer** usûlü: Bu zat sıçan virüsü ile pireleri **Weigl** usûlü ile enfekte ederek müren virüsle ölmüş aşı yapmış ve çok istifade etmiştir. **Weigl** aşısı ile muafiyet bir sene devam eder.

Bilâhare erkek kobayın fare virüsü ile gösterdiği peri orşit teamül ve binnetice virüsten zengin materyal istihsâlinin mümkün olması **Zinsser**, **Castenada**'yı bu usul ile bir aşı yapmaya sevketmiştir.

a) **Zinsser Castenada** usûlü: Bu zatlar tifüsle telkih edilmiş beyaz sıçanla-

rı benzol yahut X sıvı ile muamele ederek mezkûr hayvanlarda tecrübî bir lökopeni tahrik etmek suretile intan arttırmışlar; bu suretle münten olan sıçan virüsden zengin olan perituvan eksiüdaam formel ile muamele ederek aşı yapmışlardır.

11. Canlı virüsle aşı: Burada üç usûl vardır :

- a) Sulandırılmış canlı virüsle ;
- b) Safrañ sıçan virüsü ile ;
- c) Anrobe kurumuş virüsle .

a) Sulandırılmış canlı virüsle aşı: Bu usûl **Helène Sparrow** usûlüdür. Esas sulandırılmış dimağ emülsiyonlarını kobaylara şırınga ederek süb enfektan dozu bulmak ve bu vasıta ile hayvanlarda zararsız bir intan tahrik etmektir. Çünkü fazlası hastalık, azı ise muafiyet verir.

b) Safrañ sıçan virüsü ile aşı: Bu usul **Blanc** usûlüdür. Erkek kobaylara fare tifüsü telkih olunur. Orşit hasıl olınca vajinal kamis ile muhafazayı fevkalkilye ve dalak alınır. 1/2000 nisbetinde dilüsyonu yapılır; ve içine 1/20 safra konur. Bir çeyrek saat sonra adale dahilinde bir Sm<sup>3</sup> şırınga edilir. Burada esas safra ile virüsün şiddetini hafifletmek ve tehlikesiz bir intan tahrik etmektir. Cezayir ve Tunus'da bu aşidan hüsnü netice alınmışsa da Şili'de bazı ölüm vakaları kaydolunmuştur. Binaenaleyh Avrupalılara tatbikinde halkın aşıya karşı hassasiyetini ölçmek lâzımdır.. Bu aşının tatbikinde % 4-5 nisbetinde 39 derecelik bir hummевî teamül görülürse de kısa müddette zail olur. (\*)

**Blanc**'in tecrübelerine göre:

- 1) Vaksınasyon sıçan tifüsü mihrakı yapmaz. Bit, pire gibi ekto parazitler vaksineler üzerinde intana uğramaz ;
- 2) Vaksınasyon müessirdir; halk üzerinde tarihî virüs salgınını tevkif eder ;
- 3) Vaksınasyon bir premünisyon halini tahrik eder ;
- 4) Burada selim bir intan ile vahim bir intanın önüne geçilmiş olur.

c) Anrobe kurumuş canlı virüsle aşı: Bu **Laigret** usulüdür. Münten dimağ alınır. Klor kalsiyum üzerinde kurutulur, toz edilir. Yumurta arasına anrobe edilir, tekrar kurutulur. Bu suretle kuru bir aşı yapılır. Lüzum zamanında su ile karıştırılarak sübye şırınga edilir. Bu usul ile Tunusda bir tarihî virüs salgınını tevkife muvaffak olunmuştur.

[1] Blanc ikinci bir usul daha kullanmıştır ki o da şudur:

Fareyi intana uğratıyor. Tam intan zamanında fareye yüzlerce pire mısallat ediyor. Sonra fareyi öldürüp tüylerini elekten geçirerek pire pisliğini topluyor. Bu pislikte minimal dos infectan arıyor o miktar ile dilüsyon yapıp ve yüzde 5 safra ile muamele edip bir çeyrek sonra şırınga ediyor.

d) Kültürle aşı: Tifüs virüsü Nigg-Landsteiner usulü ile kültür yapılır. Ya formol olarak öldürülmüş halde yahut kurumuş anrobe vaksen halinde kullanılır. Bu aşı henüz tecrübe safhasındadır. Virüsü damlatmak suretile burundan vermek, hazım yolu ile sevk etmek gibi teşebbüslerin henüz kıymeti yoktur. Bu aşılar içinde **Weigl, Blanc, Laigret** aşıları en kıymetli aşılardır.

#### Ekzantematik hummalar

Bu hummalar üç guruba ayrılır :

1) Amerikan gurubu olup burada kayalık dağlar humması, São - Paúlo humması vardır;

2) Bahrisefid ve Afrika gurubu olup burada Marsilya humması ve kene ısırığı humması vardır ;

3) Asya gurubu olup burada çuçuğamuşi hastalığı ile tropikal tifüs vardır.

I — Amerikan gurubu: Bu guruba mensup hastalıktan a) kayalık dağlar humması Amerikanın garp ve şark vilâyetlerinde olmak üzere iki şekilde görülür. Garp âmili kobay husyesini muntazaman şişirdiği halde şark âmili nadir şişirir. Şişin menşei tunikadan olmayıp ev'ye endotelyalinden husule gelir. Âmil Rickettsia Riketsdir. Garpte görülen Dermacentor Andersoni kenesiyle, şarkta görülen Dermacentor variabilis kenesiyle nakle'unur. Hastalığın garpteki şarktakine nazaran biraz daha vahim seyreder; kayalık dağlar humması X19 kültürünün (O - H) antijenleriyle çok az ağlütinasyon verir.

b) São - Paúlo humması: Âmil Rickettsia brezilyenis'dir. Hastalık Brezilya'da görülür. Kobayda sıkrotal teamül verir. Hastalık amblyomma Cayeunens denilen kene ile geçer. Bu hastalık XL şuşu ile ağlütinasyon verir. Amerikanın şimalinde görülen Brill hastalığı hakikî lekeli hummaya mensuptur .

Amerikan gurubunun aralarındaki münasebet :

1) Kayalık dağlar hummasının iki şekilde São - Paúlo humması arasında croisé muafiyet tecrübeleri dar bir karabet gösterir. Bu münasebet o kadar yakındır ki iki hastalık birbirinin aynı olınamakla beraber aynı cinsin iki nevi olarak farzolunabilir

2) Amerikan gurubunun lekeli humma ve fare tifüsü ile aralarında croisé bir muafiyet yoktur. Ancak gurup muafiyet dolayisile uzaktan bir karabet vardır.

II Aferika ve bahrisefid gurubu:

Bu gurupta Marsilya humması ve kene ısırığı humması vardır.

a) Marsilya humması: 1910 da Tunusta **Conor** tarafından yazılmıştır. Bilahâra bu hastalığa bütün Bahri sefid havzasında tesadüf olunmuştur. Hastalık selimdir, indifağ poli morftur; vefiyat enderdir. Âmil R. Conori-

dir. Nakil vasıtası rhipicéphalus sanginusedür. Hastalık köpeklerden köpek tiki ile insana geçer. 0X19, 0X2 ile aglütinasyon verir. 0XK ile nadirdir. Hasta köpeklerin seromu da X19 ile aglütinasyon verir. Tikin ısırıldığı yerde siyah bir nokta teşekkül eder. Hastalık tikde irsidir. Münten nemfler mün-ten kâhilleri verir. Kobayda hararet ve skrotal teamül verir.

2) Kene ısırığı humması: Bu hastalık amblyomma hebrum denilen tiklerin sokması ile hasıl olur. Nuttall tarafından cenubî Afrikada Angola da 1910 da meydana çıkarılmıştır. Bununla musap hasta seromları X19 - X2 ile ekseriya, XK ile daima aglütinasyon verir.

#### Afrika gurubu ile Bahri sefid hummasının münasebeti

Tik ısırığı ile meydana gelen bütün ekzantematik hummalar gibi Afrika gurubu hummaları da Aferikanın merkez mıntakasında tropikal bir men-şee maliktir. Oradan biri Bahri sefide, diğeri, cenubî Aferikaya intişar sure-tili şahsiyet kazandıkları zannolunur.

#### Afrika hummasının diğeri hummalarla münasebeti

Marsilya humması, epidemik tifüs ve fare tifüsünden farklıdır. Gurup muafiyet itibari ile kayalık dağlar hummasına uzaktan karabet gösterir. Afrika kene ısırığı humması ise ne tarihî tifüse ne de fare tifüsüne benzemez, kayalık dağlar humması ile de münasebeti yoktur. Ancak Asya gurubundan çuçuğamuşi hummasına yakınlık gösterir. Çünkü her ikisinde de kene tel-kihi noktasında siyah leke ve civar ukdelerde şişlik vardır.

#### III. Asya gurubu hummaları

Eurada çuçuğamuşi ile asyaî tifüs tropikal vardır.

a) Çuçuğamuşi: Japon ve Filipin adalarında bin senedenberi malûm-dur. Pirinç mıntaka'arı, nehir mıntakalarında çalışanlarda görülür. Nakil kırmızı bir haşere manasına gelen trombiçula akamuşidir. Isırığı yerde si-yah nekroz olur ve ukdeler şişer. % 60 - 70 vefiyat yapar. Bu hastalıkta XK suşu ile aglütinasyon görülür; X19, X2 ile ya hafif yahut hiç aglütinasyon görülmez. Virüs trombicula da irsidir. Reservoir'ı ise bir tarla faresi olan microtus montebelloi'dir. Bu hayvanda intan kâmindir. Hastalık erkek ko-bayda orşit yapar. Amil R. orientalis yahut R. Japonika'dır.

b) Asyaî tifüs tropikal: Eurada iki nevi hastalık vardır. 1 - Malezya-da görülen endemik selim bir tifüstür ki buna dükkânlar tifüsü (shop typhus) denir. Gıda mağazalarında çalışanlarda görülür. X19 ile müsbet teamül ve-rir. Intan deposu faredir. Nakil parazit Xenopsylla'dır.

2) Tropikal tifüsdür ki buna köy tifüsü (typhus rural) yahut çallık tifüsü (scrube typhus) dahi derler. Tekilh noktasında siyah nokta yoktur. Hurraa,

kaucuk ağaçlarını dikenlerde görülür. XK ile teamül verir.

Asya gurubu hummalarının aralarındaki  
münasebet

Asya gurubunu teşkil eden Çuçuğamuşi ve Malezya hummaları muafiyet tecrübelerile aralarında karabet gösterir. Yalnız çuçuğamuşi kene ısırığı cinsine fazla yaklaşır. Bunlar ne tarihî virüsle, ne de fare virüsü ile croisé muafiyet vermezler.

Profilâksi: a) Salgın tifüsde hastaların, hasta olduğu şüphe edilenlerin ve iyi olmuşların bitleri imha edilir. Lekeli hummada latant vakalar olduğundan bütün halkın bitleri imha edilmelidir. Bunun için bit temizleme mahalli ve sihhîye teşkilâtları yapılması lâzımdır. Hastalıkla mücadele edenler sero-vaksinasyona tâbi kılınır; tehlike karşısında halk aşılanır.

b) Fare tifüsünde fare sıçanlara karşı itlâf far mücadelesi açılır ve bu sistem limanlara, yiyecek satan dükkânlara, buğday ambarlarına teşmil olunur. Buğday ambarlarında çalışanlar ellerinin dezenfeksiyonuna itina etmelidir. Ve ekto parazitler imha edilir.

c) Dağlık yerler hummasında şahsî korunma maksadile aşılanma ve bütün keneleri imha etmektir. Keneler misafir oldukları hayvan kanile yaşar; ve bunlar vahşî hayvanlar olduğundan bunlarla da mücadele lâzımdır. Bunu için bunlara istrikinli yemekler verilir. Sığır, koyun, köpekdeki keneler ise arsenikli banyolarla imha edilir. Mer'alar kontrol edilir, kenersiz olduğu tahkik edilir.

d) Marsilya hummasında yine köpek kenesile mücadele edilir. Köpeklerde Weil - Feliks teamülü tatbik edilerek hasta köpekler tecrit olunur.

e) Çuçuğamuşi hummasıyla mücadele için rezcvuar hizmetini gören yarasalar imha edilir, hastalık mahallindeki sular sihhileştirilir; sahillere dezenfektan maddeler atarak (petrol) milbe ve lavlar imha edilir. Milbelerin bulunduğu mahalde çalışanlar korunma elbisesi giyer ve üzerine % 1 lizollü mahlül püskürtülür. (Milbe) lerin ısırıldığı mahalle civa dahi sürülür.

Hü'âsa ekzantematik hummalar yapan Rickettsia hasta'ıklarında ilk mücadele mafsaliye haşeratına irhisar eder. Sonra depo hizmetini gören vabani kemirici hayvanların imhası lâzımgelir. İnsanların, köpeklerin dezenfeksiyonu da ihmal edilmez. Şahsî profilâksi olarak korunma elbisesi kullanmak ve aşılanmak lâzımdır. Aşıların koruyucu müddeti bir senedir. Aşı için hususî ekipaj yetiştirilmesi icabeder.



## Über Rickettsien und Rickettsiosen von

Prof. Dr. Server Kâmil Tokgöz

In einer kritischen Übersicht über das obige Thema im Rahmen eines aertzlichen Fortbildungsvortrags im Zentral-Hygiene-Institut in Ankara behandelte Vortragender die folgenden Punkte:

1) Historisches. - 2) Nomenklatur. - 3) Stellung der Rickettsien im System der Mikrobiologie. - 4) Klassifikation der durch die Rickettsien verursachten Krankheiten (Rickettsiosen). - 5) Analogien und Unterschiede zwischen den Rickettsiosen. - 6) Geschichtliches und neuere Erkenntnisse über das historische (klassische) Fleckfieber und das Fleckfieber vom murinem Typhus. - 7) Morphologie, kulturelles Verhalten und Pathogenitaet der Rickettsien für verschiedene Tierspezies. - 8) Mikro- und makroskopische Gewebsveraenderungen bei den infizierten Tieren. - 9) Virulenz, Filtrierbarkeit und Widerstandsfähigkeit der Rickettsien gegenüber physikalischen und chemischen Einflüssen. - 10) Aetiologie und Übertragungswege des historischen Fleckfiebers. - 11) Die Kleiderlaus als Übertraeger und die Entwicklung der Rickettsien in der Laus. - 12) Übertragungswege des murinen Fleckfiebers. - 13) Bedeutung der verschiedenen Floharten. - 14) Ähnlichkeit und Verschiedenheit zwischen klassischem und murinem Fleckfieber. - 15) Serologische und Hautreaktionen. - 16) Proteus X 19 und seine Abarten; verschiedene Kolonieformen und Antigene. - 17) Immunitaet und Schutzimpfung beim Fleckfieber. - 18) Kritische Übersicht der verschiedenen Impfverfahren (nach Nicolle, Weigl, Dyer, Laigret, Sparrow, Blanc). - 19) Amerikanisches, Mittelmeer-, afrikanische und asiatische Gruppen der Rickettsiosen. - 20) Fleckfieber der Felsengebirge in Nordamerika und Fieber von Sao Paolo, - 21) Marseille- und tick-bite-Fieber. - 22) Tsutsugamushi-Fieber, Shop-Typhus, Scrub-Typhus. - 23) Biologische Beziehungen zwischen diesen Krankheitsgruppen. - 24) Allgemeine Prophylaxe. - 25) Spezielle Prophylaxe des murinen Fleckfiebers. 26) Prophylaxe des Felsengebirgs- und des Sao Paolo-Fiebers. 27) Prophylaxe des Marseille- und Zeckenbiss- Fiebers. - 28) Prophylaxe der Tsutsugamushi-Krankheit und anderer exanthematischer Fieber der asiatischen Gruppe.

Merkez Hıfzıssıhha Müessesesinden (Prof. Dr. E. Gotschlich)

Türkiye'de Kuduz Aşısı Tatbikatı

Dr. Stephan Baecher

(Çeviren: Dr. Niyazi Erzin (Müessesenin konferans serisinden: 2/5/1939)

**Pasteur**'ün ebedi ve büyük zaferi sayesinde elde edilerek yaralananları aşılama şeklindeki kuduz mücadelesi Türkiye'de de bu keşfin hemen ilk senelerinde başlamış bulunmaktadır. **Pasteur**'un meşhur usulü her tarafa yayılmaya başladığı 1884 tarihinde Osmanlı hükûmeti **Pasteur**'un yanında bu yeni metodu bizzat öğrenmek üzere Zoéros paşayı Parise göndermiştir. Yalnız maalesef o zamanki tecrübî vasıtaların noksanlığı ve henüz kat'i bir usule bağlanmamış olması bir kaç sene kadar bu usulün tatbik sahası bulmasına mani olmuştur. İlk defa 1887 senesinde Gülhanede daülkelp müessesesi namı altında ve Paristen avdet etmiş olan **Zoéros** paşanın idaresinde kuduz müessesesi kurulmuş ve aşı tatbikatına başlanmıştır.

Bu ve şimdi arzedeceğim tarihî malûmatı hıfzıssıhha mektebimizin değerli direktörü Bay Dr. **Mahmut Akalın**'a medyunuz. Bu hususta bana vermek lütfunda buldukları çok kıymetli malûmat için kendilerine burada çok derin teşekkürlerimi sunarım.

1895 senesinde saray mensubininin kuduz hastalığının müesseseden Hırkai şerif alayına sirayet edeceği yolundaki tezviratı üzerine müessese Gülhane civarında Nişantaşına nakledilmiştir. 1900 senesinde **Zoéros** paşanın vefatı üzerine o zaman 1894 denberi İstanbul'da muvazzaf olan **Morice Nicoll**'in tavsiyesi üzerine yine **Pasteur**'ün talebelerinden olan **August-Marie** müessesenin idaresi için çağrılmış iki sene sonra müessese idaresi **Nicoll**'in muavini olmak üzere **Remlinger**'e tevdi edilmiş ve Nişantaşından tekrar Gü haneye nakl olunmuştur. Tıbbiye mektebi Haydarpaşa'daki yeni binaya nakledildikten sonra müessese de şimdiki baytar mektebinin bulunduğu binaya taşınmıştır. 1914 senesinde **Remlinger** Türkiyeden gittikten sonra Sultan Ahmette kiralanmış olan bir binaya nakledilen müessesenin idaresi **Simon**'un eline verilmiştir. Fakat bundan iki sene sonra müessese **Rıza Arifle** birlikte **Hayım Naum** efendinin uhdesine verilmiş ve birkaç ay sonra **Rıza Arif** ayrılarak 21 sene yalnız **Hayım Naum** tarafından idare edilmiştir.

Bu arada **Simon** tarafından Gülhanedeki eski yerine nakledilmiş olan

müessese 1922 senesinde Beyoğlu Zükûr hastahanesine ve 1925 senesinde de Çapaya taşınmış ve 1938 senesine kadar orada kalmıştır. **Hayım Naum**'un 1934 senesinde ölümünden sonra kısa bir zaman için müessese Dr. Eşref tarafından idare edilmiş ve 1935 senesinden beri **Zekâi Muammer Tunçman**ın idaresinde kalmıştır. Bu suretle 1938 senesinde müessese daha mükemmel bir teçhizat ve teşkilâtla Beyoğlu Kule dibindeki İngiliz hastanesine nakledilmiş bulunmaktadır. Böylece kendi sahasında tıbbın çok yeni bir şubesi olarak faaliyete devam etmekte olduğunu görüyoruz.

Kuduz tedavisi işi uzun seneler yalnız ve yukarıda söylenilen İstanbul müessesesinde yapılmıştır. O zamanki vesaitin noksan olması ve tedavi müessesesine gidebilmek için uzun bir zaman sarfedilmek mecburiyeti dolayısıyla İstanbul'daki bu bir tek merkezî müessese ihtiyacı karşılayamadığından diğer memleketlerde olduğu gibi 1916 senesinde Sivasta ikinci bir müessese Prof. Dr. **Server Kâmil Tokgöz**'ün himmetile açılmış ve bundan sonra 1927 senesinde de Konya, İzmir ve Diyarbakır'da birer kuduz müessesesi kurulmuştur. Bunlardan İzmir müessesesi oldukça geniş bir muntakanın tedavisini temin edebilmişse de diğer üçü ancak mahdut bir sahanın haricinde faaliyet icra edememiştir. Kuduz tedavisi işleri o zaman yeni keşfedilmiş olan **Semple** aşısı sayesinde bir çok vilâyet sıhhat teşkilâtına kadar uzanmasına ve daha pratik bir şekil almasına sebep olmuştur. 1932 senesinden beri kabul edilen desantralizasyon usulü hemen bütün vilâyetlere kadar teşmil edilmiş ve tesis edilen bütün istasyonlar müessesemizin kuduz şubesine getirilen Dr. **Abdul-kadir Çilesiz** tarafından idare ve kontrol edilmekte bulunmuştur.

Böylece yukarıda söylediğimiz müesseselere kadar gönderilemeyen hastaların da tedavileri imkân dahiline sokulmuştur. Şu halde Türkiye'de kuduz tedavisi birbirinden tamamen ayrı prensiplere istinat eden iki muhtelif usul ile yapılmaktadır. Netekim hususî kuduz müesseselerinin el'an mühim bir kısmında esas metot kullanılmakta ise de simple usulü ile tedavi edilmekte olan hastaların yekûnu diğer usullerle tedavi edilenleri tecavüz etmiştir. (2094 vak'a'ya karşı 2501). Bundan başka bidayette yalnız kurutulmuş nuha ile Pasteur usulü kullanılan kuduz enstitülerine yavaş, yavaş **Högyes** metodu girmeye başlamış 1917 senesinde Türkiye'ye **Hayım Naum** tarafından getirilmiştir. Kabul edilen **Högyes** usulü hemen her yerde kuvvetle lendirmek şartile büyük bir modifikasyon'a uğratıldıktan sonra tatbik sahasına alınmıştır. Canlı ve sulandırılmış bir virüs ile icra olunan bu usulün Pasteur aşısında olduğu gibi mutlaka hususî kuduz müesseselerinde de hazırlanmak ve böylece tatbik edilmek mecburiyeti vardır. Sıhhat vekâleti tarafından 1933 senesinde Türkiye'deki kuduz müesseseleri için muayyen bir usul tesbit edilmiş olmasına rağmen benim bu müesseselerde yaptığım son tef-

tişte birbirinden çok ayrı şekilde tatbik olunmakta bulunduğuna müşahede ettim. Bunun gibi müesseseleri diğer mesailer arasında da çok büyük ayrılıklar vardır. Meseîâ: İstanbul müessesesi geniş bir sahanın kuduz mücadelesi işini ve oldukça müstakil bir şekilde yapmakta olmasına mukabil diğer küçük enstitüler daha ziyade ait oldukları vilâyet sıhhat dairelerine sıkı bir irtibat halinde çalışmaktadır. **Semple** aşısı ile kuduz tedavisi yapılmakta olan diğer vilâyetlerde ise bu vazife ekseriyetle büyük şehirlerdeki hastahanelerin müte-hassıslarına tevdi olunmuştur.

Kuduz tedavi istasyonlarına tedavi edilecek hastalar ya hükümet tabipleri veyahutta sıhhiye müdürleri tarafından gönderilmekte ve bi'âkis icabeden malûmatta istasyonlar tarafından mezkûr dairelere verilmektedir. Tedavileri ikmal edilen vak'alara ait protokollar Merkez Hıfzıssıhha müessesesine gönderilir ve orada bunlar üzerinde lâzım gelen tetkikat icra olunur. Bundan başka Sıhhat müdürlükleri bu enstitüden muntazaman **Semple** aşısı alır, tedavi istasyonlarına irsal eder. Tedavileri ikmal edilenlerin kaideten yapılması icap eden altı ay sonraki sıhhi hal kontrolleri yine sıhhat müdürlüklerinin delâletile ya hükümet tabiplikleri veya tedavi istasyonları veyahut da yer değiştiren hastaların buldukları sıhhat müdürlüklerinde yapılmaktadır. Bunun hakkındaki malûmat da yine merkez Hıfzıssıhha müessesesine gelirdi.

Kuduz mücadelesi bakımından icap eden diğer usuller kat'i kuduz teşhisi için yapılacak hayvan müşahedeleri mikroskopik muayeneler, hayvan tecrübeleri ve nihayet enfeksiyon membâni eldeki vak'aya göre araştırıp takip olunması ve enfeksiyonun yayılmasına mani olacak tedbirlerin alınması şimdiye kadar yalnız büyük şehirlerde ve mahdut bir dereceye kadar yapılmaktadır. Bunun gibi baytarî idareler tarafından yapılması lâzım gelen vezaifin yine buralarda ancak muayyen bir sahayı aşmamaktadır. İstanbul müessesesi bu bakımından da hususî bir mevki sahibi olmaktadır. Buradaki müessesede vak'aların mühim bir kısmında kat'i teşhis yapılmasına niyabil diğer müesseselerde bu ancak vak'aların çok az bir kısmında ve ekseri geç olarak icra edilmektedir. Bu şerait altında tatbik edilen aşuların neticeleri hakkında kat'i bir mânâ çıkartmak oldukça müşküldür. Bana kalırsa bu şerait altında tedavi edilenlerin mutlak ölüm nisbeti için elde edilen netice uygun bir mânâ ifade edemez. Mortalitenin son on sene zarfındaki nisbeti iki defa beş seneye ayırmak suretiyle tetkik edecek olursak 1929-1933 seeler zarfında yüzde 0,4 ve 1934-1938 snelerinde ise yüzde 0,3 gibi bir bakışta çok parlak bir seyir takip ettiği ve tedaviden o nisbette iyi netice elde edilmiş olduğu anlaşılabilir. Bu iki beş sene ve tedavî edilen vak'aların sayısı 10283 den 23233 e baliğ olmuş yani hemen bir misli yükselmiş olması dolayısıyla mortalitede görülen bu nisbetten uygun bir mânâ çıkarabilmek için tehlikeye maruz olan vak'a sayıları

nın yüzde nisbetlerinin açık bir tahavvül göstermiş olduğunu kabul etmek lâzımdır. Böyle uygun bir mana çıkarabilmek için elde mevcut sayılar üzerinde durmak mecburiyeti vardır. Yukarıda kabul ettiğimiz devrelerden birincisinde tedaviye rağmen ölenlerin sayısı 56 ve tedavi edilmeyen ölenler ise 64 dır. Bunun ifade ettiği mâna şudur: Bir def'a her şeyden evvel o zaman tatbik edilen tedavi usulü değersiz bir usul değildir, bilâkis o zamanki tedavi edilenler arasında mühim bir kısım çok ciddî ve tehlikeye maruz kalmış vak'alaradır. Buna mukabil ikinci devrede (yani ikinci beş senelik zaman zarfında) tedavi edilenlerin sayısı bir misli kabarmış olmakla beraber tehlikeye maruz ciddî vak'aların sayısının arttığını kabul etmek lâzım geldiğinden ölüm nisbetinin yekûnuna göre ehemmiyetli bir dereceye düşmesi olgun bir neticedir.

Bu şekil izahımızı ikinci bir yoldan daha takviye etmek mecburiyetindeyiz; son senelerde tedavi edilenlerin yekûnu artmış olmasına rağmen tedaviye gelmeden kuduzdan ölenlerin halen ve takriben birinci devredekinin yarısı kadar mevcut olmasıdır. Bundan başka bizim hasta sayılarımızla ehemmiyetli bir derecede ve hakikî bir tehlike arzetmiyen vak'alarında tedavi edildiğini ve bunların son seneler zarfında ciddî bir şekilde artmakta olduğunu kabul etmemiz lâzımdır. Bu aşının tesirinin aynı kalmış olsa dahi mutlak ölüm nisbetinin ehemmiyetli bir şekilde azalmasına sebebiyet vermiş olmak mecburiyetindedir. Elde ettiğimiz sayılara istnat ederek hazırlanan cetvelde yukarıdaki beşer senelik iki gurutpan ikincisinde tatbik edilen aşı tarzı ile alınan tedbirin çok verimli bir netice verdiğini isbat edebiliriz. Bir defa her şeyden evvel bu zaman zarfında umumî nüfusun şiddetle artmış olmasına rağmen hakikî kuduz vak'aalrı (tedavi edilen ve edilemeyenler arasında) sayısı ehemmiyetli bir derecede artmıştır. Ölüm nisbet ve sayısının değişmesindeki hakikî vaziyeti bu sayılardan doğrudan doğruya görmek ve ilk beş sene zarfındaki rakamların fazlalığı ile ifade etmenin imkânı yoktur. Netekim 1934-1938 senelerindeki 100 vak'aya mukabil görülen 120 vak'a hakikatte belki 150 belki de 170 - 180 olması lâzımdır. Son seneler zarfında tedavi usullerinde yapılan yenilikler sayesinde kuduz enstitülerinde tedavi olunanların sayılarının artmasına rağmen bunlar arasındaki ölüm nisbetinin ehemmiyetli bir derecede azaldığını isbat etmektedir ki bilhassa tedavi edilen (9830) vak'ada 54 ölüm görülmesine mukabil 14283 vak'ada yalnız 44 ölüm tesbit olunmuştur. Bundan başka semple aşısının ortaya konulması sayesinde nakil vasıtalarının müsait olmadığı yerlerdeki hastaları da vaktinde tedavi altına almak imkânı elde edilmiştir.

1934 - 1938 e kadar olan beş senelik müddet zarfında semple aşısı ile tedavi edilenlerin gösterdiği mutlak mortalite sayısı hususile kuduz müesseselerinde högyes usulü ile tedavi olunanlardan daha az bir yekûn göstermekle

kalmıyor, bilâkis semple aşısı tatbik edilen vilâyetlerdeki bütün kuduz vak'alarında vasatî olarak diğerlerinden daha küçük bir nisbet gösteriyor. Şimdi acaba hangi usul hangi kaide ile kuduz mücdelesinde matlup gayeye daha verimli bir şekilde varmak mümkün olduğunu mütalea edelim. Her şeyden evvel söylenen bu şerait altında teşhis vasıta ve usullerinin düzeltilerek bir taraftan hakikî tehlikeye maruz olmıyanların lüzumsuz yere tedavilerini bırakmak ve sonra yine bu sayede icabında tedavi müddetini kısaltarak vekayün hoşnutsuzluğunu gidermek ve en nihayet devleti lüzumsuz masraflardan kurtarmak ve tasarruf etmek lâzımdır. Bu mes'ele hiç bir zaman görüldüğü kadar ehemmiyetsiz değildir.

Uzun zaman tedaviyi icap ettiren vak'alarda hastanın bir çok işne yemesi aynı zamanda fazla miktarda aşı olması hastada hoşnutsuzluk ve ademi tahammül halleri husûle getirir. Bunun için çok defa hastalar tedaviyi yanda bırakmaya mecbur olurlar. Halbuki bu gibi vak'alarda bilâhare hakikî kuduz enfeksiyonunun meydana gelmesi her hangi bir ihtimal dahilindedir, lüzumsuz yere yüksek miktarlarla uzun müddet tedavi yapmanın diğer ciddî bir mahzuru da prensip itibarile asgarî bir derecede olabilese aşından sonra bilhassa canlı virüs aşılarile bazı ihtilâtların ve bilhassa paralizilerin zuhur gelmes ve bunun da ölümler neticelenmesidir. Bu noktayı iktisadî bakımdan tetkik edecek olursak aşının sarf ve maddî değerinden başka şahısların kaybettiği iş günlerinin de büyük bir yekûna varıldığını grürüz ki bu iktisadiyat için mühim bir mes'eledir. Çünkü bu aşı malûm olduğu üzere ekseriyetle sıhhatte ve iş görebilir kimselere tatbik olunur, ve böylece şahsın bir çok günler işe gidememesine sebep olur. Tehlikeye maruz kalmadıkları halde tedavi altına alınmaların sayısı benim tahminime göre vasatî olarak senede 50-100 bin işçilik gününden aşağı değildir. Şu halde ehemmiyetli bir sebep olmadan şahsın tedavi altına alınmamasına gayret etmek memleket iktisadi bakımından çok ciddî bir mes'eledir. Fakat teşhis usullerini düzeltmek suretile ortaya konacak olan kaideler her vakit istenilen tesiri husule getirememektedir. Yalnız kuduz da şüpheli madde içerisinde müsbet olarak bulunan neğri cüseymatı tedavinin şekil ve seyri üzerinde mühim bir mana ifade eder. Fakat bu muayenenin neticesi menfi zuhur ettiği zaman kuduz şüphesi ortadan kaldınılmış olamayacağı malûm bir keyfiyet olduğundan tedavinin kesilmesini icap ettirmez. Diğer kaidelerin neticesi ise oldukça bir zamana ihtiyaç gösterdiğinden ancak uzun süren tedavi şekilleri için bilhassa tedavinin henüz sona ermiş olduğu vak'alarda müessir olabilir. Kuduz vak'alarının çok nadir görüldüğü memleketlerde bilhassa hafif vak'aların tedavileri e'deki hayvanın müşahedesine bağlı olup bunun ibraz edeceği kat'î neticeye göre tedavi tatbik olunur, veya tedaviden çıkartılır. Fakat Türkiye'de kuduz mesailinin şimdiki

vaziyeti ile bu şekli tatbik etmek imkânı yoktur. Zira vak'aların mühim bir kısmına ait hayvanların müşahedeye alınmadığı için halen yukarıdaki şekilden istifade edecek vak'a sayısı çok azdır. Şu halde her şeyden önce bu noktanın yani vak'aya sebebiyet veren hayvanı öldürmekten ziyade onun sıhhi halini iyice tesbit için müşahedeye sevk etmenin temini ve düzeltmesi lâzımdır. Buna ilâveten sıhhi teşkiâtın bu yoldaki yeniliklerini artırarak kuduz vak'alarının etrafa yayılmasını önlemek için müşahedeye sevk edilecek hayvan miktarının kısa bir zamanda artırılmasının temini icap eder. Bunun gibi bir yerde hayvanın ölmesini icap ettiren veya ölmüş bu'unan vak'alarda alınacak uygun materyellerin hususî muayene istasyonlarına getirilmesi gönderilmesinin usul haline konulmasına büyük bir mecburiyet vardır. Bu muayene istasyonlarının kâfi miktarda olması gönderme zamanının kısalması süratli mikroskop muayenesi (**Negri cüseymatı**) ve bir de daha emin olarak hayvan tecrübesinin temini bakımından mühimdir. Bu söylenilen usuller ehemmiyetle tatbik olunduktan ve hayvan kuduzile de ciddî ve müessir bir mücadele yapıldıktan sonra ancak vak'aların mühim bir kısmını lüzumsuz yere tedavi etmekten kurtarmak veyahut da tedavi müddetini kısaltmak imkânı elde edilebilir. Bu noktada daha muvafık neticeye varabilmek için sıhhi teşekkülleri (Doktorlar, baytarlar ve sıhhiye memurları) şimdiye kadar olandan daha ciddî ve daha ehemmiyetle ((yaralananları vak'aya sebebiyet verenleri kuduz şüphesi bakımından) takip etmeleri lâzımdır. Bunlar e'deki vak'anın görüş ve hususiyetine göre yakın bir alâka göstererek hastanın kendisine veya muhitine ait bütün malûmatı dikkatli bir surette cemetmeleri mecburiyeti vardır. Bundan başka bu gibi teşekküller hayvanlardaki kuduz hastalığını seyir ve tablosu hakkında şimdiye kadar olduğundan daha fazla bir itimat hasil ederek kuduz şüphesinin kat'i bir teşhise bağlamaları daha faydeli olacağına şüphe yoktur. Bütün bu ihtiyaçların ben Sıhhat Vekâletine tkadim ettiğim raporda zikrettim. Sıhhiye Müdürlüklerine bağlı olmak üzere açılacak merkez muayene lâboratuvarlarında kuduz mücadelesile uğraşan birer şubenin kurularak bunların zamanla arttırılmasına hususî bir lüzum gösterdim. Bu muayene merkezleri mevcut kuduz enstitülerine de raptedilebilir, fakat İstanbul kuduz müessesesinin (kuduz araştırma enstitüsü) namı altında müstakil bir teşekkül olarak kalması lâzım. Bundan başka İstanbul müessesesi ve Ankara merkez hıfzıssıhha müessesesinden kuduz şubeleri için yetişecek mütehasısların tekemmülleri için kurslar açılması ve burada etibbanın uzunca bir müddet çalışmalarından sonra tekâmül ettirilmesine lüzum vardır. Burada ikinci bir mes'ele daha vardır ki o da kuduz tedavi usulierinin daha müessir ve daha mütekâmil bir şekle sokulmasıdır. Elde ettiğim kanaate göre Türkiye'de simple aşısının umumiyetle högyes aşısı yerine ikame etmek için mühim bir

sebepler yoktur. Buna mukabil çok ağır vak'alarda sonuncu şekil kuduz aşısının tatbikinde diğerine tercih olunacak bir çok cihazları mevcut olduğundan tevsi edilmesine bilhassa fevka'ade ani olan vak'alarda müessesemiz tarafından hazırlanan kuduz serumu ile karışık ve şiddetli bir högyes aşısının kullanılmasına ihtiyaç vardır ki bu şekil tedaviden şimdiye kadar çok uygun netice elde edildiğini müşahade etmekteyim .

Bu bakımdan vekâlete arzettiğim teklifte bu gibi çok şiddetli vak'aların vesaiti nakliye itibarile uygun olan en yakın kuduz müessesesine gönderilmesi ve şimdiye kadar mevcut kuduz müesseselerinin yanında şimdiye hiç olmazsa birisi cennapta Adana, diğeri şimalde Erzurum'da olmak üzere högyesle çalışan iki müessesenin yeniden açılması lüzumunu bildirdim. Bundan başka kullanılan usullerin daha verimli olması için mutlaka müşterek ve müttchit bir şekle konulması bilhassa neticeleri kontrol ve bütün netayiş hakkında kat'i bir karar verebilmek için ihtiyaç olduğu kanaatindeyim. Sempile aşısı için bundan epeyce bir zaman evvel daha kuvvetli bir tedavi şeması vekâlete arz edilmiş ve kabul olunarak istasyonlarda esaslı bir şekilde tatbika başlanmıştır. Bu defa högyes usulü için de daha kuvvetli, daha basit, bilhassa serum tedavisi bakımından daha uygun olan bir şemayı hazırlayarak vekâlete arz ettim. İlişik olan bu şemanın tertibinde şu esaslar göz önüne alınmıştır:

1 — Serum tatbik olunacak vak'alardan başka diğer bütün vak'alarda tedavinin başlangıç devri tamamen aynı olacaktır.

2 — Tedavinin esas şeklini tesbit vak'aya sebebiyet veten hayvan muayyen bir zaman içerisinde (kaideten 14 gün) kat'i kuduzun husu'e gelmesine bağlıdır. Bu anlaşıldıktan sonra aşı müddetinin uzatılması ve şiddetlen- dirilmesi yoluna gidilecektir.

3 — Muafiyet tevlidindeki tecrübe edilmiş olan kaidelere göre aşı miktarı bidayette azdan başlamak suretile fasılalı olarak arttırılır ve nihayet en yüksek derecesine vasil olur. Şimdiye kadar mevcut şema'nın ekserisinde haklı olmıyarak daıma küçük dozların tekrarlanması kısa bir zaman içerisinde küçük bir miktardan çok yüksek bir miktarın çıkabilmesi gibi muafiyet kaidelerine uymıyan vaziyetlerden tamamen sakınılmıştır.

4 — Sero-vaccinotonda diğer vak'alarda tatbik edilen högyes aşısının şekline uymak için evvelâ serum aşısı bittikten sonra diğer şema onu takip etmekte ve en sonra iki yüksek aşı dozu daha şırınga edilerek uzatılmış bulunmaktadır.

5 — Her bir kategoriye uygun olmak şartile tedavinin devamı şırıngaların sayısı şırınga edilecek mecmu materyel miktarı şimdiye kadar çok iyi netice veren tedricî değişiklik şekline tamamen tevafuk etmektedir.

Bütün söylenen bu usul ve kaidelerin hepsinin başında bulunması icap



eden diğer bir nokta daha vardır ki o da kuduz mücadelesi ile buna bağlı diğer işlerin kontrolu ihtisas sahibi bir makamdan bilhassa müessesemizin kuduz şubesinden yapılmasıdır. Yüksek sıhhat idaresinin Kuduz mücadelesi işlerine lâzım geldiği kadar ehemmiyet verdiğini görerek müftehir olmakla kalmıyor, bilâkis ileri bir çok tedavilerin ortaya konulduğunu görerek ve memleketin umumî sıhhati için büyük başarılar yapıldığını ve yapılmakta devam edildiğini emniyetle müşahede ediyoruz.

---

Aus dem Merkez Hıfzısıhha Müessesesi, (Prof. Dr. Gotschlich) Ankara.

## DIE WUTSCHUTZIMPfung IN DER TÜRKEI

von

Dr. Stephan Baecher

(Vortrag im Rahmen des Instituts am 2. Mai 1939).

Die Bekämpfung der Tollwut durch Schutzimpfungen der Verletzten — eine der unvergänglichen Ruhmestaten **Pasteur** — reicht auch in der Türkei bis in die allerersten Jahre der Entdeckung dieses Verfahrens zurück. Schon im Jahre 1884, nachdem eben erst Pasteur dieses bekanntgegeben hatte, schickte die türkische Regierung **Zoéros Paşa** nach Paris, um bei Pasteur die neue Methode zu studieren. Leider ist über eventuell in den nächstfolgenden Jahren auf diesem Gebiete erfolgte Massnahmen nichts mehr in Erfahrung zu bringen. Erst aus dem Jahre 1892 ist es bekannt, dass damals im Anschluss an die militärärztliche Akademie im Gülhane - Krankenhaus in Istanbul ein «Da ül kelp» - müessesesi unter der Leitung von **Zoéros Paşa** bestand und Schutzimpfungen durchführte.

Ich verdanke diese Mitteilung, wie auch die weiteren Angaben der besonderen Liebenswürdigkeit des Herrn Dr. **Mahmut Akalin**, Direktor der Hygieneschule unseres Institutes, dem ich bei dieser Gelegenheit hierfür meinen besonderen Dank aussprechen möchte.

Im Jahre 1895 wurde dieses Institut auf Drängen der kaiserlichen Gardes, die von ihm aus eine Ausbreitung der Hundswut befürchteten, nach Nişantaş verlegt. Nach dem Tode von **Zoéros Paşa** im Jahre 1900 wurde über Empfehlung von M. **Nicolle**, der seit dem Jahre 1894 in Istanbul tätig war, ein anderer Schüler **Pasteurs**, **Auguste Marie**, zur Leitung des Institutes berufen. Schon nach 2 Jahren aber ging dieseibe auf den Stellvertreter M. **Nicollies**, **P. Remilinger**, über, unter dessen Führung das Institut, das zunächst wieder nach Gülhane zurückverlegt wurde, einen führenden Platz unter den Lyssa-Instituten erlangte. Nachdem die medizinische Fakultät in Haydar - Paşa neu eingerichtet worden war, gelangte auch das Institut, und zwar im Anschluss an die Veterinär-Fakultät ebendahin. Nach **Remlingers** Abgang im Jahre 1911 ging die Leitung auf **Simon** über, nachdem das Institut inzwischen in einem

Miethaus in Sultan - Ahmet untergebracht worden war. Schon nach 2 Jahren aber übernahm **Haim Naum** die Leitung des Institutes, der sie zunächst gemeinsam mit **Riza Arif**, nach einigen Monaten aber allein für 21 Jahre behielt. In dieser Zeit gelangte das Institut, das schon unter **Simon** wieder in seinen alten Standort in Gülhane zurückverlegt worden war, im Jahre 1922 in das Zükür Hastanesi in Beyoğlu und 1925 nach Çapa, wo es bis zum Jahre 1938 verblieb. Nach Haim Naum's Tode (1934) trat für kurze Zeit **Eşref** und im Jahre 1935 der jetzige Leiter, **Zekâi Muammer Tunçman**, an die Spitze des Institutes. Im Jahre 1938 wurde für das Institut das Gebäude des ehemaligen englischen Hospitals in grosszügiger Weise eingerichtet und damit die Voraussetzung für eine neue Blüte dieses Zweiges der medizinischen Wissenschaft geschaffen.

Lange Jahre blieb das Istanbuler Institut die einzige Stelle, an der in der Türkei Wutschutzimpfungen vorgenommen wurden. Diese Zentralisation konnte aber auf die Dauer, besonders unter den damals bestehenden mangelhaften Verkehrsverhältnissen keineswegs den Bedürfnissen entsprechen und so kam es, wie in anderen Ländern, zur Errichtung von einfacher gehaltenen Tochterinstituten, zuerst 1916 durch Prof. **Server Kâmil Tokgöz** in Sivas und von 1927 an in Konya, Diyarbakır und İzmir. Von diesen Instituten hat jedoch nur das in İzmir einen nennenswerten Anteil an der Durchführung der Wutschutzimpfung übernehmen können, während die anderen über einen bescheidenen, den rein lokalen Bedürfnissen entsprechenden Umfang nicht hinausgelangen.

Eine viel grössere praktische Bedeutung hatte jedoch der Entsch'uss der Sanitätsverwaltung, die Schutzimpfung auf das damals neuentdeckte Semple-Verfahren gestützt für die entfernter gelegenen Viâyete vollkommen zu dezentralisieren. Seit dem Jahre 1932 wurden in rascher Aufeinanderfolge fast alle Viâyete, in denen nicht die früher genannten Stationen errichtet waren, unter zentraler Versorgung mit dem versandfähigen Impfstoff und Kontrolle durch die Wutabteilung des zentralen Hygiene - Institutes in Ankara dem neuen System angeschlossen.

Es bestehen somit derzeit in der Türkei 2 verschiedene Organisationen zur Durchführung der Wutschutzimpfung, die auch mit ganz verschiedenen Methoden arbeiten. Noch ist der Anteil der in den Spezialinstituten behandelten Fälle sehr beträchtlich, doch geht ein steigender Prozentsatz der Gesamtheit auf das neue System über, so dass erstmalig im Jahre 1938 die Zahl der nach Semple behandelten Fälle die der anderweitig behandelten übertraf (2501 gegenüber 2094).

An den Spezialinstituten verdrängte allmählich die **Högyessche Me-**

**thode**, die 1917 zuerst von **Haim Naum** nach der Türkei gebracht worden war, die nach den Prinzipien Pasteurs mit getrocknetem Mark arbeitenden Verfahren, so dass daselbst nunmehr ausschliesslich die erstgenannte Methode, und zwar in zunehmend verstärkten Modifikationen in Gebrauch steht. Da bei diesem Verfahren lebendes Virus fixe in Verdünnung zur Verwendung gelangt, ist es ebenso wie die ursprünglichen Pasteurverfahren nur in Spezialinstituten durchführbar. Obwohl die Sanitätsverwaltung schon im Jahre 1933 einheitliche Vorschriften für die Durchführung der Schutzimpfungen nach Högyes den Stationen zugehen liess, fand ich bei meiner jüngst erfolgten Inspektion derselben grosse Unterschiede in den üblichen Schemen. Eben solche bestehen auch in der sonstigen Arbeitsweise der Institute. Das Istanbuler Institut bearbeitet das gesamte Gebiet der Wutbekämpfung, und zwar ziemlich autonom, während die kleineren Institute mehr oder weniger nur die Durchführung der Impfungen im Auftrag der Sanitätsverwaltungen ihrer Vilâyete besorgen.

In den übrigen Vilayeten, wo die Wutschutzimpfung nach dem Semple - Verfahren eingeführt ist, obliegt die Durchführung dieser Impfungen geeigneten Spezialisten, meist an den Krankenhäusern der grösseren Städte. Sie erhalten die zu behandelnden Fälle von den Aerzten der Regierung, beziehungsweise den Sanitätsdirektionen zugewiesen und berichten an die letzteren. Von diesen werden die Behandlungsprotokolle der einzelnen Fälle an das Zentral - Hygieninstitut eingeschickt, wo sie überprüft und verarbeitet werden. Andererseits werden die Sanitätsdirektionen von diesem Institut aus regelmässig mit Semple - Impfstoff versorgt, den sie den Behandlungsstellen übergeben. Die Sanitätsdirektionen veranlassen auch die Nachkontrolle der Behandelten, die nach Vorschrift nach 6 Monaten durchgeführt werden soll, sei es durch die Behandlungsstellen selbst oder die Regierungsärzte, eventuell bei Übersiedelten durch Vermittlung der neu zuständiger Direktion. Auch hierüber gehen Berichte an das Zentral-Institut.

Die sonstigen Massnahmen der Wutbekämpfung, als Sicherung der Wutdiagnosen durch Verwahrung verdächtiger Tiere, mikroskopische Untersuchungen und Übertragungsversuche, ferner Nachforschung nach Infektionsquellen und eventueller Weiterverbreitung von bekanntgewordenen Fällen aus sind bisher nur in den grösseren Städten in einigermassen befriedigendem Ausmass möglich gewesen, insbesondere da die zur Durchführung derselben erforderlichen veterinären Einrichtungen nur dort bestehen. Auch in dieser Richtung nimmt das Istanbuler Institut eine Sonderstellung ein. Nur hier kann im Institut selbst in einem erheblichen Anteil der Fälle die Diagnose

sichergestellt werden, was sonst nur in einem kleinen Teil der Fälle und unter Inanspruchnahme fremder Institutionen, also zumeist verspätet erfolgen kann.

Bei dieser Sachlage ist die Beurteilung der durch die Schutzimpfungen erzielten Erfolge ausserordentlich schwierig. Die sonst für diesen Zweck in erster Linie herangezogene «absolute Mortalität» der Behandelten scheint mir unter solchen Umständen keine geeignete Grundlage der Beurteilung. Der Rückgang der Mortalität unter den Behandelten von % 0,54 im Quinquennium 1929 - 1933 auf % 0,3 im Zeitraum 1934 - 1938 scheint auf den ersten Blick einen ausserordentlichen Erfolg der Schutzimpfungen anzuzeigen. Da jedoch gleichzeitig die Zahl der in Behandlung Genommenen von 10.283 auf 23,233, also mehr als das Doppelte gestiegen ist, würde jene günstige Deutung nur dann berechtigt sein, wenn der prozentuelle Anteil der wirklich Gefährdeten unter den Impfungen sich nicht wesentlich geändert hätte. Zu dieser Annahme sind wir jedoch auf Grund des vorliegenden Zahlenmaterials gezwungen, wenn wir diesem überhaupt eine Bedeutung beilegen wollen: Den 56 Todesfällen *at Wut* bei Behandelten standen nämlich im ersten Zeitabschnitt 64 *Wutfälle* bei Unbehandelten gegenüber. Das heisst, wenn die damalige Impfung nicht vollkommen wertlos war, so müssen sich unter den damals Behandelten schon weitaus der grösste Teil der wirklich Gefährdeten befunden haben. Mit dem Zuwachs an Behandlungsfällen im zweiten Zeitabschnitt kann daher nur mehr eine bescheidene Anzahl von wirklich Gefährdeten hinzugekommen sein, sodass der Prozentsatz derselben im Gesamtmaterial beträchtlich gesunken sein muss. Diese Auffassung findet ferner ihre Stütze darin, dass trotz der enormen Vermehrung der Behandlungsfälle noch immer eine gewisse Anzahl von *Wutfällen* bei Unbehandelten zu verzeichnen sind, und zwar noch immer etwa die Hälfte der im ersten Zeitabschnitt bekanntgewordenen.

Wir müssen also in unserem Krankenmaterial mit einem unbekanntem, aber jedenfalls sehr beträchtlichen Anteil rechnen, der ohne wirkliche Gefährdung zur Behandlung gelangte und dieser Anteil hat offenbar in den letzten Jahren stark zugenommen. Dies muss auch bei gleichbleibender Wirksamkeit der Schutzimpfungen zu einer starken Verminderung der absoluten Mortalität geführt haben. Gleichwohl glauben wir aus dem uns vorliegenden Material, das in der Tabelle für die beiden erwähnten Quinquennien zusammengestellt ist, einen positiven Erfolg der Schutzimpfungen überhaupt und der in den letzten Jahren eingeführten Massnahmen im Besondern erkennen zu können. Zunächst ist die Zahl der gesamten *Wutfälle* (bei Behandelten und Unbehandelten) trotz der in der Zwischenzeit erfolgten starken Bevölkerungszunahme deutlich gesunken. Dieser Abfall kommt in den Ziffern nicht

einmal voll zum Ausdruck, da im ersten Zeitabschnitt zweifellos eine etwas grössere Zahl von Wutfällen der Feststellung entging, als im zweiten, so dass den 100 Wutfällen in den Jahren 1934-1938 nicht nur 120 Fälle, sondern mindestens 150, wenn nicht 170 - 180 Fälle im vorhergehenden Zeitabschnitt entsprochen hätten. Der besondere Erfolg der Neuerungen in den letzten Jahren ist aber ohneweiters daraus festzustellen, dass die Zahl der Todesfälle bei den in den Spezialinstituten Behandelten trotz Steigerung der Behandlungsziffer sogar absolut gesunken ist, nämlich von 54 unter 9830 Behandelten auf 44 unter 14.283 Behandelten. Andererseits hat auch die Einführung der Schutzimpfung nach **Semple** zweifellos ihren Zweck, den Impfschutz auch in den verkehrstechnisch ungünstig gelegenen Landesteilen zu heben, erreicht. Nicht nur ist die absolute Mortalität unter den nach **Semple** Behandelten im gleichen Zeitabschnitt, nämlich im Quinquennium 1934 - 1938, sogar etwas geringer, als unter den in den Lyssainstituten nach **Högyes** Behandelten, sondern ist auch die Gesamt Mortalität an Wut in den Landesteilen, in denen nach **Semple** geimpft wird, durchschnittlich offenbar kleiner als in denen, die durch die Spezialinstitute versorgt werden.

Welches sind nach alledem die nächsten Ziele auf dem Gebiete der Wutschutzimpfung und durch welche Massnahmen könnten diese gefördert werden?

Bei weitem vordringlich scheint nur unter den gegebenen Umständen eine Verbesserung der Diagnosenstellung, einerseits um die Zahl der zwecklos, das heisst, ohne wirkliche Gefährdung Behandelten tunlichst herabzusetzen, beziehungsweise ihre Behandlung, die sich zum grossen Teil nicht vermeiden lässt, so kurz als möglich zu gestalten, ihnen unnötige Unannehmlichkeiten, dem Staate unnötige Ausgaben zu ersparen.

Diese Gesichtspunkte sind keineswegs von so geringer Bedeutung, als vielleicht angenommen wird. Die Schutzimpfung gegen Wut ist für den Betroffenen mit erheblichen Unannehmlichkeiten verbunden, die in manchen Fällen, besonders wenn grosse Mengen Impfmateriale und viele Injektionen gegeben werden müssen, von den Patienten kaum mehr hingenommen werden, zu willkürlich Unterbrechungen, wenn nicht gar vorzeitigem Abbruch der Behandlung führen. Darüber hinaus liegen bei einer solchen Behandlungsweise stets Wundinfektionen im Bereich der Möglichkeit, wenngleich über solche, insbesondere mit ernsteren Folgen, bisher nicht berichtet wurde. Ebenso ernste Beachtung verdient die Gefahr der sogenannten postvazinalen Paralysen, die, wenn auch in einem minimalen Prozentsatz, insbesondere bei Methoden, die mit lebendem Virus arbeiten, auftreten und sogar letal ver-

laufen können. Was die ökonomische Seite der Angelegenheit betrifft, so muss man mehr noch als die unmittelbaren Kosten der Impfungen, die Verluste an Arbeitstagen in Betracht ziehen, die für die nationale Wirtschaft durch die lange Dauer der Impfbehandlung sonst meist gesunder Personen entstehen. Der Schaden, der durch die Impfungen bei Personen, die gar nicht gefährdet sind, entsteht, muss sich nach meiner Schätzung in der Grössenordnung von 50-100.000 Arbeitstagen pro. Jahr bewegen. Mindestens ohne triftigen Grund sollte daher die Wutschutzimpfung doch nicht angewendet werden.

Leider wirken sich die Massnahmen, durch die eine Verbesserung in der Diagnosenstellung erzielt werden kann, nur teilweise in dem gewünschten Sinne aus. Nur der eventuelle positive Nachweis der sogenannten Negri - Körperchen in wutverdächtigem Material kann für die Art der Durchführung der Impfung in der Regel Bedeutung erlangen. Ein negativer Befund dieser Art schliesst aber bekanntlich die Wut nicht aus, kann daher den Abbruch der Impfungen nicht rechtfertigen. Das Ergebnis der anderen Massnahmen jedoch wird meist erst in einem Zeitpunkt festzustellen sein, wo die Durchführung der Behandlung schon weit fortgeschritten, wenn nicht schon beendet ist. In Ländern, in denen die Wut eine grosse Seltenheit darstellt, pflegt man allerdings den Beginn der Behandlung bei leichten Verletzungen und sichergestelltem Tier bis zur Beendigung der üblichen Beobachtung des letzteren hinauszuschieben. Unter den hiesigen Verhältnissen scheint mir aber ein solches Vorgehen noch nicht gerechtfertigt. Überdies würde es bisher nur für einen kleinen Teil der Fälle überhaupt in Betracht kommen, da in der grossen Überzahl die Tiere bisher nicht in Beobachtung genommen werden können. Eine Verbesserung ist also zunächst in dieser Richtung anzustreben, das heisst, die Sicherstellung des verletzenden Tieres und nicht dessen Tötung muss womöglich erreicht werden. Hierzu müssen die Organe der öffentlichen Sicherheit entsprechende Weisungen erhalten und die Gelegenheiten zur Durchführung der Beobachtung von wutverdächtigen Tieren stark vermehrt werden. Ebenso muss die Möglichkeit geschaffen werden, bei der oft nicht zu vermeidenden Tötung des Tieres wenigstens geeignetes Material an hierfür bestimmte Untersuchungsstationen gelangen zu lassen. Diese Stellen müssen genügend zahlreich sein, um längere Versendungszeiten zu vermeiden und ausserdem nicht nur die mikroskopische Untersuchung, (auf Negri - Körperchen), sondern auch die viel verlässlicheren Passageversuche auf Laboratoriumstiere durchführen können. Erst wenn diese Massnahmen in grösserem Umfang durchgeführt sein werden und insbesondere die Wut auch bei den Tieren durch energische und sachgemässe Bekämpfung seitens der Veterinärbehörden zurückgedrängt sein wird, kann man erwarten, einen grösseren

Teil der eigentlich unnötigen Behandlungen zu vermeiden oder diese abzukürzen. Ein gewisser Erfolg in dieser Richtung wird aber auch dadurch zu erzielen sein, dass die Sanitaetsorgane (Aerzte., Tieraerzte, Sanitaetsbeamte) mehr als bisher bei vorkommenden Verletzungen der Frage nachgehen, ob wirklich ein Grund zum Wutverdacht vorliegt. Sie werden zu diesem Zweck vor allem vomöglich sich selbst durch den Augenschein über die Sachlage zu orientieren und mit grösster Sorgfalt zweckentsprechende Angaben der Verletzten oder ihrer Umgebung einzuholen haben. Auch wird es von grossem Vorteil sein, wenn diese Organe mehr als bisher sich mit dem Krankheitsbild der Wut bei Tieren und den Umständen vertraut machen, aus denen auf Wutverdacht geschlossen werden kann.

Um all diesen Notwendigkeiten gerecht zu werden, habe ich der Sanitätsverwaltung die Eingliederung der Wutbekämpfung in den Aufgabenkreis der in grosszügigster Weise auszugestaltenden Untersuchungsämter in Vorschlag gebracht, die nach und nach bei immer zahlreicher werdenden Sanitätsdirektionen errichtet werden sollen. Diesen Aemtern sollen auch die bestehenden Lyssainstitute angeschlossen werden, mit Ausnahme der Istanbuler Anstalt, die als wissenschaftliches Forschungsinstitut selbständig bestehen bleiben soll. Überdies soll an dieser Anstalt, eventuell auch am Zentralinstitut in Ankara durch Kurse oder längere dienstliche Zuteilung die Gelegenheit zu spezialistischer Ausbildung gegeben werden.

In zweiter Linie taucht die Frage auf, inwieweit die Methodik der Schutzimpfungen eventuell verbesserungsfähig wäre. Nach den in der Türkei gemachten Erfahrungen scheint mir keine Veranlassung gegeben, die Schutzimpfungen nach Semple zugunsten des Högyes-Verfahrens allgemein zurückzudrängen. Immerhin hielte ich es für vorteilhaft, die Gelegenheit zur Durchführung der Schutzimpfung nach letzterer Methode für die besonders gefährdeten Fälle möglichst zu vermehren, zumal die Ergebnisse, die durch eine Kombination der Högyes-Impfungen mit der Anwendung eines an unserem Institute hergestellten Lyssaserums bei extrem schweren Fällen erzielt wurden, bisher ausserordentlich befriedigten. Demgemäss habe ich vorgeschlagen, dass solche Faelle, soweit es die Verhaeltnisse gestatten, aus allen Vilayets der jeweils verkehrstechnisch günstigsten Lyssastation zur Behandlung überwiesen werden sollen und dass neben den schon bis jetzt bestehenden Stellen, wo solche Schutzimpfungen sachgemäss durchgeführt werden können, noch mindestens 2 weitere, neue diesen Zweck gewidmet werden sollen. Hierfür wurden entsprechend den geografischen Verhältnissen Adana für den Süden und Erzurum für den Nord-Osten in Aussicht genommen.



Ferner scheint mir eine gewisse Rationalisierung und Vereinheitlichung der anzuwendenden Verfahren sowohl im Interesse der leichteren Kontrolle, als auch der schliesslichen Beurteilung des Gesamterfolges unbedingt geboten. Für das **Semple**-Verfahren wurde ein verstärktes Schema nach meinen Vorschlägen bereits vor einiger Zeit vom Ministerium den in Betracht kommenden Behandlungsstellen zur Anwendung vorgeschrieben. Aber auch für das **Högyes** - Verfahren, beziehungsweise die damit eventuell zu verbindende Serum-Vakzination habe ich das beiliegende, neue Schema ausgearbeitet, das auf folgenden Grundsätzen aufgebaut ist:

1). Bei allen Fällen mit Ausnahme der zur Serum-Vakzination bestimmten offensichtlich schwersten, wird in gleicher Weise begonnen.

2) Die Differenzierung der Behandlung erfolgt erst in dem Zeitpunkt (in der Regel nach 14 Tagen.), wo auch bereits meist eine Entscheidung über das tatsächliche Bestehen der Wut bei dem verletzenden Tier möglich sein wird. Sie beruht dann ausschliesslich auf der Verlängerung und zunehmenden Intensivierung der Schutzimpfung.

3) Nach den allgemein für die Immunisierung erprobten Regeln steigt die Impfdosis vom Anbeginn an kontinuierlich bis zur am Schlusse gegebenen Höchstdosis. (Die in den meisten Schemen bisher übliche, durch nichts gerechtfertigte Wiederholung kleinerer Impfzyklen, innerhalb welcher jeweils von einer kleinen Dosis zur Höchstdosis angestiegen wird, ist vollkommen vermieden.)

4) Auch bei der Serum-Vakzination schliesst das bei den anderen Fällen übliche Schema der Högyes-Impfungen entsprechend dem Zeitpunkt, mit dem die erstere beendigt ist, an und wird nur um 2 noch erhöhte Impfdosen am Schlusse verlängert.

5) Die bei den einzelnen Kategorien in Aussicht genommene Dauer der Behandlung, Anzahl der Impfungen und Gesamtmenge an injiziertem Material entspricht den bisher mit Erfolg angewendeten Abstufungen.

Als Krönung aller dieser Massnahmen ist eine fachmännische Leitung und Kontrolle aller Angelegenheiten der Wutbekämpfung von einer Zentralstelle aus gedacht, zu der die Wutabteilung unseres Institutes auszugestalten wäre.

Bei dem grossen Verständnis und Entgegenkommen, das die massgebenden Stellen der Sanitätsverwaltung den Fragen der Wutbekämpfung gegenüber bekunden, unterliegt es keiem Zweifel, dass wir auf diesem Gebiete weiteren grossen Fortschritten zum Nutzen und Ruhme des Landes entgegengehen.

## TÜRKİYEDE KUDUZ TEDAVİSİ İSTATİSTİĞİ

(Statistik der Wutbehandlung in der Türkei)

	1929 - 1933			1934 - 1938			1929 - 1938		
	T. 1 Çıkar	Vef. 2	%	T. 1 Çıkar	Vef. 2	%	T. 1 Çıkar	Vef. 2	%
Istanbul Müessesesi	2255	36	0.5	9427	28	0.3	16582	64	0.38
Sivas »	505	9	1.78	964	2	0.2	1469	11	0.75
Diyarbakır »	226	2	0.9	354			580	2	0.35
İzmir »	1346	4	0.3	2837	9	0.31	4183	13	0.31
Konya »	498	3	0.6	701	7	0.71	1199	8	0.67
YEKÜN 3	9830	54	0.55	14.283	44	0.31	24.013	98	0.41
Ankara ve vilâyetler	43	2	0.44	8.950	26	0.29	9.403	28	0.3
YEKÜN 3	10.283	56	0.54	23.233	70	0.3	33.516	126	0.38
Tedaviye ahımı- yan vefat 4		64			30			94	
Vefatın yekûnu 5		120			100			220	

1.) Behandelte

2.) Todesfälle

3.) Zusammen

4.) Todesfälle bei Unbehandelten

5.) Gesamtanzahl der Todesfälle

## Högyes - Philipps usûlüne göre Tedavi şeması

(Behandlungsschema nach Högyes-Philipps)

Tedavi günleri Behandlungs- tag	Hafif vak'alar I.		Ağır vak'alar II	Fevkalâde ağır vak'alar III.
	Temas I a	Yaralanma I b		
1.	0,2 cc Em. <sup>1</sup>	0,2 cc Em. <sup>1</sup>	0,2 cc Em. <sup>1</sup>	5,0 cc Ser. V. <sup>2</sup>
2.	0,3 »	0,3 »	0,3 »	5,0 »
3.	0,4 »	0,4 »	0,4 »	10,0 »
4.	0,6 »	0,6 »	0,6 »	10,0 »
5.	0,8 »	0,8 »	0,8 »	15,0 »
6.	1,0 »	1,0 »	1,0 »	15,0 »
7.	1,2 »	1,2 »	1,2 »	20,0 »
8.	1,4 »	1,4 »	1,4 »	20,0 »
9.	1,6 »	1,6 »	1,6 »	1,6 cc Em. <sup>1</sup>
10.	—	1,8 »	1,8 »	1,8 »
11.	—	2,0 »	2,0 »	2,0 »
12.	—	2,2 »	2,2 »	2,2 »
13.	—	2,5 »	2,5 »	2,5 »
14.	—	3,0 »	3,0 »	3,0 »
15.	—	—	3,0 »	3,0 »
16.	—	—	3,5 »	3,5 »
17.	—	—	3,5 »	3,5 »
18.	—	—	3,5 »	3,5 »
19.	—	—	4,0 »	4,0 »
20.	—	—	4,0 »	4,0 »
22.	—	—	—	5,0 »
24.	—	—	—	5,0 »

I. Leichte Faelle a) Berührung, b) Verletzung.

II. Schwere Faelle

III. Ausserordentlich schwere Faelle

1.) Em. - 1 % Virüs fixe Emulsion

2) Ser. V. - 0,4 g Virus fixe in 10 cc Rabicid Serum.

Ankara Merkez Hıfzıssıhha Müessesesi Farmakoloji şubesi mesaisinden.  
(Direktör Prof. Dr. Paul Pulewka)

Kannabis hakkında farmakolojik muayeneler (Esrar, Haşış)

Mevzu: Cannabis hülâsalarının beyaz fare merkezî asap cümlesi üzerindeki tesirleri hakkında tecrübeler.

Prof. Dr. PAUL PULEWKA ve Dr. AZİZ TEVFIK YEGİNSOY

Terceme eden: Dr. AZİZ TEVFIK YEGİNSOY

Muhtelif cannabis drok nûmunelerinin islahı için merkezî asap cümlesi üzerine vaki tesirlerin tayini hususunda çok çalışılmıştır. Bu saf maddeyi tecrid etmek ve bünyesini meydana çıkarmak için yapılan müteaddit tecrübeler şimdiye kadar mucibi memnuniyet netayıç vermemiştir, ve bunun içindir ki merkezî cümleî âsabiye üzerine müessir cannabis maddeleri için emin, hususî bir kimyevî teamül henüz bulunamamıştır. Cannabis reçinesinde dahi diğer bir çok droklarda olduğu gibi yalnız bir tek müessir madde değil ihtimal ki bir çok müessir maddelerin heyeti umumiyesi müştereken cannabis için karakteristik olan tesemmüm lâvhasını husule getirmektedir; bu sebepten dolaydır ki müessir maddelerin heyeti umumiyesinin tayininde biyolojik tecrübelerden sarfı nazar edilemez.

Ciheti adliye, sıhhiye ve yahut ziraiyeden muayene edilmek üzere muhtelif esrar nûmuneleri ve kuru cannabis nebatı aksamının lâboratuvarımıza sık sık gönderilmesi keyfiyeti hakikaten tesirlerinin daha yakından tetkik edilmesi fırsatını bize vermiştir.

Bu drok gerek menşe' ve şekil, gerekse manzara itibarile kısmen yekdiğerleriyle bariz farklarla ayrıldıkları içindir ki biz evvelâ bütün müşterek tesir şekillerini meydana çıkarmak ve bu tesir delâletile diğer devaların tesirlerinden büsbütün farklı olduklarını bulmak için çalıştık. Aşağıda (\*) bu mevzuun tavzihi için literatüre âit bâzı malûmat verilecektir.

---

(\*) Bu yazımızda yapılan tecrübeler hakkında tebligatta bulunulacaktır. Lâboratuvarımızın diğer bir mesaisinde ise Türkiye'de yetişen muhtelif kenevir nebatı ve esrar nûmunelerinin tesir şiddetleri arasında daima farklar mevcut olduğu tesbit edilmiştir. Bu hususta yapılan muayene netayıcı bilâhara tebliğ edilecektir

Kannabis maddelerininin merkezî cümleî âsabiye üzerine vaki tesiri denilince beden müvazenesi üzerine vaki tesiri anlaşılmalıdır.

**Fraenkel** (1) köpekler üzerinde yapmış olduğu esaslı tecrübelerinde kataleptik halin haşişle zehirlenmenin bir neticesi olduğunu bildirmiştir. Muvafık miktarların itasından sonra hayvanın ârizi veya cebrî olsun gayri tabii ve rahatsız bir vaziyette uzun müddet kaldığına şahit olmuştur. Merkezî cümleî asabiye üzerine vakî tesiri daha yakından tayin etmek üzere **Joel** (2) sâlim köpek ve keza dimağî nisf küreleri çıkarılmış ve deserebre kedilerde mukayeseli muayeneler yaptı. Sâlim hayvanlar muayyen bir miktar kannabis hülâsasınının ağız tarikile verilmesini müteakip muvazenesizlik, tavî hareketlerde azalmak, kataleptik bir hâl ve umurî bir durgunluk göstermişlerdir. Hayvanları tahrik etmekle tekrar uyandırabilmek mümkün olup hattâ hemen hemen normal vaziyetlerini ahyorlardı. Burada şu nokta da calibi dikkattir ki haşişle muameleye tâbi tutulan hayvanlarda vücudun dimağ ciz'î tarafından idare edilen refleksi hemem tamamen normal bir vaziyette kalyordu. Bu neticeden haşişin evvelâ dimağ kısırını nehyetmiş olduğuna hükmetmek mümkündür. Bu noktai nazar **Joe**'lin dimağî çıkarılmış ve deserebre hayvanat üzerinde yapmış olduğu tecrübelerle daha esaslı bir şekilde takviye edilmiştir. Muhtelif dimağ kısır çıkarılmış (Talâmus'u mevcut) kedilerde hülâsanın itâsını müteakip ancak bir muvazenesizlik gördüğü halde deserebre kedilerde (küçük dimağ ve basaları mevcut hayvanlarda) artık hiç bir tesir müşahede edememiştir. Bu keyfiyet ancak Joel tarafından kullanılan münasip miktarlardaki haşiş hülâsaları ile kabil olabilir. Zira Fränkel her ne kadar haşis tesirininin hayvanları öldürebilecek derecede şiddetli olmadığını kabul ediyorsa da bilâhare yapılan tecrübelerle yüksek miktarların öldürücü dahi olabilecek derecede müessir bulunduğunu isbat etmişlerdir.

**Wiechowski** (3) beyaz farelerde büyük miktarların yalnız dimağî uyuşturmakla kalmayıp bilhassa nebatî vazifeleri idare eden merkezî cümleî âsabiye de dahi kuvvetli derecede müessir olduğunu göstermiştir; beden harareti, kan tazyiki, teneffüs ve nabız adedi tekerrürleri şiddetle azalır. Wiechowski'nin alkol gurubuna ait narkotiklerle haşişin tesirleri arasında ölümün zuhuruna kadar refleksi devamı ve vücut vaziyetinde herhangi bir gayri tabülîğin müşahede edilmemesinden ibaret olan bariz bir farkın mevcut olduğu hakkındaki fikirlerinin her vak'a'ya şâmil bir kıymette olmadığını aşağıda göstereceğiz :

Haşişle zehirlenmenin bilâkis ileri derecelerinde haşişin karakteristik ârazına âit tesir şekilleri tedricen zail olur ve diğer narkotiklerde olduğu gibi büyük miktarlarda husule gelen merkezî ve umumî bir felcin zuhuru ekseriya görünür. Wiechowski'nin teklif etmiş olduğu gibi şüpheli maddelerin mua-

zenesinde ölüm keyfiyetinin zuhuru ve hattâ faliç tesirin ileri derecelerinin da- ni her vak'a için bir kriteriyum olamayacağı bize daha doğru görünmekte- dir. Diğer taraftan kannabis müstahzarlarının tesir şiddetlerini ölçmek için Gayer (4) tarafından kullanılan karniye refleksinin madumiyeti de menşee- ri meçhul maddelerin spesifikman tesirlerini tâyine kâfi değildir. Aynı za- nanda karniye vahdetinin dimağ vezaifi üzerinde haşişin tesir şiddetini ölç- neğe muktedir olması keyfiyeti dahi şüpheli ve muhtacı izahtır; çünkü Marx ve Eckhardt (5) in tecrübelerinden sonra anlaşılmuştur ki Bergel (5) metoduna tevfikan ham kannabinol'dan elde edilen muhtelif fraksiyonların ve bunların mahiûtlarının ve hattâ ham kannabinol'ün kendilerine ait karniye refleksini anesteziye eden tesirleri bu maddelerin diğer merkezî tesirleri - ne hiç bir zaman muvazî gitmez; meselâ II numaralı fraksiyon büyük bir emniyeti hâiz olduğu halde karniye refleksi üzerine faliç tesiri salih de- ğildir. Bunun içindir ki kannabis tesiri ile bu tesirin diğer zehirlerden olan farklarının biyolojik olarak tayini için müteaddit kriteriyumların mütalâası faydalı olacaktır.

## T E C R Ü B E

Tarafımızdan muayeneye tâbi tutulan köpek tavuk ve fareler gibi tec- rübe hayvanları arasında sonuncusu kannabis hüfâsalarının mütalâa ve teş- hisi hususunda bize en elverişli göründü. Bu hayvanlarla gayet küçük zehir miktarları tayin edildiği gibi yüksek miktarda tecrübeler dahi yapılabilmekte- dir. Aşağıda yalnız fareler üzerinde yapılmış olan tecrübeler târif edilecek- lerdir :

Bizim tecrübelerimiz aşağıda gösterilecek olan muhtelif drok şekilleri üzerinde icra edilmiştir :

- 1 — Dişi ve erkek kannabis nebatının havai aksamı. Keyf getirici ze- hiri ihtiva eden bir nebat olup olmadığının bilinmesine lüzum hissedilen bu nebatî aksam hükûmet tarafından müessesemize muayene edilmek üzere gönderilmişlerdir .
- 2 — Koyu yeşil veya koyu esmer renkli ve büyük miktarda reçine ih- riva eden haşiş tozları ki bunlar kannabis nebatından yapılmış olup Türkiye'de esrar namile anılmaktadır.
- 3 — Isıtmak ve tazyik etmekle esrar tozundan imâl edilen ve keza esrar namile zikredilen kurutulmuş esrar parçaları.

2 ve 3 numarada zikredilen maddeler polis tarafından tutularak ciheti adliyeden muayeneye gönderilen satımı ve alımı memnu ve üzerinde taşın- ması cezaî müsteczim olan maddelerdir.

Droklar tecrübelerine aşağıdaki tarzda hazırlanmıştır: Misal olarak

0,5 gr.drok 24 saat zarfında üç defa 10 nar santimetre küp Eter de petrole ile oda derecei hararetinde temasta bırakılır ve hülâsası çıkarılır. Bize gelen drok miktarları küçük oldukları cihetle bunlara uygun olmak üzere küçük hacimde ekstraksiyon vesaiti kullanılmıştır. Üçten fazla yapılan ekstraksiyonlar artık reçine vermemişlerdir; üç defada ayrı ayrı eide edilen hülâsalar bir araya getirilir ve eter dö petrol ılık bir hava cereyanı ile uçurulur geride kalan reçine tartılır ve muayyen bir miktar zeytinyağında eritilir müteakiben farenin perituvan cevfi içine bu hülâsadan zerkedilir. Zeytinyağı **Wiechowski** tarafından (3) dahi bir muhallil olarak kullanılmıştı. Alkol ve aseton gibi muhallil maddeler kendilerine mahsus narkotik tesirler dolayısıyla kanna-bisin yaptığı tesire müessir olmakta ve bu suretle büyük karışıklıkları mucip bulunmaktadır. Tecrübe hayvanlarına verilecek miktarların ölçülmesi hususunda ehemmiyete şayan zorluklarla karşılaşmadık. Hacım usûlü tartı usûlüne nazaran daha az hatalı bulunmakta idi.

Aşağıdaki müteaddit tecrübelerde kullanılan yağlı mahlüllerin beher santimetre küpünde 10 miligram reçine bulunmakta idi. Kuvvetli veya zaif zuhur eden reçina mahlülleri, sulandırılarak veya teksif edilmek suretiyle kullanılmıştır.

Takriben üç aylık eski esrar nümune tozundan (286/37) eter dö petrol ile elde edilen hülâsanın muhtelif miktarlarile yapılan tecrübeler aşağıda tafsil edilmektedir. Bu esrar tozundan Eter dö petrol ianesile 20 ‰ nisbetinde reçine çıkarılmıştır.

Küçük bir miktar ve meselâ beyaz farenin beher 20 gramı başına yu- karıda ismi geçen hülâsadan perituvan dahiline 1 miligram zerkedildi. Ev- velâ hayvanlarda malûm olan tav'î harekâtın ziyadesile tahdit edildiği gö- rülür, hayvanlar eğer rahatsız edilmeyecek olurlarsa umumiyetle sakin bir vaziyette dururlar ve ancak nadiren ehemmiyetsiz bir hareket yapar ve yer değiştirirler, hayvanlar sanki derin bir uykuda imiş gibi bir intiba verirler. Baş hiç bir zaman yere konmuş değildir ve gözler ancak gayet nadir olarak kapanır, ekseriya gözler hemen hemen açık kalır, burun zemine amudî ola- rak istinat etmiştir. Haricî bir müessirle ve meselâ hayvana dokunulacak ol- lursa bir kaç saniye için normal bir şekilde hareket etmesine sebebiyet verile- bilir; maamafih çok geçmeden hayvan yeniden gayri müteharrik vaziyete avdet eder zaman zaman hayvanlar bu tesir safhası içinde gıda ve su alırlar. **Druckrey** (6) tarafından haşişe ait tesiri irae için hazırlanmış olan basit bir tertibat ianesile tarafımızdan farenin beher 20 gramı başına 0,75 miligr. hasebile verilen haşiş hülâsamızın verdiği tesiri aşağıdaki şekilde gösteriyo- ruz. İki tecrübe cam kavanozu içinde biri tecrübeye tabi tutulacak diğeri şa- hit olmak üzere bulundurulacak iki fareden her birinin birer kulağına birer ipin

ucuna bağı küçük pensler tutturulmuş olup bu iplerin diğer uçları birer yazıcıya repte edilmişlerdir; bu yazıcılar her iki farenin baş hareketini kimografyon üzerinde göstermeğe hizmet etmektedirler. Devaya hâs olan istirhaî tesirlerle normal istirahat veyahut uyku safhalarının yekdiğerlerinden tefriki için tecrübeler bir çok saatler uzatılmalı ve devanın tesiri uzun müddet devam edecek miktarda olmalıdır.

### Şekil 1.

Kimogram bir günden daha fazla devam eden bir tecrübeyi göstermektedir. Her iki hayvan ayrı ayrı bir büyük faaliyet safhası ve onu takip eden mahdut bir faaliyet devresi göstermektedirler; fakat tecrübeye alınmış farenin tav'î hareketindeki azalmanın şiddeti kontrol fareye nazaran gayet aşikâr olarak göze çarpmaktadır ki bu âraz zerkten evvel ve zerkten bir gün sonra görünmez. Büyük miktarların itasından sonra tesir tabiatile çok şiddetlidir. Tav'î hareketindeki azalma keyfiyetini isbat etmek için hayvanın sadece dikkatli bir müşahede altında bulundurulması kâfidir. Kezalik gayet zayıf haşış tesirleri dahi husule gelen mezkûr tezahürat ianesile zaif dahi olsa yine tanımlanmaktadır. Bilhassa müteaddit kontrol hayvanlarile birlikte müşahede altına alınmak üzere tecrübeye alınmış farelere büyük dozlar ve meselâ 2 miligram hulâsamızdan zerke edecek olursak harekî münasebetlerdeki büyük değişiklikler aşağıdaki tarzda daha iyi belli olacaktır. Eğer normal bir fare şakulî tutulan işaret parmağı üzerine konulacak olursa farenin sıkı bir surette parmağa sarıldığı ve tutunduğu hissedilir, derhal ve yahut bir kaç saniye sonra fare parmağın üzerinde emin bir mahal bulmak üzere dolaşmağa başlar.

Alkol gurubundan Alkol, Kloralhidrate, Üretan, Veronal ve diğer müşahibleri gibi narkotik maddelerin küçük miktarlarına ait tesiri tanımak kolaydır; zira hayvanlar bu maddelerin tesiri altında parmağı pek o kadar kuvvetli tutamazlar. Tesirin çok zaif olduğu vakayide ve hattâ narkotik bir tesirin mevcudiyeti kabili isbat olmasa bile bu alâmetin farkına varılabilir. Parmakta hissedilen inikâsi tutunma ve sarılma kudretinin derecesi daha yüksek narkotik miktarlarla azalır. Yüksek miktarların itasında beyaz fare bir kaç saniye sonra parmaktan düşer ve yahut artık kendisini kuvvetle tutabilecek vaziyette değildir. Kannabis hulâsasından büyük miktarların itasını müteakip farelerde gittikçe yükselen miktarlara muvazi olmak üzere tutunma kudretinde tedricî bir azalma müşahede ettik; buna mukabil mutavassıt miktarlar ve meselâ farenin 20 gramı başma 1-2 miligram yukarıda tarif edilen hulâsadan verilecek olursa tav'î faaliyetteki azalma keyfiyeti üzerinde bir gecikme ve hiç bir suretle zayıflama husûle getirmeyip belki hayvanın tutunma kudretini takviye eder. Muvafık dozlarla bir kaç saat temdit ettirilebilen bu safhada hayvan muayyen bir müddet için sarılı bulunduğu parmakta hiç bir temayül



göstermez, sanki parmağa yapışmış gibi hiss olunur. Bunun böyle olup olmadığı normal fareler üzerinde yapılacak hususî tecrübelerle tavazzuh edebilir. Tav'î faaliyetteki tenakus dolayısıyla henüz nehyedilmemiş olan inikâsî tutunma hareketindeki muvakkat bir uzama keyfiyetinden ibaret olan bu âraz aşağı yukarı malûm olan kataleptik safhaya tevafuk etmektedir.

**Zoth (7), Gayer (8) ve Fromherz (9)** tarafından narkotiklerin hafif tesirlerini tayin için tatbik edilen metoda ittibaen beyaz fare eğer şakulî bir statif üzerine konularak anseri muayeneler yapılacak olursa bu âraz kolaylıkla tanımlanabilecektir. Normal bir beyaz fare statif üzerinde aşağı veya yukarıya doğru muntazaman ve çevik bir hareketle iner veya tırmanır. Müelliflerin gösterdiği ve bizim de kanaat getirdiğimiz gibi alkol gurubundaki narkotiklerin küçük miktarlarla muamele edilen beyaz fareler kararsız ve gayri muntazam hareketlerle statife tırmanır ve oldukça kâfi bir şiddetteki narkozda ise şakulî statif üzerinden aşağıya kayar veya düşer. Bilmukabele müşahedelerimize nazaran muvafık haşîş hulâsası miktarlarla ve meselâ 2 mg. bizim hulâsanuzla muamele edilen beyaz fareler evvelce yerlerini değiştirmek veya vaziyetlerini sağlamlaştırmak için hareket ederlerken bu kerre statif üzerinde bir müddet için hareketsiz tutunmuş olarak kalırlar. İnîkâsî tutunma hareketinin muvakkat bir müddet için uzaması keyfiyetinden ibaret olan bu ârazın, eğer hayvan takriben 0, 5 milimeire kalınlığında düz bir sicimle sıkıca sarılmış 9 milimetre kutrunda bir statif üzerine konulduktan sonra hiç ayaklarını değiştirmeden (fakat ufak bir baş hareketininin ehemmiyeti yoktur.) 40 saniyeden daha fazla bir müddet hareketsiz kalacak olursa müsbet olduğunu kabul ettik. Eğer hayvan bu devrede zaman zaman ve meselâ her 20 veya 30 dakikada bir statif şakulî direği üzerine konulacak olursa tav'î faaliyetteki azalma dolayısıyla tahassül eden mümted bir tutunmadan ibaret olan bu ârazın bir çok saatler ve bazan yirmi dört saatten daha fazla müsbet kaldığı görülür. Tesirin tedricen teessüs ve uzun müddet devamında müessir bir kaç maddeden başka kullanılan muhallilin zeytî oluşu da rol oynamaktadır. Tutunmadaki imtidatla gösterilen bu safha büyük miktarlarda ve meselâ beyaz farenin beher 20 gramı başına 3 miligramdan daha fazla dozlarla ancak kısa bir müddet için müsbet olur, veyahut artık hiç görünmez olur. Bu takdirde eğer hayvan statif üzerine tutturulacak olursa bir kaç saniye sonra aşağı kayar veya düşer. Daha yüksek miktarlarda ise hayvan umumiyetle artık kendini sıkıca tutmak ve direğe sarılmak iktidarını kaybeder. Bu safhada diğer aşîkâr umumî ve merkezî felçler dahî görülür. Zemin üzerine bırakılan hayvan karnı üzerine yastlanmış ve yumuşanmış bir halde yatar. Hayvanın hareketine sebebiyet vermek için kendisine dokunulacak olursa verilen dozlarla mütenasip olmak üzere gayri muntazam ve

sarhoş gibi yürür, veyahut artık hiç bir hareket yapacak vaziyette değildir. Verilen kâfi büyük miktarlardan sonra hayvanı yan veya sırt üstü yatırmak kabildir. Elimizdeki ayar haşış hulâsamızı kullandığımız zamanlar hemen da-ima bu safhaya giren hayvanların öldüğüne şahit olduk. Diğer taraftan başka hulâsaların zerkinî müteakip bazı istisnaları olduğunu gördük. Bu gibi vakalarda hayvanın yan veya sırt üstü yatma vaziyetinde saatlerce kaldığına şahit olduk. Bazı vakalarda hayvan yan veya sırt üstü yatma vaziyetine girmiş bulunurken kendine gelir ve tamamen iyileşebilir. Bu gibi istisnai vakalardaki ayrılığın husulünde kullanılan drokların muhtelif evsafıta olmalarının dahlî tesiri ihtimali mümkün olup bilâhara bunun böyle olup olmadığı hakkında hususî tecrübeler yapılacaktır. Bununla beraber ölümden evvel uzun müddet hayvanın duruş vaziyetini kaybetmesi ve yahut bilâhare iyileşmesi keyfiyeti haşışın aleyhine değildir. (Yazınımı başlangıcında Wicchowski'nin bu hususta ileri sürdüğü fikirlerle bu tecrübeler netayicini mukayese ediniz.)

Aşağıdaki protokollar, yukarıda mezkûr 286/37 numaralı esrar tozuyla yapılan 50 yi müteceviz tecrübeler arasından seçilmiş olup farelerde tavsif edilen tipik esrar tesirini göstermeye yaramaktadırlar.

Protokollarda hususî işaretlerin ifade ettikleri manalar:

I + İşareti zemin üzerinde bırakılan beyaz farenin tav'i hareketinde görülen büyük derecedeki tenakusu, hayvan burnunu yere amuden istinadını, açık kalkan veya yarı kapalı gözleri ifade eder.

II - İşareti statifin şakulî direği üzerinde hayvanın hiç bir ayak hareketi yapmaksızın 40 saniyeden daha fazla bir zaman direktte tutulu kalması keyfiyetini gösterir.

III + İşareti ise tutunma müddetinin 20 saniye veyahut 40 saniyeden daha az devam ettiğini gösterir.

Beher I gram esrar tozundan eter dö petrol ianesiyle 0.2 miligram reçine elde edilmiştir.

Protokol: 1).

11. 3. 938 Beyazfare 14 gr.

9.45 de 0.75 miligr./ 20 gr. hesabıyla fareye 0.075 sm3. zeytinyağ içinde dahili perituvan zerk edildi.

10<sup>48</sup> ze kadar hiç bir kabili teşhis tesir görülmedi.

11<sup>08</sup> Tav'i hareketlerin azalmaya başladığı görüldü. Maamafih bu safhayı normal bir istirahat devresinden emin olarak ayırmaya imkân yoktur.

(; +) Fare amudî statif üzerinde aşağı yukarı tırmanıyor (II -).

11<sup>28</sup> I + , II -.

11<sup>48</sup> Keza.

13<sup>00</sup> Ekseriya gayri müteharrik ve burun yere dikili, gözler açık (I+)

eeğr dokunulursa hayvanın normal bir şekilde hareketi görülür. Hiç bir hareketi ademi intizam yoktur.

Amudî statif üzerinde hemen yukarıya çıkıyor tırmanıyor.

13<sup>30</sup> Yine zemin üzerinde eskisi gibi (I+).

Şakulî statif üzerinde 27 saniye sabit kaldı ve sonra aynı çeviklikle yürüdü. (II ±)

14<sup>00</sup> Zemin üzerinde yine eskisi gibi (I+) Şakulî direkte 43 saniye sabit kaldı (II +).

14<sup>35</sup> Yiyor, dolaşiyor ve arada sırada bir kaç dakika olarak gayri müteharrik kalıyor (I±). Şakulî direkte 23 saniye tutundu kaldı ve sonra aşağıya doğru yürüdü (II ±).

15<sup>00</sup> Yine eskisi gibi zemin üzerinde bulunduğu vaziyette kalıyor. (I+)

Şakulî direkte derhal yukarıya doğru çıkıyor. (II—)

15<sup>50</sup> Tav'i hareketler az, gözleri arada sırada kapalı, burun artık yere dikilmiş değil (I—). Direkte 15 saniye tutulu olarak gayri müteharrik kaldı ve sonra yukarıya çıkmaya başladı.

16<sup>30</sup> Yiyor ve dolaşiyor (I—). Şakulî sütunda bir kaç saniye sonra yürümeye başlıyor (II—).

17<sup>30</sup>za kadar tekrar normal halini aldı.

Bu tecrübe gayet zayıf bir tesiri göstermektedir.

#### Protokol: 2)

II. 3. 938 beyaz fare 14 gr.

10<sup>05</sup> Farenin beher 20 gramı başına 1,5 miligr. hesabıyla eldeki hulâsadan farenin perituvan cevfine 0,15 sm<sup>3</sup> zeytinyağ içinde zerkiyat yapıldı.

10<sup>45</sup> Hayvan hemen ekseriya rahat duruyor. Burun yere dikili değil, gözler ekseriya tamamen kapalı (I—), direğe derhal tutunuyor ve yürüyor (II—).

11<sup>15</sup> Burnunu yere dayamış sakin duruyor. Gözleri yarı açık (I+). Şakulî direkte 26 saniye tutulu kaldı. (II ±). sonra süratle yukarıya doğru tırmandı.

11<sup>25</sup> Vücudun vaziyeti evvelki gibi (I+). Teneffüs yavaşladı ve derinleşti. Direkte 46 saniye tutulu kaldı (II+).

11<sup>48</sup> Zeminde evvelce olduğu gibi vaziyetini muhafaza ediyor. (I+)

Hayvan sabit vaziyetini ancak çok kısa bir zamandan ibaret kalan yem yeme hareketiyle ihlâl ediyor. Direkte 48 saniye tutulu kalıyor (II +), sonra çabuk ve çalâk aşağıya iniyor.

13<sup>30</sup> Zemin üzerinde eski vaziyetini muhafaza ediyor (I+), direkte 62 saniye tutuldu kaldı ve sonra aşağıya süratle indi (II+).

Saat 16 da hayvan aşağı yukarı yine I+, II+ vaziyetlerini muhafaza

ediyordu.

17<sup>00</sup> Ekseriya hayvan burnu yere dikili ve gözleri yarı açık olarak rahat duruyor. I<sup>+</sup>, arada sırada yem yiyor, direkte 37 saniye tutulu kaldı. II<sup>+</sup> ve sonra aşağıya doğru yürüdü.

### 12. 3. 938 ikinci gün saat 10 da :

Beyaz fare az hareket ediyor ve arada sırada burnu yere dikili vaziyette duruyor I<sup>+</sup>. Direkte 27 saniye tutulu kaldı ve sonra tekrar aşağıya doğru indi (II<sup>+</sup>).

### 13. 3. 938 üçüncü gün saat 12 de :

Hayvan hemen hemen vaziyetini muhafaza etmektedir. Direkte derhal yürüyor (I—; II—). Hayvan berhayat..

Tecrübe henüz 24 saat tamamen geçinemiş olduğu halde dahi aşikâr bir tesir gösteriyor.

### Protokol 3):

11. 3. 938 Beyaz fare 14 gr.

9<sup>45</sup> Beher 20 gramı başına 3 milig. hülâsa hesabı 0,3 sn<sup>3</sup> zeytinyağ içinde dahili perituvan zerkiyat yapıldı.

10<sup>05</sup> Hiç bir gayri tabii değişiklik yok.

10<sup>25</sup> Hayvan zemin üzerinde burnunu yere dayamış ve gözleri hemen hemen kapalı olarak rahat duruyor (I<sup>+</sup>). Direkte derhal aşağı yukarı yürüyor (II -).

10<sup>45</sup> Burnunu yere dayamış gözleri tamamen kapalı olmadığı halde rahat duruyor (I+). Direkte 27 saniye tutulu kaldı. II<sup>+</sup>

11<sup>05</sup> Zemin üzerinde burnunu yere dayamış hemen daima hareketsiz duruyor I<sup>+</sup>, Teneffüs yavaşladı, direkte 45 saniye tutulu kaldı (II<sup>+</sup>).

11<sup>25</sup>—11<sup>45</sup> Takriben eski vaziyetini muhafaza ediyor (I<sup>+</sup>, II<sup>+</sup>).

13<sup>00</sup> Burnu yere dayalı gayri müteharik duruyor I<sup>+</sup>, direkte 40 saniye tutulu kaldı (II +). Keza tutunma kudretinde aşikâr bir tenakus var. Hayvan uzun müddet kendi tırnaklarına asılı kalıyor ve sonunda hiç bir enerji yürüme tecrübesi yapmadan statiften aşağı kayıyor.

14<sup>00</sup>—17<sup>30</sup> Daha geniş mikyasta olmak üzere hiç bir tav'i hareket yok I<sup>+</sup>. Direkte hayvan bir kaç saniye duruyor ve sonra düşüyor, yan çevrilmeğe tahammül etmiyor.

12. 3. 938 ikinci gün saat dokuzda hayvan ölü bulundu. Bu tecrübeye hülâsaya ait tesir geceleyin hayvanın ölümünü husûle getirecek şiddette görünüyor.

### Protokol 4):

19. 3. 938 Beyaz fare 13 gr.

9<sup>35</sup> Hayvanın beher 20 gramı başına 6 miligram hülâsa hesabı 0.6

sm<sup>3</sup> zeytinyağı içinde dahili perituvan zerkiyat yapıldı.

9<sup>45</sup> Şe kadar kabili teşhis hiç bir tesir müşahede edilmedi.

10<sup>00</sup> Burnu yere dayalı, gözler açık olduğu halde hareketsiz duruyor (I +) direkte 40 saniye tutulu kalıyor (II +), tutunma kudretinde bariz bir tenakus müşahede olunmakta. Hayvan direktten aşağı düşüyor.

10<sup>15</sup> Hayvan aşağı yukarı eski vaziyetinde duruyor, ve direkte ancak 12 saniye durduktan sonra düşüyor.

10<sup>30</sup> Hiç bir tav'i hareket yok, hayvan karnı üzerine uzanmış istirahat ediyor, artık kendini tutamıyor ve derhai düşüyor. Yan yatırılmıya tahammülü yok.

10<sup>35</sup> Yan yatırılmıya karşı mukavemeti kalmadı.

10<sup>40</sup> Hayvan arka üstü dahi yatırılabilir.

10<sup>42</sup> Hayvanın ölümü.

Bu tecrübeye hülâsa, 67 dakika içinde hayvanın ölümünü inaç edebilecek derecede kuvvetli bir tesire malik olduğunu gösteriyor.

286/37 sayılı esrar tozuyla 50 yi müteceviz yapılan tecrübelerden öldürücü miktarın tayini takriben yapılacak olursa hayvanların yarısını 24 saat içinde öldürecek miktarın beher 20 gram fare başına 3 miligr. hülâsa yani diğer bir ifade ile 15 miligram esrar tozundan ibaret olduğu görülür.

Bu tecrübeye **Wiechowski**'nin de dediği veçhile büyük miktarlardaki haşişle zehirlenmiş hayvanlar dik durma vaziyetini ölümün husûlünden bir kaç dakika evveline gelinceye kadar muhafaza eder gibi görünmektedirler. Fakat diğer esrar tozlarından veya esrar nebatlarından elde edilmiş hülâsalarla bu tecrübeler tekrar edilecek olursa her zaman bunun böyle olmadığını görürüz. Diğer taraftan haşiş nebatından **Bayan Şaziye Edesen** ile heraber eter dö petrol ianesile elde etmiş olduğumuz hülâsa ile yapılan aşağıdaki tecrübeye ise hayvanın yan yatırılmıya karşı bir şey yapamadığı bir safhaya girmiş olmasına rağmen ölmediğini bilâkis iyileştğini gördük. Bu nümuneden (2, 35 gr.) eter dö petrol ianesile, 123,6 miligram hülâsa elde edilmiştir ki takriben 5, 26 % ya tekabül etmektedir. Bu nümuneden istihsâl edilen hülâsanın 20 miligramı bile hayvanı öldüremeyecek kadar tesir itibarile zayıftı.

#### Protokol 5)

8. 12. 937 Beyaz fare 22 gr.

10<sup>28</sup> 0.4 sm<sup>3</sup> zeytinyağ içinde beyaz farenin beher 20 gramı başına 20 miligram hesabı hazırlanan hülâsadan perituvan dahiline zerk yapıldı.

11<sup>12</sup> Hayvan burnunu yere dayamış olduğu halde sakin duruyor (I +). Direkte 21 saniye tutulu kalıyor, ve sonra süratle yukarıya tırmanıyor. II +).

11<sup>40</sup> Hayvan yine aynı vaziyette duruyor. Direkte 40 saniye tutulu kalıyor, ve sonra gayri muntazam hareketlerle aşağıya iniyor. (II +).

11<sup>50</sup> Hayvan zemin üzerinde hareketsiz duruyor (I+), artık direkte tutunamıyor, hayvan ne yan yatırılmıya ne de arka üstü konulmağa razı değildir.

13<sup>70</sup> Yan yatırılmaya ses çıkarmıyor, fakat sırt üstü yatırılmağa muarız.  
13<sup>80</sup> Yan yatırılmağa ses çıkarmıyor ve refleksler mâdum.

Bir gün sonra hayvan iyileşti ve yaşıyor.

Muhtelif esrar tozlarından elde ettiğimiz hülâsaları kullanmak suretile buna benzer birçok vakalar kaydettik. Aşağıdaki müşahede ise bazı vakaların yan veya sırt üstü yatırılmıya ses çıkarmadan bir çok saattler tahammül gösterdiklerini ve bütün buna rağmen yine hiç bir iyilik müşahede edilmeksizin ölümden kurtulamadıklarını ortaya koymaktadır:

360/37 sayılı kuru kannabis yapraklarının bir gramından eter dö petrol yardımıle 46 miligram, yani 4,6 % nisbetinde reçine elde edildi.

6) Beyaz fare 16 5. gr. ağırlığında.

10<sup>17</sup> Hayvanın beher 20 gramı başına 20 miligr. hesabıle 0.2 sm<sup>3</sup> zeytinyağ içindeki hülâsa dahilî perituvan zerk edildi.

10<sup>37</sup> Henüz bir tesir yok.

10<sup>51</sup> Hayvanın çenesi yere dayalı sakin duruyor (I+), Gerek parmak ve gerekse statif üzerindeki tutunma kudretinde aşikâr bir tenakus göze çarpmaktadır. Hayvan bir kaç saniye sonra derhal aşağıya kayıyor.

11<sup>17</sup> 11<sup>30</sup> Aynı vaziyette.

12<sup>00</sup> Hayvan artık direği tutamıyor.

12<sup>15</sup> Yan yatırılmağa tahammül ediyor.

12<sup>35</sup> Keza.

12<sup>55</sup> Keza.

13<sup>05</sup> Arka üstü yatırılmıya da tahammül ediyor, hayvanda bütün refleksler mâdum.

14<sup>00</sup> Keza.

15<sup>00</sup> Keza.

16<sup>00</sup> Keza.

17<sup>00</sup> Keza.

18<sup>30</sup> Hayvan öldü.

Şunu da işaret edelim ki bu son iki hülâsanın küçük miktarları tıpkı 86/37 numaralı birinci ayar hülâsa gibi tesir göstermişlerdir.

Yukarda farmakoloji bakımından tavsif edilen ârazin diğer zehirler ve evaî maddelere ait tesirlerle karıştırılmıyacak kadar kâfi derecede karakteristik olup olmadığı da cayı sualdir. Her şeyden evvel tecrübeye alınan normal farelerin, parmak veya amudî direkte uzun müddet tutunmaları temin dilercek olursa buna alışıklarını ve bu alışmanın da bir hata menbâı olabile-

leceğini unutmamak lâzımdır. 10 dakika veyahut bizim tecrübelerimizde yaptığımız gibi 20 veya 30 dakikalık fasılalarla muayeneler tekrar edilecek olursa bu mahzur bertaraf edilmiş olur. Eğer bu âraz menfi olacak olursa tecrübeyi tekrar etmeğe lüzum yoktur, muayyen fasılanın hitamını beklemek ve müteakiben tecrübeyi bir kerre daha tekrar etmek daha muvafıktır. Hasta hayvanlar bâzı defa bu ârazı kendiliklerinden gösterirler. Bu hayvanlar evvelce yapılacak bir deneme tecrübesile kolaylıkla tecrübe harici bırakılabilirler.

Fromherz (9) muvafık dozlarda morfin şırıngasından sonra hayvanların amudî bir direk üzerinde aşağı yukarı inip çıkmadığını, sabit durduğunu görmüştür. Bu gibi morfinle muamele edilen hayvanlar, kannabis hülâsası alan hayvanlara nazaran şiddetli tekallüsü adediler göstermek suretile ayrılırlar. Bu tekallüsler dolayisile morfin alan hayvanlarda da tutunma kudreti zaafa uğramıştır ve bu takallüsler yüksek bir dereceye vasil olmuş ise tırmanmak istedikleri zaman hemen daima yere düşerler. Morfin alan farelerde bundan başka kannabis alan farelerde olduğu gibi normal faaliyette bir tenakus müşahede olunmaz, ufkî bir zemin üzerine bırakıldıkları vakit ayakları gergin ve dikik vaziyette müteheyyiç gezinirler, fakat bu takallüsler statife tırmanmalarına mani olur.

Bizim mukayeseli müşahedelerimiz göstermiştir ki kannabis'in ne kuvvetli ne de zaif tesirlerinin morfin tesirleriyle karışmasına imkân yoktur. Bilâkis hadakî tevessü ve kuyruk teamülünün müsbet oluşu kannabisle bariz bir şekilde ayrılmasına yarıyan kıymetli delillerdir. Morfin müştekkatı veyahut bil-mukabele afyon alkaloidlerini nazarı itibara alacak olursak bunlardan papaverine'in farenin harekiyeti üzerinde bir dereceye kadar kannabis'e müşabih bir tarzda müessir olduğu görülür. Papaverine'in 2 miligramı farelerde tav'î hareketin tenakusuna sebep olmaktadır ve fare statif üzerinde 40 saniyeden daha fazla bir müddet için gayri müteharrik kalmaktadır. Papaverine'in kannabis'den tefrikına yarıyan farklar meyanında hade kanın tevessüü ve tesir müddetinin daha az imtidatlı oluşu zikredilebilir ki papaverine'in bu tesiri mutâd olarak bir saatten daha az devam etmektedir.

Alkol gurubundaki narkotiklerde ise narkoz ileri derecede ise hade ka takabbuzu görülür. Kannabis tesemmümünde ise myosis yoktur, ancak ö-lümün husûlünden kısa bir zaman evvel hadaka kutrunun hafif tevessüü müşahede edilir. Literatüre bakılacak olursa Bulbocapnine'in de kannabis gibi bir tesemmüm husûle getirmesi ihtimali mevcuttur. Tarafımızdan Bulbocapnine tedarik edildiği takdirde bu husus ayrıca mütalâa edilecektir.

Aynı zamanda sanayide istihsâl edilen Kannabinol müstahzaratının dahi mukayeseli muayenelerinin yapılması lâzımdır. Diğer taraftan şunu da kay-

detmek icabeder ki Fromherz bizim beyaz farelerde tavsif etmiş olduğumuz keyfiyeti müşahede etmemiştir, zira 50 % nisbetinde hazırladığı alkollü hülâsalarla yaptığı tecrübelerinde alkole has olın tesirin kannabis tesiri üzerindeki derecesi, müşahedelerimiz arasındaki esaslı farkları etraflıca izâha kâfi gelmektedir.

Şimdiye kadar yapmış olduğumuz tecrübelere istinaden her bakımdan kannabis tesirine müşabih tesire malik herhangi bir maddenin bulunması hemen hemen mümkün değildir. Yukarda tavsif etmiş olduğumuz tezahüratı şimdiye kadar kannabis nümuneleriyle yapmış olduğumuz tecrübelerin hemen kâffesinde müşahede ettik. Yalnız bunlar arasında nadir olmak üzere tamamen tesirsiz nümuneler dahi mevcut bulunuyordu.

Tavsif ve târif etmiş olduğumuz bu âraz herhangi bir kannabis nümunesinin müessir olup olmadığını tayin etmek hususunda spesifik bir alâmettir. Aynı zamanda tesirin şiddetini standard bir kannabis nümunesile mukayese etmek suretile kıymetlendirmek mümkündür. Fakat kat'î bir kemmî muayeneyi halen yapamıyoruz, zira bu iş için külliyetli miktarda beyaz fareye ihtiyaç vardır.

Yakında yapacağımız bir tebliğde göstereceğimiz gibi muhtelif kannabis nümuneleri yekdiğerlerinden yalnız eter dö petrolla verdikleri reçine miktarlarının tehâlûfü ile değil aynı zamanda muayyen bir miktar reçinaya âit tesir şiddetlerinin farklı oluşuyla da ayrılırlar. Biz aynı zamanda muhtelif kannabis nümüneleri arasında mevcut olan keyfi farkları dahi yakında takip etmek istiyoruz ki bu meselede reçinanın terkibine giren maddelerin miktar ve neveleri hâkim bir rol oynamaktadırlar.

Farmakolojik bakımdan dahi umumî olarak muhtelif kannabis dozlarının muhtelif dimağ nahiyelerine olan tesirleri aşikâr olarak tahdît edilmiş olmaları şayanı dikkattir. Bu keyfiyet muvafık miktarda haşîş hülâsalarının itâsını müteakip dimağın tav'î harekâtı idare eden yukarı merkezlerinin kuvvetli bir surette kannabis'in tesiri altında kalarak tenebbüh kabiliyetinin azalmış olduğu sıralarda, tutunma refleksini idare eden ciz'î dimağdaki (Hirnstamm) merkezin neden sâlim kaldığını izah etmektedir. Diğer taraftan bu meselede dimağ merakizi ulviyesinin tutunma refleksini idâre eden merkez üzerindeki nahî (inhibitrice) tesirinin azalmış olması keyfiyeti dahi rol oynamaktadır, ki tutunma refleksindeki imtidattan ibaret olan spesifik ârazımızı izâh etmektedir.

Beyaz farenin amudî bir statif üzerinde yorucu bir tarzda uzun müddet **futulu** kalmasından doğan taharrüşün heyeti umumiyesi bu tesir safhasında muayyen bir zaman sonra hayvanın vaziyetini tashih etmekten ibaret olan muntazam bir hareketine sebebiyet verebilir ve nihayet miktarların çoğaltıl-



n.ası ile husule gelen felcin bütün dimağ merkezlerine intişar edebileceğini de düşünmek icabeder.

Haşış için karakteristik olan bu tesir, ancak farmakoloji bakımından hiç bir tesiri haiz olmıyan herhangi bir muhallil ve meselâ zeytinyağı kullanmak suretile müşahede edilebilir. Hususî narkotik bir hassaya malik olan her hangi bir mahallilin küçük miktarları bile refleksler üzerine vaki tesirleri dolayısıyla haşış'e hâs olan tesiri teşviş edebilirler.

#### İcmâl :

Şubemize bir arada gelen muhtelif kannabis droklarına (kurumuş kannabis nebatı aksamı ve muhtelif şekillerde bulunan ve esrar adıyla tevsim edilmiş bulunan maddeler.) âit hâs tesirler beyaz fareler üzerinde mütalâa ve tavsif edildi. Kannabis nebatına hâs olan bu tesir, merkezî âsab cümlesi üzerine müessir diğer maddelerle husûle gelen zehirlenme tezahürâtından vuzuhla ayrılabilir, ve kannabis droklarının spesifik muayenelerinde ve tesirlerinin kemmî bakımdan tayinlerinde kullanılabilir. Bilhâssa karakteristik olan tesir safhası, tav'î harekâtın kuvvetli bir surette azaldığı bir devrede tutunma refleksinin vâzih olarak aşikâr oluşudur.

#### Literatür.

- 1) **Fränkel**, Arch., f. exper. Path. u. Pharmakolo. 49 266 (1903) **Yoa-himoğlu**, Handb. d. experim. Pharmakologie II, 2, E, 1114, (**Hoffer und Heubuar**).
- 2) **Joel**, Pfügers Arch. f. d. gesamte Physiologie 209 526 (1925).
- 3) **Wiechowski**, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakolo. 119 Verhandlungen der Deutschen Pharmakolo. Gesellschaft. VI. 1926 S. 49.
- 4) **Gayer**, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakolo. 129 312 (1928).
- 5) **Marx und Eckhardt**, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakolo. 170 395 (1933).
- 6) **Druckrey**, Vergleiche **Perez - Cílera**, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakolo. 111 (1935) und **Druckrey und Köhler**, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakolo. 183 106 (1935).
- 7) **Zoth**, Pfügers Arch. f. Physiologie 86 147 (1901).
- 8) **Gayer**, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakolo. 121. 259 (1927) Anm. S. 272).
- 9) **Fromherz**, Arch. f. exper. Patholo. und Pharmakolo. 121 273 (1927).

Aus der **Pharmakodynamischen Abteilung des  
Central - Hygiene - Instituts, Ankara**  
(Vorstand Professor Dr. **Paul Pulewka**).

**Pharmakologische Untersuchungen über Cannabis (Esrar, Haschisch).**

**1. Mitteilung. Versuche über die Wirkung von Cannabisextrakten auf  
das Zentralnervensystem der Maus.**

von Prof. Dr. **Paul Pulewka** und Dr. **Aziz Tevfik Yeginsoy**

Vielfach war man bemüht, den Nachweis der auf das zentrale Nervensystem wirkenden Bestandteile der Cannabisdrogen zu verbessern. Die zahlreichen Versuche, diese Substanzen rein darzustellen und ihre Konstitution zu ermitteln, haben bisher zu keinem befriedigenden Ergebnis geführt. Eine chemische Reaktion, welche für die auf das Nervensystem wirkenden Stoffe spezifisch ist, konnte daher auch nicht gefunden werden. Wahrscheinlich enthält das Cannabisharz, so wie das auch bei unzähligen anderen Drogen der Fall ist, nicht nur einen, sondern eine ganze Anzahl wirksamer Substanzen, deren Zusammenwirken das charakteristische Intoxikationsbild ergibt. Aus diesen Gründen ist der biologische Versuch zum Nachweis der wirksamen Substanzen nach wie vor unentbehrlich.

Die Tatsache, dass unserem Laboratorium sehr häufig Proben von Esrar oder Teile von getrockneten Hanfpflanzen aus forensischen, sanitären oder landwirtschaftlichen Gründen zur Prüfung übersandt werden, gab uns Gelegenheit, die Wirkung näher zu studieren. Da diese Drogen sich hinsichtlich Herkunft, Form und Aussehen zum Teil stark von einander unterscheiden, so machten wir es uns zunächst zur Aufgabe, die allen Formen gemeinsamen Wirkungen zu ermitteln und sie von der Wirkung anderer Pharmaka zu unterscheiden. In der vorliegenden Mitteilung wird über diese Versuche berichtet.

In einer weiteren Arbeit unseres Laboratoriums wird die wechselnde Stärke der Wirkung verschiedener aus der Türkei stammender Hanf- und Esrarproben geprüft, und es wird darüber später berichtet werden.

Zum Verständnis des Nachfolgenden sei die Besprechung einiger Literaturangaben vorangeschickt. Unter den zentralen Wirkungen der Cannabisstoffe ist der Einfluss auf die Regulation der Körperstellung auffallend.

**Fränkel** (1) beschrieb in seinen grundlegenden Versuchen am Hunde als Folge der Haschischvergiftung kataleptische Zustände. Nach Verabreichung geeigneter Dosen, sah er, dass die Tiere zufällig angenommene oder erzwungene unnatürliche und unbequeme Körperstellungen eine Zeit lang beibehalten. Um den Angriffsort der Wirkung im Zentralnervensystem näher zu bestimmen, führte **Joel** (2) an intakten Hunden, so wie an intakten grosshirnlosen und dezerebrierten Katzen vergleichende Untersuchungen aus. Bei den intakten Tieren zeigten sich nach oraler Verabreichung bestimmter Mengen Extraktum Cannabis Schwankungen, Verminderung der spontanen Bewegungen, kataleptische Zustände und allgemeine Gehemmtheit. Durch äussere Reize konnten die Tiere wieder so weit ermuntert werden, dass sie sich heinahe normal verhielten. Bemerkenswert war es auch, dass die Körperstellreflexe des Hirnstammes sich bei den mit Haschisch behandelten Tieren in ganz normaler Weise auslösen liessen. Wurden diese Befunde dahin gedeutet, dass Haschisch in erster Linie durch Hemmung der Grosshirnrinde wirkt, so fand diese Deutung durch **Joels** Versuche an grosshirnlosen und dezerebrierten Tieren eine weitere Stütze. Der Autor sah bei grosshirnlosen Katzen (Thalamustieren) nach Eingabe der Extrakte nur noch Schwankungen; bei dezerebrierten Katzen (Kleinhirn - Oblongata - Tieren) konnte er überhaupt keine Wirkung mehr beobachten. Dies kann jedoch nur für die von **Joel** verwendeten mässigen Dosen gelten. Denn wenn auch **Fränkel** noch annahm, dass die Haschischwirkung gar nicht stark genug sei, um Tiere (Hunde) zu töten, so ist es inzwischen doch sichergestellt, dass grössere Dosen auch tödlich wirken können.

**Wiechowski** (3) zeigte an Mäusen, dass grosse Dosen nicht allein das Grosshirn lähmen, sondern auch die vegetativen Funktionen des Zentralnervensystems stark beeinflussen: Körpertemperatur, Blutdruck, Atem- und Pulsfrequenz sinken stark. **Wiechowskis** Meinung aber, dass das Fortbestehen der Reflexe und der aufrechten Körperhaltung bis unmittelbar vor dem Tode einen scharfen Unterschied zwischen der Haschischwirkung einerseits und der Vergiftung mit narkotischen Mitteln der Alkoholgruppe andererseits erkennen lassen, konnten wir, wie unten näher gezeigt wird, nicht für alle Fälle bestatigen. Vielmehr verliert das Wirkungsbild in den höheren Graden der Vergiftung mehr und mehr das für Haschisch charakteristische Gepräge und man sieht nicht selten eine allgemeine zentrale Lähmung, wie sie nach grossen Dosen anderer Narkotika auch auftritt. Es erscheint uns daher

---

(1) *Fränkel*, Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol. 49 266 (1903), *Joachimoglu*, Handb. d. Exper. Pharmacol. (Heffter u. Heubner) II, 2, S. 1114.

(2) *Joel*, Pflügers Archiv f. d. gesamte Physiologie 209 526 (1925)

(3) *Wiechowski* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 119 Verhandlungen der Deutschen Pharmacol. Gesellsch. VI, 1926 S. 49.

angebracht, bei der Prüfung der fraglichen Substanzen weder die unspezifische tödliche Wirkung als alleiniges Kriterium zu verwenden, wie dies **Wiechowski** vorschlug, noch die höheren Grade der lähmenden Wirkung überhaupt. Andererseits scheint uns auch das frühzeitige Erlöschen des Cornealreflexes, das **Gayer** (1) zur Messung der Wirkungsstärke von Cannabispräparaten verwendete, für sich allein zum spezifischen Nachweis der Wirksamkeit von Proben unbekannter Herkunft nicht ausreichend. Dass sich die «Cornealeinheit» für die Messung der Wirkungsstärke auf die Hirnfunktionen eignet, ist ebenfalls zweifelhaft, da nach den Versuchen von **Marx** und **Eckhardt** (2) die cornealanästhesierende Wirkung verschiedener aus Rohcannabinol nach **Bergel** (2) gewonnener Fraktionen und ihrer Mischungen, so wie des Rohcannabinols selbst, den übrigen zentralen Wirkungen nicht parallel geht. So zeigt z. B. die Fraktion II eine hohe Toxizität, aber nur inkonstantes Erlöschen des Cornealreflexes.

Zum biologischen Nachweise der Cannabiswirkung und ihrer Unterscheidung von der Wirkung anderer Gifte ist es daher zweckmässig, eine Mehrzahl von Kriterien zu beachten.

### Versuche.

Unter den von uns geprüften Versuchstieren, Hunden, Hühnern und Mäusen zeigten sich die letztgenannten zur Erkennung und zum Studium der Cannabiswirkung als am besten geeignet; mit diesen Tieren lassen sich sehr kleine Giftmengen nachweisen und grössere Versuchsreihen bequem anstellen. Im Folgenden werden nur die Versuche an Mäusen beschrieben werden.

Unsere Versuche erstrecken sich auf folgende Drogenformen:

1) Die getrockneten oberirdischen Teile männlicher und weiblicher Cannabispflanzen. Dieses Material stammte von Behörden, die daran interessiert waren zu wissen, ob die Pflanzen Rauschgift enthielten oder frei davon waren.

2) Die mehr grünlich oder mehr bräunlich aussehenden stark harzhaltigen Haschischpulver, welche von Cannabispflanzen gewonnen und in der Türkei als **Esrar** bezeichnet werden.

3) Die Pasten, welche durch Erwärmen und Pressen des **Esrarpulvers** gewonnen und ebenfalls **Esrar** genannt werden.

Bei Nr. 2 und 3 handelt es sich in der Regel um die forensische Untersuchung von polizeilich beschlagnahmtem Gut, dessen Besitz und Verkauf in der Türkei verboten und strafbar ist.

---

(1) *Gayer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 129 312 (1928)

(2) *Marx* und *Eckhardt*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 170 395 (1933)

Die Drogen wurden in folgender Weise für den Versuch zubereitet. Es wurden beispielsweise 0,5 g Droge im Laufe von 24 Stunden 3 mal mit je 10 ccm Petroläther bei Zimmertemperatur ausgezogen. Waren kleinere Drogenmengen vorhanden, so wurden entsprechend kleinere Volumina Extraktionsmittel verwendet. Weiteres Ausziehen lieferte kein Harz mehr. Die drei Auszüge wurden vereinigt und der Petroläther in gelindem Luftstrom verjagt. Das zurückbleibende Harz wurde gewogen, in bekannten Mengen Olivenöl gelöst und den Mäusen intraperitoneal injiziert. Olivenöl wurde auch von **Wiechowski** (a. a. O.) als Lösungsmittel verwendet. Lösungsmittel wie Alkohol und Azeton haben den grossen Nachteil durch ihre eigne narkotische Wirkung die Cannabiswirkung zu beeinflussen. Wir nahmen die geringere Schwierigkeit der exakten Dosierung der öligen Lösung in Kauf, da der hierdurch bedingte Fehler weniger ins Gewicht fiel. In der Mehrzahl der folgenden Versuche enthielt 1 ccm öliger Lösung 10 mg Harz; bei stark oder schwach wirksamen Harzen wurden auch verdünntere oder konzentriertere Lösungen gebraucht.

Im Folgenden werden Versuche mit verschiedenen Dosen des aus einem bestimmten, etwa drei Monate alten Esrarpulver Nr. 286/37 gewonnenen Petrolaetherextraktes beschrieben. Aus dem Pulver liessen sich mit Petrolaether 20 % Harz extrahieren.

Kleine Dosen, z. B. 1 mg je 20 g Maus, welche von dem genannten Extrakt intraperitoneal injiziert wurden, führten zunächst zu der bekannten hochgradigen Einschränkung der Spontanbewegung. Die Tiere sitzen, wenn sie nicht aufgestört werden, im allgemeinen ruhig und führen nur selten geringe Bewegungen und Ortsveränderungen aus. Die Tiere machen nicht den Eindruck, als ob sie tief schliefen. Der Kopf wird nie untergesteckt und die Augen werden nur sehr selten geschlossen, meist bleiben sie mehr oder weniger weit geöffnet. Die Schnauze wird steil auf den Boden aufgestützt. Durch äussere Reize, wie Anstossen, können die Tiere für Bruchteile einer Minute zu normaler Fortbewegung veranlasst werden. Doch fallen sie bald wieder in den Zustand der Unbeweglichkeit zurück. Von Zeit zu Zeit nehmen sie auch in diesem Wirkungsstadium Nahrung und Wasser zu sich.

Folgende Abbildung bringt die Wirkung von 0,75 mg je 20 g Maus unseres Extraktes mit Hilfe der einfachen Anordnung von **Druckrey** (1) zur Anschauung. Je ein Ohr der behandelten Maus und einer unbehandelten Kontrollmaus, die sich in verschiedenen Versuchsgläsern befinden, sind

(1) *Druckrey*. Vergleiche *Perez-Cirera*. Arch. f. exp. Path. u. Pharm 180 111 (1935) und *Druckrey* und *Köhler*, Arch. f. exp. P. u. 183 106 (1935).

hier mit Hilfe von Klammern und Fäden mit zwei Schreibhebeln verbunden, welche die Bewegungen des Kopfes der beiden Tiere auf dem Kymographion aufzeichnen. Um die Wirkung beruhigender Pharmaka von den normalen Ruhe- oder Schlafperioden der Mäuse zu unterscheiden, muss der Versuch über viele Stunden ausgedehnt werden und die Wirkung der Mittel eine langdauernde sein.

### Abbildung: 1

Das Kymogramm zeigt einen über mehr als einen Tag ausgedehnten Versuch. Beide Tiere zeigen wechselnde Perioden grösserer und geringerer Aktivität. Man erkennt aber deutlich, dass die Spontanbewegungen der behandelten Maus gegenüber der Kontrollmaus stark eingeschränkt sind, und dass dieses Symptom vor der Injektion und am Tage nach der Injektion fehlt. Nach Verabreichung grösserer Dosen ist die Wirkung natürlich viel stärker. Um die Verminderung der Spontanaktivität nachzuweisen, genügt jedoch die blosser Beobachtung der Tiere. Auch sehr schwache Cannabiswirkungen lassen sich durch das Auftreten der genannten Erscheinungen leicht erkennen, besonders wenn man einige unbehandelte Kontrolltiere daneben beobachtet.

Werden den Mäusen etwas grössere Dosen, z. B. 2 mg des Extraktes, injiziert, so lassen sich auf folgende Weise weitere Veränderungen ihres motorischen Verhaltens nachweisen.

Wenn man eine normale Maus an den senkrecht nach unten gehaltenen Zeigefinger setzt, so fühlt man, dass sich das Tier mit einer gewissen Kraft an den Finger anklammert. Sofort oder nach einigen Sekunden beginnt die Maus am Finger herumzuklettern, um eine sichere Lage zu suchen.

Die Wirkung kleiner Dosen narkotischer Mittel der Alkoholreihe, wie Alkohol, Chloralhydrat, Urethan, Veronal oder dergleichen ist leicht daran zu erkennen, dass die Tiere sich weniger fest anklammern. Dies bemerkt man schon bei sehr schwachen, sonst kaum nachweisbaren narkotischen Wirkungen. Die am Finger fühlbare Kraft der reflektorischen Anklammerung nimmt mit steigender Narkotikumdosis ab. Bei höherer Dosierung fällt die Maus nach wenigen Sekunden vom Finger ab, oder sie ist überhaupt nicht im Stande sich festzuhalten.

Nach grösseren Gaben Cannabisextrakt beobachten wir bei der Maus ebenfalls eine mit steigender Dosis abnehmende Kraft der Anklammerung. Mittlere Dosen dagegen, z. B. 1-2 mg je 20 g unseres oben genannten Extraktes bewirken bei herabgesetzter Spontanaktivität eine verlängerte und keineswegs abgeschwächte, sondern eher verstärkte Anklammerung. In die-

sem bei geeigneter Dosis Stunden lang anhaltendem Stadium zeigt das Tier für eine gewisse Zeit nach dem Ansetzen keine Neigung am Finger herumzuklettern. Man hat das Gefühl, als ob die Maus am Finger klebe. Ob hier die Anklammerung tatsächlich mit grösserer oder geringerer Kraft erfolgt als bei normalen Tieren muss durch besondere Versuche geklärt werden. Dieses Symptom der zeitlich verlaengerten reflektorischen Anklammerung, das durch die Verminderung der Spontanaktivität bei ungehemmtem Anklammerungsreflex entsteht, entspricht ungefähr der bekannten «kataleptischen» Wirkungsphase.

Im Reihenversuch laesst sich dies Symptom bequemer nachweisen, wenn man die Maus, so wie es **Zoth** (1), **Gayer** (2) und **Fromherz** (3) zum Nachweis schwacher narkotischer Wirkungen taten, an ein senkrecht stehendes Stativ bringt. Eine normale Maus klettert in der Regel alsbald behende an der Stange auf- oder abwaerts. Wie die Autoren zeigten und wovon wir uns auch überzeugten, klettert eine mit schwachen Dosen eines Alkoholnarkotikums behandelte Maus mit ataktischen unsicheren Bewegungen und bei genügend starker Narkose gleitet oder fällt das Tier von der Stange herab.

Im Gegensatz zu diesem Verhalten verbleiben nach unserer Beobachtung die Mäuse unter dem Einfluss einer geeigneten Gabe Haschischextrakt (z. B. 2 mg unseres Extraktes) eine gewisse Zeit regungslos ans Stativ geklammert, ehe sie Bewegungen zur Veränderung oder Sicherung ihrer Lage vornehmen. Wir bezeichneten das Symptom der zeitlich verlängerten reflektorischen Anklammerung als positiv, wenn die Tiere nach dem Ansetzen an eine 9 mm dicke und mit einem etwa 0,5 mm starken glatten Bindfaden fest umwickelte Stativstange länger als 40 Sekunden verharren, ohne die Pfotenstellung zu verändern; etwaige Kopfbewegungen störten nicht.

Wenn man die Tiere während dieses Stadiums in gewissen Zeitabschnitten, z. B. alle 20 oder 30 Minuten an die Stange ansetzt, so kann man das Symptom der verlängerten Anklammerung bei herabgesetzter Spontanaktivität viele Stunden, manchmal mehr als 24, positiv finden. Für den langsamen Eintritt der Wirkung und die lange Dauer mag ausser der bekannten Eigenart der wirksamen Substanzen auch das ölige Lösungsmittel von Bedeutung sein.

Bei weiterer Erhöhung der Extraktdosis über 3 mg je 20 g tritt das Stadium, welches durch die Verlängerung der Anklammerung gekennzeichnet ist,

---

(1) *Zoth* Pflügers Archiv f. Physiol. 86 147 (1901)

(2) *Gayer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 121 259 (1927) Anm. S. 272

(3) *Fromherz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 121 273 (1927)

nur für kurze Zeit oder gar nicht mehr in Erscheinung. Wenn nun das Tier an die Stange gebracht wird, so gleitet oder fällt es schon einige Sekunden danach und bei weiterer Erhöhung der Dosis verliert es überhaupt die Fähigkeit sich festzuhalten oder die Stange zu ergreifen. Es werden jetzt auch andere Zeichen allgemeiner zentraler Lähmung deutlich. Auf ebenem Boden liegt das Tier schlaff auf dem Bauch; zur Fortbewegung veranlasst, kriecht es je nach der Dosis ataktisch und schwankend weiter oder es ist überhaupt nicht mehr im Stande sich zu bewegen. Nach genügend grosser Gabe ertragen die Tiere schliesslich Seitenlage oder Rückenlage. Diese Tiere sahen wir bei Verwendung unseres «Standartextraktes» fast immer bald nach Eintritt dieser Erscheinungen eingehen. Andererseits sahen wir nach Injektion anderer Extrakte auch Ausnahmen. Hier wurden Seitenlage oder Rückenlage stundenlang ertragen, ehe die Tiere eingingen, und in manchen Fällen erholten sich die Tiere, welche bereits Seitenlage ertragen hatten, vollständig wieder. Ob diese Unterschiede tatsächlich von der Art der Droge abhängen, wie es den Anschein hat, wird in späteren Versuchen geprüft werden. Jedenfalls spricht der Verlust der aufrechten Körperhaltung längere Zeit vor dem Tode oder bei später überlebenden Tieren nicht gegen Cannabis.

(Vergleiche hierzu das in der Einleitung über **Wiechowski** Gesagte).

Folgende Protokolle, die aus einer Zahl von mehr als 50 Versuchen mit dem obengenannten Esrarpulver Nr. 286/37 herausgegriffen worden sind, sollen als Beleg für die beschriebene typische Cannabiswirkung an der Maus dienen.

In den Protokollen bedeutet:

I + hochgradige Einschränkung der Spontanbewegungen auf ebener Fläche, Aufstützen der Schnauze, Offenbleiben, bzw. unvollständiges Schliessen der Augen.

II + bedeutet: An der senkrechten Stange verharrt das Tier länger als 40 Sekunden angeklammert, ohne die Pfotenstellung zu verändern.

II ± bedeutet Anklammerung länger als 20 und weniger als 40 Sekunden.

Aus je 1 g des Esrarpulvers wurde mit Petroläther 0,2 mg Harz gewonnen.

1) 11.3.1938. Maus 14 g.

9,48 0,75 mg/20 g Extrakt in 0,075 ccm Olivenöl intraperitoneal injiziert.

Bis 10.48 keine erkennbare Wirkung.

11.08 Spontanbewegungen scheinen vermindert, doch von normalen



Ruheperioden nicht ganz sicher zu unterscheiden. (I  $\pm$ ). Klettert an der Stange behende auf- und abwärts. (II —)

11.28 Ebenso (I  $\pm$ , II —)

11.48 Ebenso.

13.00 Meist unbeweglich mit aufgestützter Schnauze. Augen offen (I+)  
Nach Anstossen normale Fortbewegung, keine Ataxie.

Klettert an der Stange sofort aufwärts. (II —)

13.30 Auf ebener Fläche wie vorher (I+). Bleibt an der Stange 27 Sekunden angeklammert und klettert dann behende weiter. (II  $\pm$ )

14.00 Auf ebener Fläche wie vorher (I+).

Bleibt an der Stange 43 Sekunden angeklammert (II+).

14.35 Frisst, geht umher und bleibt dazwischen für Minuten bewegungslos mit aufgestützter Schnauze sitzen (I $\pm$ ).

Bleibt an der Stange 23 Sekunden angeklammert und klettert dann abwärts. (II  $\pm$ ).

15.00 Verhalten auf ebener Fläche wie vorher. (I  $\pm$ ). Klettert an der Stange sofort aufwärts (II—).

15.50 Geringe Spotanbewegungen. Augen zeitweise geschlossen. Schnauze nicht mehr aufgestützt (I — ). Bleibt an der Stange 15 Sekunden angeklammert und klettert dann aufwärts. (II — ).

16.30 Frisst und geht umher. (I — ). Klettert an der Stange nach wenigen Sekunden (II — ).

Bis 17.30 normales Verhalten.

Dieser Versuch zeigt eine sehr geringe Wirkung.

2) II.3.1938 Maus 14 g.

10.05 1,5 mg je 20 g Extrakt in 0,15 ccm je 20 g Olivenöl intraperitoneal.

10.45 Sitzt meist ruhig. Schnauze nicht aufgestützt. Die Augen werden oft völlig geschlossen (I — ). Klettert sofort an der Stange (II — ).

11.15 Sitzt still mit aufgestützter Schnauze. Augen halb geöffnet (I+). Bleibt an der Stange 26 Sekunden angeklammert. Klettert dann schnell aufwärts (II  $\pm$ ).

11.25 Körperhaltung wie vorher (I+). Atmung verlangsamt und vertieft. Bleibt 47 Sekunden an der Stange angeklammert. (II +).

11.48 Verhalten auf ebener Fläche wie vorher (I+), nur gelegentlich von kurzer Fresstaetigkeit unterbrochen. Bleibt an der Stange 48 Sekunden angeklammert (II+). Klettert dann geschickt und schnell abwärts.

13.30 Verhalten auf ebener Fläche wie vorher (I+). Bleibt an der Stange 62 Sekunden angeklammert und klettert dann schnell aufwärts (II +).

Bis 16 Uhr bleibt das Verhalten annähernd das gleiche (I+ II+).

17.00 Sitzt meist ruhig mit aufgestützter Schnauze und halb offenen Augen. (I+). Bleibt an der Stange 37 Sekunden angeklammert, klettert dann aufwärts (II ±).

12.3.1938 2. Tag.

10.00 Die Maus bewegt sich wenig und sitzt zuweilen mit aufgestützter Schnauze da (I ±). An der Stange bleibt sie 27 Sekunden angeklammert und klettert dann träge aufwärts (II ±).

13.3.1938 3. Tag.

12.00 Das Tier zeigt auf ebener Fläche normales Verhalten und klettert sofort an der Stange (I— II—)

Das Tier überlebt.

Der Versuch zeigt eine deutliche Wirkung, die auch nach 24 Stunden noch nicht ganz verschwunden ist.

3) 11.3.1938. Maus 14 g.

9.45 3 mg je 20 g. in 0,3 ccm Olivenöl intraperitoneal.

10.05 Keine Abweichung von der Norm.

10.25 Sitzt auf ebener Fläche ruhig mit aufgestützter Schnauze, Augen fast geschlossen (I+) Klettert an der Stange sofort auf- und abwärts (II —).

10.45 Sitzt ruhig mit aufgestützter Schnauze, Augen nicht ganz geschlossen (I+). Bleibt an der Stange 27 Sekunden angeklammert (II ±).

11.05 Auf ebener Fläche fast immer bewegungslos mit aufgestützter Schnauze (I+). Atmung verlangsamt, bleibt an der Stange 45 Sekunden angeklammert (II +).

11.25 - 11.45 Verhalten etwa wie vorher (I+, II+).

13.00 Bewegungslos mit aufgestützter Schnauze (I+).

Bleibt an der Stange über 40 Sekunden angeklammert (II+). doch ist die Kraft der Anklammerung deutlich vermindert, das Tier hängt eine Zeitlang an den Krallen und rutscht endlich ab, ohne energische Kletterversuche zu machen.

14.00-17.30 Weiterhin keine Spontanbewegungen (I +).

An der Stange hält sich das Tier wenige Sekunden und fällt dann herunter. Seitenlage wird nicht ertragen.

12.3. 2. Tag 9.00 Tot aufgefunden.

In diesem Versuch zeigt sich eine ziemlich starke Wirkung, die im Laufe der Nacht zum Tode führt.

4) 19.3.1938. Maus 13 g

9.35 6 mg je 20 g Extrakt in 0,6 ccm Olivenöl intraperitoneal. Bis 9.45 keine erkennbare Wirkung.

10.00 Bewegungslos, mit aufgestützter Schnauze, Augen offen (I+). Bleibt an der Stange über 40 Sekunden angeklammert. (II+). Die Kraft der Anklammerung ist deutlich verringert, das Tier faellt von der Stange herunter.

10.15 Verhalten aehnlich wie vorher, doch faellt das Tier schon nach 12 Sekunden von der Stange.

10.30 Keine spontane Bewegung. Das Tier ruht gestreckt auf dem Bauche, es kann sich an der Stange nicht halten und faellt sofort ab. Seitenlage nicht ertragen.

10.35 Seitenlage wird ertragen.

10.40 Rückenlage wird ertragen.

10.42 Tod des Tieres.

Der Versuch zeigt eine starke Wirkung, die in 67 Minuten zum Tode führte.

Aus den mehr als 50 Versuchen, welche mit dem Esrarpulver Nr. 286/37 angestellt wurden, ergab sich, dass die tödliche Dosis, d. h. die Menge, bei der etwa die Haelfte der Tiere innerhalb von 24 Stunden einging, bei 3 mg je 20 g Extrakt, entsprechend 15 mg Esrarpulver lag. In diesen Versuchen schien sich die oben erwähnte Angabe Wiechowskis zu bestaetigen, dass die mit grösseren Dosen vergifteten Tiere die aufrechte Körperhaltung bis kurz vor dem Tode beibehalten.

Dass dies jedoch nicht immer der Fall ist, konnten wir nach Verabreichung von Extrakten, welche aus anderen Esrarpulvern oder getrockneten Hanfpflanzen gewonnen waren, feststellen. Aus dem folgenden Versuche, der mit dem Petrolaetherextrakt der getrockneten Hanfpflanze gemeinsam mit Frl. Şaziye Edesen angestellt worden war, ergibt sich, dass die Tiere, welche bis zum Ertragen der Seitenlage vergiftet worden waren, sich noch vollstaendig erholen konnten. Die Pflanze war im Herbst 1937 gepfückt, getrocknet und eingesandt worden. Aus 2,35 g Droge wurde 123,6 mg Petrolätherextrakt, das ist 5,26 % gewonnen. Der Extrakt erwies sich als so schwach wirksam, dass 20 mg noch nicht tödlich wirkten.

8. 12. 1937 Maus 22 g.

10.28 20 mg je 20 g Extrakt in 0,4 ccm Olivenöl.

11.12 Maus sitzt still mit aufgestützter Schnauze. (I+).



Bleibt an der Stange 21 Sekunden angeklammert und klettert dann schnell aufwaerts.

11.40 Maus sitzt still mit aufgestützter Schnauze. Bleibt über 40 Sekunden an der Stange angeklammert und klettert dann mit ataktischen Bewegungen abwärts. (11+).

11.50 Sitzt auf ebener Flaechе bewegungslos (1+). Kann sich nicht mehr an der Stange festhalten. Das Tier ertraegt weder Seitenlage noch Rückenlage, sondern richtet sich sofort auf, wenn es in diese Lage gebracht wird.

13.00 Ertraegt Seitenlage, nicht aber Rückenlage.

11.20 Ertraegt Seitenlage und ist reflexlos.

Das Tier erholt sich im Laufe des folgenden Tages und überlebt. Einen ähnlichen Verlauf beobachteten wir bei der Anwendung einiger Extrakte, die aus verschiedenen Esrarpulven gewonnen waren.

Folgendes Versuchsbeispiel zeigt, dass in gewissen Faellen der Tod auch viele Stunden, nachdem Seitenlage und Rückenlage ertragen wurde, eintrat, ohne dass dazwischen eine Erholung zustande kam.

Aus 1 g getrockneten Cannabisblaettern wurde 46,0 mg Harz, d. h. 4,6 % extrahiert.

Maus 16,5 g.

10.17 20 mg je 20 g in 0,2 ccm je 20 g Olivenöl intraperitoneal.

10.37 Noch keine Wirkung.

10.57 Sitzt ruhig mit aufgestützter Schnauze (1+).

Die Kraft der Anklammerung am Finger und an der Stange ist deutlich vermindert. Das Tier gleitet nach einigen Sekunden ab.

11.17 - 11.37 Zustand unverändert.

12.00 Das Tier kann die Stange garnicht mehr ergreifen.

12.15 Seitenlage wird ertragen.

12.35 Ebenso

12.55 Ebenso

13.05 Rückenlage wird ertragen. Das Tier ist völlig reflexlos.

14.00 Ebenso

15.00 Ebenso

16.00 Ebenso

17.00 Ebenso

18.30 tot.

Es sei bemerkt, dass die beiden letztgenannten Extrakte in kleineren Do-

sen durchaus ähnliche Wirkungen gaben, wie der Extrakt Nr. 286/37.

Es ist zu fragen, wie weit die beschriebenen pharmakologischen Cannabisreaktionen charakteristisch genug sind, um Verwechslungen mit anderen Gift- und Arzneiwirkungen auszuschliessen. Es ist zunächst auf die Fehlerquelle aufmerksam zu machen, dass ein kleiner Teil der Mäuse es auch im unbehandelten Zustande lernt, an der Stange ruhig angeklammert zu verharren, wenn man sie längere Zeit oft hintereinander ansetzt. Durch Intervalle von 10 Minuten oder wie in unseren Versuchen von 20 bis 30 Minuten wird der Fehler mit Sicherheit vermieden. Wenn das Symptom der Anklammerung negativ ausfällt, ist es zwecklos den Versuch sofort zu wiederholen; es ist vielmehr der Versuch erst nach Ablauf des Intervalles wieder auszuführen. Kranke Tiere zeigen dieses Symptom manchmal von vornherein, sie sind im Vorversuch leicht auszuschalten.

**Fromherz** (1) sah nach Injektion geeigneter Dosen Morphin, dass Mäuse sich an dem senkrecht stehenden Stabe halten, ohne auf und abwärts zu klettern. Solche mit Morphin behandelte Mäuse zeigen jedoch - und hierin unterscheiden sie sich aufs deutlichste von den Cannabistieren - auffallende Muskelspasmen. Durch diese Spasmen ist die Fähigkeit der Tiere sich anzuklammern herabgesetzt, und bei hochgradiger Ausbildung dieses Zustandes pflegen die Tiere beim Versuch zu klettern herunterzufallen. Die Morphinmäuse zeigen ferner im Gegensatz zu den Cannabismäusen keinen verminderten Antrieb zu Bewegungen (auf ebennem Boden gehen sie vielmehr lebhaft und steifbeinig umher) sondern die Spasmen hindern sie am senkrechten Stabe zu klettern. (**Fromherz**). Unsere vergleichenden Beobachtungen zeigten, dass weder starke noch schwache Cannabiswirkungen mit der Morphinwirkung an der Maus verwechselt werden können, zumal auch Pupillenerweiterung und Schwanzphänomen weitere Unterscheidungsmerkmale darstellen.

Unter den Morphinderivaten, bzw. Opiumalkaloiden zeigte das Papaverin eine Wirkung auf das motorische Verhalten der Maus, die der Cannabiswirkung bis zu einem gewissen Grade ähnlich ist. Dosen um 2 mg dieses Alkaloides bewirken bei der Maus ebenfalls Verminderung der Spontanbewegung, und an der Stange verharren die Tiere länger als 40 Sekunden angeklammert, bevor sie weiter klettern. Unterscheidungsmerkmale gegenüber der Cannabiswirkung sind hier ebenfalls Pupillenerweiterung und die sehr viel kürzere Wirkungsdauer, die meist weniger als eine Stunde beträgt.

Nach Eintritt tiefer Narkose kennzeichnet sich die Wirkung der Alkohalnarkotika bei der Maus durch Pupillenverengung. Bei der Cannabisver-

---

(1) *Fromherz*, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 121 273 (1927)

giftung fehlt, dieses Symptom und kurz vor dem Tode tritt eine geringe Pupillenerweiterung auf.

Ob die Wirkung des Bulbokapnins mit der Cannabisvergiftung Aehnlichkeit hat, was man nach Literaturangaben erwarten könnte, kann erst untersucht werden, wenn wir in den Besitz dieses Alkaloides kommen. Ebenso steht auch noch die vergleichende Untersuchung der Cannabinolpräparate der Industrie aus.

Andererseits wurde von **Fromherz** das von uns beschriebene Verhalten der Maus an der senkrechten Stange nach Injektion von Haschischextrakt nicht beobachtet; dies liess sich durch den Einfluss des Alkohols erklären, den er 50 % ig als Lösungsmittel verwandte.

Nach unseren bisherigen Versuchen dürfte es kaum möglich sein, einen anderen Stoff zu finden, dessen Wirkung in allen Stücken der Cannabiswirkung gleicht. Dagegen wurden die oben bezeichneten Erscheinungen bei allen untersuchten Cannabisdrogen bestäetigt, sofern sie nicht ausnahmsweise völlig wirkungslos waren. Die beschriebenen Symptome sind daher zum spezifischen Nachweis der Wirksamkeit geeignet. Auch laesst sich die Staerke der Wirkung durch Vergleich mit einem Standardpräparat ausdrücken; allerdings konnten genauere quantitative Versuche zunaechst noch nicht ausgeführt werden, da hierzu eine sehr grosse Zahl von Mäusen erforderlich wäre. In einer folgenden Mitteilung kann jedoch gezeigt werden, wie sich die verschiedenen Drogen nicht nur durch die Menge des mit Petroläther extrahierten Harzes, sondern auch durch die Wirkungstaerke der Harze stark von einander unterscheiden. Etwaige qualitative Unterschiede werden ebenfalls verfolgt. Hiermit ist auch die Frage nach der Zahl und Art der für die Wirkung wesentlichen Bestandteile eng verknüpft.

Von allgemeinem pharmakologischen Interesse ist die deutliche Abgrenzung der Wirkung verschiedener Dosen auf die verschiedenen Hirnregionen. Dies zeigte sich bei der Maus besonders deutlich darin, dass nach bestimmten Dosen der von Hirnstammzentren betätigte Anklammerungsreflex völlig intakt sein kann, während die Erregbarkeit der für die Spontanaktivität massgebenden höheren Hirnregionen schon stark eingeschränkt ist. Auch mag die Lähmung höherer Zentren geradezu eine Enthemmung des Anklammerungsreflexes hervorrufen und auch auf diese Weise an der Entstehung des von uns beschriebenen Symptomes der verlaengerten Anklammerungszeit mitwirken. Erst die Summierung der Reize, welche durch die anstrengende Anklammerung an der senkrechten Stange entstehen, veranlasst auch in diesem Wirkungsstadium nach einer gewissen Zeit geordnete Bewegungen, welche zur Korrektur der Lage dienen. Es laesst sich endlich deutlich verfolgen, wie mit zuneh-

mender Dosis sich die Laehmung über das ganze Zentralnervensystem ausbreitet.

Diese für Haschisch charakteristische Wirkung laesst sich mit Sicherheit nur bei Verwendung eines pharmakologisch indifferenten Lösungsmittels wie Öl nachweisen. Schon kleine Mengen eines Lösungsmittels mit eigener narkotischer Wirkung stören bei der Maus den Haschischeffekt durch ihren Einfluss auf die Reflexe.

**Zusammenfassung:**

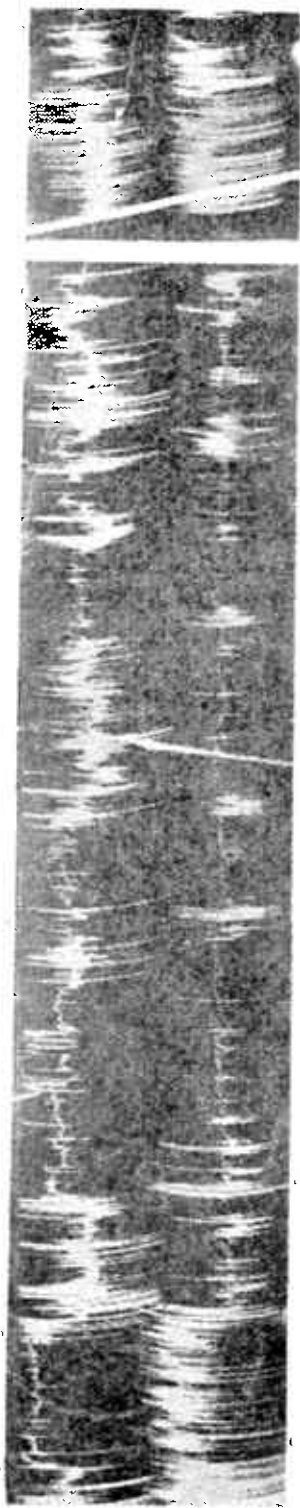
Es wurden an der weissen Maus die Wirkungen studiert und beschrieben, welche den verschiedenen von uns geprüften Arten von Cannabisdrogen (getrocknete Cannabispflanzenteile und als Esrar benannte Haschischsorten) gemeinsam sind. Diese Wirkungen lassen sich von Vergiftungserscheinungen, die durch andere auf das Zentralnervensystem wirkende Stoffe hervorgerufen werden, sicher unterscheiden und zum spezifischen Nachweis sowie der Bestimmung der Wirksamkeit von Cannabisdrogen verwenden. Besonders charakteristisch ist das Wirkungsstadium, in dem bei stark verminderter Spontanaktivität der Anklammerungsreflex deutlich in Erscheinung tritt.

---

1) Kontrol - Fare  
Kontrol Maus

13. 10. 1938

14. 10. 1938



2) 0,75 mg Esrar Hulasasi  
0,75 mg Esrar Ekstrakt



**Virüsiyeti azalmış Tularemi bakterisi le lâboratuvar hayvanları  
üzerinde muafiyet tecrübeleri**

**Birici makale**

Profesör Dr. E. Gotschlich Dr. Said Bilâl Golem Dr. Tahsin Berkin  
Birinci Direktör Mütchassis Veteriner Bakt. Mutahassısı

**Türk Merkez Hıfzıssıhha Müessesesi**

1936 Senesi yazında Trâkya'da tularemi epidemisinin zuhuru üzerine müessesemizde taharriyat yapmak arzusu ile müteaddit memleket Enstitülerinden tularemi bakterisi suşlarının gönderilmesi rica edilmiştir. Gelen suşlar arasında iki suşun tecrübe hayvanları için avirülant denecek kadar virüsiyetinin azalmış olduğu görüldü (1). Bu suşlardan birisi Berlin 38 suşu olup Berlin Robert - Koch Enstitüsünün Asbaşkanı, Prof. Dr. G i l d e m e i s t e r ve diğeri ise Stckholm 4 suşu ki bu da Stokholmdan Prof. Dr. O l i n tarafından gönderilmiştir. Bu iki suşun menşei şimali Birleşik Amerika Hükümetleri olup yukarıda ismi geçen zevata vasıl olduğu zaman virüsiyeti azalmış bir hâlde imiş; yani bu suşların inhizale uğraması için hiç bir muamele yapılmamış olduğu te'min edilmiştir. Bu suçların hayvanlara telhikinden aldığımız neticeler bu iki suşun menşeinin bir olduğu fikrini bizde hasıl etti. Esasen Prof. G o t s c h l i c h ve Dr. T a h s i n B e r k i n bu suşların kültürel, morfolojik ve serolojik müayenesinde bir fark olmadığını görmüşlerdi (2). Tecrübelerimizde gaye iki noktayı tenvir etmekte:

1 — Avirülan denecek kadar virüsiyeti inhizala uğranmış suşların muhtelif telkih yollarına göre lâboratuvar hayvanlarından kobay, tavşan ve beyaz farelere karşı potajen kudretini tetkik.

2 — Aynı suşların hayattar olarak yukardaki tecrübe hayvanlarına tatbikinde tevhit edeceği muafiyetin tedkiki.

Hayattar bakteri ile muafiyetin pratikte ehemmiyeti pek çoktur. Bu usûlün bir çok hastalıkların, mücadelesinde ölü bakterilerle yapılan aşılarla olan faikiyeti malûmdur. S t r o n g bu usûllü vebada muafiyetile tatbik

(1) E. Gotschlich ve Tahsin Berkin Türk Hıfzıssıhha ve Tecrübi Biyoloji Mecmuası, cilt I, No. 1, 1933, S. 129

(2) E. Gotschlich ve Tahsin Berkin Türk Hıfzıssıhha ve Tecrübi Biyoloji Mecmuası, cilt I, No. 1, 1933, S. 136

etmiştir. Muaf kılınmış hayvanların muafiyetinin kontrolü virülan Gülhane suşu ile yapılmıştır. Bu suş 1936 senesi Trakya epidemisi esnasında kendi servisine gelen hastalıklardan Prof. K e m a l H ü s e y i n tarafından tetkik edilmiş suşlardır. Bize gönderdiği bu suşlardan dolayı kendisine müteşekkirimiz. Tecrübelerimizde kullanılan virülan emülsiyonlar, hep Francis vasa-tında (glükozlu, sistinli ve beygir kanlı jeloz) neşvünema buldurulmuş 48 saatlik kültürlerle yapılmıştır.

### Tecrübeler

Muafiyet tecrübelerimiz, takriben 500 gramlık kobaylara üç hafta ara ile inhezale uğramış tulareni kültüründen birer ans telkih suretile yapılmıştır.

a) Stockholm 4 suşu ile yapılan tecrübeye 31 kobay kullanıldı. Zerkin ilki, 9 ile 12 Kânunusaniide, ikincisi 28 Kânunusaniide ve üçüncüsü de 12 Şubat 1939 da yapıldı. Tecrübe esnasında kobaylardan dördü pnömokok ve streptokoktan mütevellit pnömoniden ölmüşlerdir. Bu hastalık elevajımızda o kış mevcuttu. Tecrübelerimizde ölen hayvan nisbeti elevajda zohura gelen ölüme nazaran yüksek değildi. Bu ölen hayvanların bakteriyolojik muayenelerinde hiç birisinde tulareni tesbit edilemedi. Geri kalan 27 kobaydan onu ilk zerkin gecesi, diğer iki kobay da üçüncü zerkin gecesi yani 12-24 saat zarfında öldüler. Bunların otopsisinde had bir peritonit mevcuttur. Bu on iki hayvanın periton, kebet, tehal ve kalp kanlarından yapılan kültürlerde yalnız beş hayvandan tulareni bakterisi üyebilmiştir. Diğer yedi kobayda kültürler menfi kaldı. Dahili periton yüksek doz avirülan kültür telkiki hayvanların mühim bir kısmında 24 saatten az bir zamanda ölüm tevhit etmektedir. Bu ölümün bakterinin endotoksininden mütevellit olması lâzımgeliyor. Çünkü, virüsü kültür telkih edilince enfeksiyonun teşekkülü için daha uzun bir zamana ihtiyaç hasıl olmakta ve biraccenaleyh ölüm gecikmektedir. Tecrübe esnasında enterokurran hastalıktan ölen dört kobay ile endotoksinden ölen 12 kobay çıkarılınca geriye 15 kobay kalmıştır. Üç defa dahili periton (bir ans gibi yüksek dozlar) virüsüyeti inhezale uğramış kültür telkih edilmiş kobaylarda bir müzmin enfeksiyonun mevcut olup olmadığını tetkik maksadile dört kobay öldürüldü. Bunların otopsisinde: üç defasında kebette bir nodül, iki defasında lenf ukadatında teverüm ve bir defasında epiplonda ufak bir apseye tesaduf edildi. Bu hayvanların ahşasından, kalp kanından ve afattan yapılan kültür hep menfi kaldı. Diğer taraftan geri kalan 11 kobay, virüsüyeti inhezale uğramış kültürle son telkihten on beş gün sonra virüsü kültürle müteaddit yollardan enfekte edilerek muafiyet kontrol edildi. Alınan neticeleri aşağıdaki bir numaralı cetvelde hülâsa ediyaruz.

**Tablo 1.**

**Periton Yoluyla**

Kobay adedi	Muaf kobaylar		Kobay adedi	Şahit kobaylar		
	Zerk miktarı ans	Netice		Zerk miktarı ans	Netice	
1	1,0	2 gün sonra tularemiden öldü.	1	1,0	2 gün sonra tularemiden öldü.	
2	0,1	yaşadı	2	0,1	3 » » »	
1	0,01	»	1	0,01	3 » » »	
1	0,001	»	1	0,001	4 » » »	

**Konjonktive damlatılmak suretile**

1	1,0	15 gün sonra enterik kurtarıcı pnömoniden öldü. (Tularemiden ba- kımından bakteriyolojik taharriyat men- fi netice verdi.	1	1,0	14 » » »	
1	1,0	yaşadı	1	0,1	13 » » »	
2	0,1	»				

Bu hayvanlarda konjektivit ve ukadat teverrumü ile hastalık tezahur ettiği gibi otopsi ve kültür müsbet iken muaf hayvanlarda konjektivit dahi görülmedi.

**Tıraş edilmiş cilde firiksiyon suretile**

2	1,0	yaşadı	1	1,0	8 gün sonra tularemiden öldü.	
			1	0,1	) Şifa bulan bir tu-	
			1	0,01	) laremi enfeksiyo-	
			1	0,001	) nu geçirdiler.	

b) Virüsiyeti inhizale uğramış (Berlin 38) suşu ile on bir kobaya dahil perituvan 21 kânunusani, 15 şubat ve 2 mart 1939 da bir ans zerke edildi. Bu on bir kobaydan üçü ilk zerkten 12 - 24 saat sonra endotoksinden mütevellit had peritonitten öldüler. Bunlardan yapılan kültürlerden tularemi bakterisi tefrik edilmiştir. Hemen avirülen olan bu suşun dahil perituvan zerkinde kobaylarda müzmin bir tularemi enfeksiyonu tevliidi ihtimalini tetkik mak-

şadile kobayların ikisi son zerkten 14 gün sonra itlâf edildi. Bunların birisinde bir enfeksiyonu şüphelendirecek hiç bir tegayyürata tesadüf edilmedi. Diğerinde ise, kebette bir nodül ve sathında ufak bir nekroz lekesi vardı. Her iki kobaydan yapılan kültürler menfî kaldı. Geri kalan 6 kobay son zerkten 14 gün sonra yâni 16 mart 1939 da muhtelif yollardan virüsü kültür telki hile kontrol edildi. Bu tecrübenin protokolunu aşağıdaki cetvelde hülâsa ediyoruz :

**Tablo II.**  
**Periton Yoluyula**

Kobay adedi	Şahit hayvanlar		Kobay adedi	Zerk miktarı ans	Netice
	Zerk miktarı	Netice			
1	0,1	mukavemet etti.	1	0,1	2 gün sonra tularemiden öldü.
1	0,01	» »	1	0,01	3 » » » Her iki hayvanın otopsis ve kültürü tularemî enfeksiyonu nu tasdik etmiştir.

**Konjonktive damlatılmak suretile**

1	1,0	Mukavemet etti	1	1,0	7 gün sonra tularemiden öldü.
1	0,1	» »	1	0,1	10 » » » Her iki hayvanda otopsi müsbetti. İlk hayvandan tularemî bakterisi tefrik edildi.

**Tıraş edilmiş cilde firiksiyon suretile**

1	1,0	Mukavemet etti.	1	1,0	15 gün sonra tularemiden öldü .
1	0,1	» »	1	0,1	8 » » » Her iki kobayda otopsi müsbetti, fakat kültürde tularemî bakterisi üretilemedi.

Stockholm 4 ve Berlin 38 tularemi suşlarıyla yapılan tecrübeleri bir araya topladığımız zaman netice daha vazih olarak meydana çıkmaktadır. Bu suşların endotoksinlerinden kobaylarda zuhura gelen ölüm nisbeti (Stockholm 4 de yüzde 44 ve Berlin 38 de, yüzde 27) de, birbirine yakın olan, diğer evsafa inzımam etmektedir. Virüsiyeti inhizale uğramış bu iki suşla dahil perituvan bir ans üç hafta ara ile üç zerkten iki hafta sonra muhtelif yollardan virülan kültürle yapılan telkihatın neticesi aşağıdaki cetvelde toplanmıştır:

**Tablo III**  
**Periton yoluyla**

Kobay adedi	Muaf hayvanat		Kobay adedi	Şahit hayvanat	
	Zerk miktarı ans	Netice		Zerk miktarı ans	Netice
1	1,0	Zerikten 2 gün sonra tularemiden öldü.	1	1,0	2 gün sonra tularemiden öldü.
3	0,1	mukavemet etti	3	0,1	3 » » »
2	0,01	» »	2	0,01	3 » » »
1	0,001	» »	1	0,001	4 » » »
<b>Konjonktive damlatılmak suretile</b>					
2	1,0	Mukavemet etti.	2	1,0	Kobayların birisi 7 gün diğeri 14 gün sonra tularemiden öldüler.
1	1,0	9 gün sonra enterkurrant pnömoniden öldü; bakteriyo-lojik ve anatomo-patolojik muayene-de tularemi tesbit edilemedi.	2	0,1	Kobaylardan birisi 10 gün (-+) diğeri 3 gün sonra tularemiden öldüler.
3	0,1	Mukavemet ettiler.			
<b>Tıraş edilmiş cilde firiksiyon suretile</b>					
1	1,0	Mukavemet etti.	2	1,0	Kobaylardan biri 7 diğeri 8 gün sonra tularemiden öldüler.
2	0,1	» »	1	0,1	0 gün sonra tularemiden öldü.

1	0,1	) Müzmin tularemi
1	0,01	) enfeksiyonu yap-
1	0,001	) tılar ve mukave-
		met ettiler.

Ölen şahit hayvanlardan (+) işaretlisi müstesna diğerlerinin hepsinden tularemi bakterisi tefrik edilmiştir. Otopside bütün hayvanlarda tularemi afatına tesadüf edildi. Virüsiyeti inhizale uğramış hayattar kültürlerle kuvvetli fail muafiyet vermenin mümkün olduğuna şüphe kalmıyor. Her ne kadar muaf hayvanlar dahil periton bir ans gibi çok büyük virüsü kültür dozuna mukavemet edememişlerse de 0,1 ansa mukavemet etmişlerdir. Halbiki şahit kobaylar 0.001 ansa dahi mukavemet edememişlerdir. Göze damlatılan veyahut traş edilmiş cilde friksiyon suretile telkih edilmiş muaf kobayların hepsi bir ans virüsü kültüre mukavemet etmişlerdir. Halbiki bir ans virüsü kültürle aynı yollardan telkih edilen şahit kobaylarla 0,1 ans ile konjektival telkih edilmiş şahit kobayların hepsi ölmüşlerdir. Diğer taraftan cilde friksiyon suretiyle telkih edilen şahit kobayların nisfi ölmüştür. 0,01 ve 0.001 ans virüsü kültürle kutane telkih edilen şahit kobaylar şifa bulan bir enfeksiyon yapımlarıdır. Virüsiyeti inhizale uğramış kültürlerle dahil periton telkih edilmiş kobayların virüsü tularemi süşunun yüksek dozlarına mukavemet ettiği malûm olduktan sonra bu hayvanlarda kronik ve lâtent bir enfeksiyonun mevcudiyetini aramak lâzımgeliyordu. Bu meseleyi tetkik maksadile muafiyetin kontrolü yapıldığı esnada Stockholm 4 den 4 kobay ve Berlin 38 den iki kobay geriye bırakılmıştı. Bu hayvanlar son zerkten üç hafta sonra itlâf edilerek otopsi yapıldı. Tularemi enfeksiyonunda çok mühim olan tahalın büyüklüğü bütün hayvanlarda mefkuttu. Keza bütün hayvanlardan yapılan kültürlerden hiçbirisinde tularemi bakterisi üremedi. Bu hayvanlara telkih edilmiş olan süşların virüsiyeti inhizale uğramış olmasına rağmen gene, ahşaları ezilerek bir yeni kobaya telkih edildi. Bu telkih menfi netice verdi. Bundan başka 1938 senesi temmuzunda virüsiyeti inhizale uğramış kültür telkih edilmiş beş kobayın 1939 martında (yani sekiz ay sonra) itlâfında alınan anatomo - patolojik ve kültürel netayic zikre şayandır; kültür hepsinde menfi kalmıştı. Otopside, yalnız bir hayvanda hiç bir afata tesadüf edilmedi. Diğer hayvanlarda ise aşağıdaki tağayyürat tesadüf edildi :

- 1) Kebet üzerinde nekrotik leke ve kebet ile serb arasında nitikâz.
- 2) Riede ufak bir nodül
- 3) Kebette cübni kıyhî havı ufak bir apse
- 4) Kebette büyük bir nüdöl.

Son iki vak'a ve diğer Berlin 38 ve Stockholm 4 süşleriyle evvelce yapılmış olan tecrübelerde kobayların otopsisinde görülen afât, bakteriyolojik

taharriyatın menfi kalmış olmasına rağmen, bir müzmin enfeksiyonun ademi mevcudiyeti ihtimalini ortadan kaldıramaz.

Tecrübelerimizde tetkik edilmiş olan telkih usüllerini, telkihleri nazarı itibare alınarak sıralamak icabederse; başa peritoneal, sonra konjoktival (konjoktiv yoluyla telkih edilen kobaylar insanlarda görülen tularemi tablosunu gösteriyor (konjonktivit ve ukadat teverrümü) ve en nihayet kütane yolu gelir. Kobayların veba basiline periton yoluna nazaran kütane yolundan daha hassas oluşu veba basili ile tularemi bakterisi arasında bir tezanın mevcudiyetini gösterir. Şuhalde, veba ile tularemi arasındaki karabet epidemiyolojik ve anatomo - patolojik cihettendir. Morfolojik, kültürel ve serolojik bakımından bu iki bekteri birbirinden tamamen ayrılmaktadır (3). Hayattar ve fakat virüsüyle inbuzale uğramış kültürlerle kuvvetli fail bir muafiyet alındıktan sonra ısıtılarak öldürülmüş virüsü tularemi emülsiyonu ile aşağıda arz edilen tecrübenin yapılması muvafık bulundu.

Virüsü Gülhane süsünün 60° derecede bir saat ısıtılarak öldürülmüş emülsiyonundan 7 kobaya 14 gün ara ile üç defa (16 mart, 25 mart ve 8 nisan 1939) bir ans dahil periton zerkedildi. Dahil periton zerkiyatta endotoksinlerden mütevellit ölüm etesadüf edilmedi. Şu hal endotoksinlerin labii olduğunu gösteriyor. Son telkihten üç hafta sonra yani 28 nisan 1939 de hayattar virüsü kültürle (Gülhane) yapılan muafiyet kontrolü, bu tarz muafiyetin diğer usülün çok danunda olduğu aşağıdaki cetvelde görülecektir :

**Tablo IV.**  
**Dahil Petiton**

Kobay adedi	Muaf hayvanlar		Kobay adedi	Şahit hayvanlar	
	Zerk miktarı ans	Netice		Zerk miktarı ans	Netice
1	0,1	6 gün sonra tularemiden öldü.	1	0,1	3 gün sonra tularemiden öldü.
1	0,01	8 » » »	1	0,01	5 » » »
1	0,001	12 » » »	1	0,0001	6 » » »
<b>Konjektive damlatılmak suretile</b>					
1	0,1	Konjektive gançli - yon yaptı, fakat yaşadı.	1	0,1	8 » » »
1	0,01	14 gün sonra tularemiden öldü.	1	0,01	Konjektivitli müzinin bir enfeksiyon yaptı ve yaşadı.

(3) E. Gatschlich ve Tahsin Berkin Türk Hıfzıssıhha ve Tecrühi Biyoloj Mecmuası. 1938, cilt 1, No. 1, S. 133.

Ölen hayvanların otopsisı ve aışşalarından yapılan kültür tularemi enfeksiyonunu tasdik etmiştir. Telkiye mukavemet eden hayvanların hepsi müzmin bir enfeksiyon yapmışlardır.

Altı tavşan Stockholm 4 suşu ile 9 kânunusani, 28 kânunusani ve 15 şubat 1939 da dehili periton birer ans ile telkih edildiler. Bunlardan birisi ilk zerkten iki gün sonra yani 11 kânunusanide (andotoksinlerden ölmesi pek mühtemel) öldü ve kendisinden tularemi bakterisi üretildi. Geri kalan beş tavşandan üçü 23-III de fasdı ebyaz yapılarak öldürüldü. Bu hayvanların seromu tularemi bakterisini 1/80 ile 1/320 arasında aglütine ve Bang brucellasını 0 ile 1/40 arasında koglütine etti. 8 kobay hayattar, virüsü kültürle konjonktiv ve kütane yoluyla enfekte edildiğini müteakip tavşanların serom mahlütundan beşer Sm<sup>3</sup> tahtelcilt şırınga edildi.

**Tablo V.**  
**Tıraş edilmiş cilde friksiyon suretile**

Kobay adedi	Telkih miktarı	Serom miktarı	Netice
2	1,0	5	Hayvanlar 8 ile 13 gün arasında tularemiden öldüler.
2	0,1	5	

**Konjonktive damlatılmak suretile**

2	1,0	5	Kobayların hepsi 7 ile 14 gün arasında tularemiden öldüler.
2	0,1	5	

Kobayların otopsisinde tularemi afâtına tesadüf edildi. Bunların üçünden de kültür tefrik edildi. Geri kalan iki tavşanın muafiyetini kontrol maksadile 29 nisan 1939 da her ikisi dahil periton bir ans virüsü kültür ile (Gülhane) telkih edildiler. Hayvanların ikisi de mukavemet etti.

**Beyaz farelerde muafiyet tecrübesi**

9 Kânunusani 1939 da on beş fare tahtelcilt 0,5 ans Stockholm 4 suşu ile telkih edildi. Beş gün sonra ölen iki fareden yalnız birisinden kültür üretilebildi. On gün sonra iki ve on beş gün sonra da bir fare daha öldü. Bu son ölen fareden tularemi bakterisi üretilmedi. 29 kânunusani 1939 da geri kalan 10 fare aynı miktarla tahtelcilt telkih edildi. Farelerden birisi 13 gün ve birisi mihanikî bir kaza neticesi 15 gün sonra öldü. Bu son fare bir ezilme neticesi öldüğü halde kültürde tularemi bakterisi tefrik edildi. Bundan evvel ölen farede kültür üretilmedi.

15 Şubat 1939 da kalan sekiz fare gene aynı miktarla tahtelcilt telkih edildi. Bu defa farelerin hepsi mukavemet ettiler. Bunlarda muafiyetin kontrolü aşağıdaki cetvelde gösterilmiştir :



**Tablo VI**  
**Periton yoluyla telkih**

Muaf hayvanlar			Şahit hayvanlar		
Fare adedi	Telkih miktarı ans		Fare adedi	Telkih miktarı ans	
1	0,01	Hayvan 4 gün sonra öldü ve kültürde tularemi bakterisi ayrıldı.	1	0,01	Hayvan 4 gün sonra öldü ve kültürde tularemi bakterisi üretti.
1	0,001	Hayvan yaşadı.	1	0,001	Hayvan 4 gün sonra öldü. Fakat kültür menfi kaldı.
<b>Tahtelcilt telkih</b>					
1	0,01	Fare mukavemet etti	1	0,1	4 gün sonra öldü, fakat kültür menfi kaldı.
1	0,001	» » »	1	0,001	4 gün sonra öldü ve kültürde tularemi bakterisi üretti.
<b>Konjonktival telkih</b>					
1	0,01	Fare yaşadı	1	0,01	2 gün sonra öldü, fakat kültür menfi kaldı.
1	0,001	» »	1	0,001	Bir gün sonra öldü; fakat kültür menfi kaldı.
<b>Kütane telkih</b>					
1	0,01	Fare yaşadı	1	0,01	Beş gün sonra öldü, fakat kültür menfi kaldı.
1	0,001	» »	1	0,001	Altı gün sonra öldü, ve kültürde tularemi bakterisi üretti.

Farelerle yapılan bu tecrübe fail muafiyet hakkında gayet vazih bir fikir vermektedir. Muhtelif yollardan 0, 001 ans ile telkih edilmiş şahit farelerin hepsi öldüğü halde virüsiyeti inhizale uğramış kültürle muaf kılınmış farelerden yalnız dahili periton 0.01 ans telkih edilmiş olanı müstesna muhtelif yollardan telkih edilen bütün fareler 0.01 ans virüsü kültür (Gülhane) mukavemet etmişlerdir. Şüphe yok ki bu yüksek muafiyet farelerin yarısını zayi etmekle elde edilmiştir. Farelerde ölüm, kobaylarda olduğu gibi zerkin ilk 24 saatinde vukua gelmemiş olup 5 - 14 gün sonra vukuu nazarı dikkati caliptir. Bu hâdise, farelerde ölümün endotoksinlerden olmayıp vazih bir enfeksiyondan ileri gelmiş olduğunu bize bildiriyor. Tahtelcilt 0,5 ans fareler için pek yüksek bir miktardır. Muafiyet tecrübesindeki gayemiz bunlarda vukubulacak zayıtı nazarı itibare almaksızın sağ kalanlarda kuvvetli bir muafiyet temin etmektir. Muafiyetin pratikte yer bulabilmesi için dozlarının daha küçük, tatbik yollarının daha tehlikesiz ve az şiddetli olması lâzımgelir. Bu hususta yapılmakta olan tecrübeler gelecek ikinci bir makalede arz edilecektir.

### Hülâsa

1) Lâboratuvar hayvanları için virüsiyeti azalmış Stockholm 4 ve Berlin 38 tularemi suşları beyaz farelerin (tularemiye karşı en hassas hayvan olduğu malûmdur) hemen yarısında hakikî bir enfeksiyon tevlit edebilmektedir. Tahtelcilt 0,5 ans telkihi bunların yüzde ellisini öldürebilmiştir.

2) Daha büyük lâboratuvar hayvanlarında dahili periton bir ans gibi kesif bir dozun zerki, yalnız endotoksinlerin tesirinden mütevellit, ilk 24 saat zarfında ölüm tevlit etmiştir. Bu tarzda telkih edilmiş tavşanlarda % 16 nisbetinde; her iki tularemi suşu ile kobaylarda yapılan tecrübeye vasatî % 40 nisbetinde ölüm görülmüştür.

3) Üç muhtelif yoldan virülan kültürle yapılan enfeksiyon mukayesesinde; dahili periton tatbikatın en tehlikelisi, kütane muamelenin en az tehlikelisi ve konjonktival enfeksiyonu da bu ikisinin vasatısında kaldığı görülmüştür.

4) Traş edilmiş batın cildine friksiyon neticesi zuhûr eden cildî enfeksiyonun dahili periton enfeksiyonuna nazaran çok dün olması tularemi bakterisini veba bakterisinden tefrik eder. Bu iki bakteri epidemiyolojik ve anatomo - patolojik bakımından birbirine yaklaşırlarsa da kültürel, morfolojik ve serolojik bakımından tularemi bakterisi daha ziyade brucella gurubuna yaklaşıır.

5) Tecrübe hayvanlarında kontonktival enfeksiyon, insanlardaki okülo - gangliyoner tipindeki normal enfeksiyona benzer. Dünya literatürü ve bizim Trâkyadaki müşahedelerimiz bu tip hastalığın insanlarda 1/3 nisbe-

nde olduğunu göstermiştir. Gısayı münzam tariki ile tecrübe hayvanlarının enfeksiyonu, bunlarla tularemiyi bütün sendromu ile meydana koymaktadır. 'ani ilk defa konjonktivit ile başlar (immünize olmuş olanlar şifayap olmaktadır) sonra, rejijonal gangliyonlar şişer ve nihayet umumî enfeksiyon zûra gelir.

6) Muafiyet tecrübelerine (tavşan ve kobaylara bir ans ve dahili periton ve farelere 0,5 ans tahtelcilt) mukavemet eden hayvanlarda fail muafiyetin pek ileri gitmiş olduğu ve yalnız, dahili periton yüksek dozlar virüsü kültür telkih edilmiş olanların mukavemet edemediği görülmüştür.

7) Virüsiyeti azalmış tularemi suşlarıyla muaf kılınmış hayvanlarda huüle gelen muafiyet virüsü ve fakat öldürülmüş kültürle muaf kılınmış hayvanardaki muafiyetin pek çok fevkindedir. Isıtılarak öldürülmüş bu kültürde endotoksin görülmemiştir. Bu da endotoksinlerin lâbil olduğuna bir delildir.

8) Virüsiyeti azalmış kültürlerle telkih edilmiş hayvanlarda enfeksiyonun müznin veya lântan seyri yani premünisyonun mevcudiyeti - yapılan kültürel taharriyatın tamamıyla menfi ve otopsilerin mühim kısmının da menfi olmasına rağmen - ihtimal haricinde bırakılmamıştır.



Tahsin Berkin, a.a.O.S. 130) morphologische, kulturelle und serologische Nachprüfung beider Kulturen ergab ein identisches Verhalten.

Der Gegenstand unserer sogleich zu berichtenden Untersuchungen war ein doppelter.

1) Prüfung ihres pathogenen bzw. apathogenen Verhaltens bei den gebräuchlichen Laboratoriumstieren (Meerschweinchen, Kaninchen und weissen Mäusen) auf verschiedenen Infektionswegen.

2) Prüfung ihrer immunisierenden Wirkung bei den genannten Versuchstieren bei Applikation lebender Kulturen. Diese letzteren Versuche bieten ein besonderes Interesse, vor allem für die praktische Anwendbarkeit einer Schutzimpfung, da ja bei verschiedenen anderen Infektionserregern (z. B. bei Pestbazillen durch Strong) die Überlegenheit der Anwendung lebender gegenüber abgetöteten Impfstoffen zweifelsfrei festgestellt ist. Die Nachprüfung der etwa erhaltenen Immunität erfolgte durch Anwendung des virulenten Stammes «Gülhane», der von Herrn Prof. Dr. Kemal Hüseyin i. J. 1936 in Istanbul aus einem Erkrankten aus Thrazien gezüchtet und uns freundlichst überlassen worden war.

Sowohl von den apathogenen, wie von dem pathogenen Stamme des Bact. tularense gelangten stets gut entwickelte Oberflächenskulturen im Alter von 48 Stunden, auf dem Nährböden von Francis, enthaltend Agar, Cystin, Traubenzucker und Pferdeblut, zur Anwendung.

### Versuche

Über Immunisierung von Meerschweinchen von etwa 500 g Körpergewicht durch intraperitoneale Impfung mit je 1 Öse lebender schwach-pathogener Kultur von Bact. tularense, Stamm «Stockholm 4» in Zeitabständen von je etwa 3 Wochen.

Am 9. - 12. Januar, am 28. Januar und am 19. Februar 1939 wurden insgesamt 31 Meerschweinchen in der genannten Weise behandelt. Hiervon starben 4 interkurrent (\*) an gewöhnlicher Pneumonie und Pleuropneumonie, verursacht durch Pneumokokken und Streptokokken, während die bakteriologische Untersuchung auf Bact. tularense negativ ausfiel. Weitere 12 Tiere gingen an Peritonitis zu grunde, davon 10 innerhalb von 12 - 24 Stunden nach der ersten, zwei weitere innerhalb von 12-24 Stunden nach der dritten Injektion; bei 5 unter diesen 12 Tieren gelang der kulturelle Nachweis von

(\*) Die Häufigkeit dieser interkurrenten Erkrankungen innerhalb unserer Versuchsreihen war ungefähr die gleiche wie in unseren allgemeinen Tierbestand.

Bact. tularense. Es handelte sich bei diesen 12 Tieren, die in unmittelbarem Anschluss an die i. p. Injektion zu Grunde gingen, offenbar um Endotoxinwirkung seitens des Bact. tularense, wobei die in 5 Fällen noch nachweisbaren lebenden Tularämiebazillen, infolge der Herabsetzung der Abwehrkräfte des Organismus auf toxischer Basis, der sonst eintretenden Vernichtung entgangen waren. Dass es sich nicht um echte Infektion mit Vermehrung der Erreger im Organismus handelte, geht daraus hervor, dass der tödliche Effekt entweder sofort nach der Injektion oder überhaupt nicht eintritt.

Nach Abzug der 4 interkurrent und der 12 durch Endotoxinwirkung eingegangenen Tiere dieser Versuchsreihe verbleiben 15, die die eingreifende Methode der dreimaligen i. p. Immunisierung mit je 1,0 Öse Kultur überstanden hatten. Von diesen 15 wurden einerseits 4 Tiere 3 Wochen nach der letzten Vorbehandlung getötet und auf Zeichen etwaiger chronischer Infektion geprüft, wobei 3 mal je 1 Knötchen in der Leber, davon 2 mal mit Lymphdrüenschwellung, und in einem Falle eine kleiner Abscess im Epiploon gefunden wurde, die bakteriologische Untersuchung dieser Laesionen auf Bact. tularense aber durchweg negativ ausfiel, Andererseits wurden die übrigen 11 Tiere 15 Tage nach ihrer letzten Vorbehandlung, durch Infektion mit abgestuften Mengen virulenter Kultur des Bact. tularense auf verschiedenen Infektionswegen, auf den Zustand ihrer Immunität geprüft, mit folgenden Ergebnissen:

**Tabelle: I.**

i. p. Verimpfung von		Kontrolltiere (ohne vorangegangene Immunisierung)	
1,0	Öse : Tier stirbt nach 2 Tagen an Tularämie	1,0	Öse : Tier stirbt nach 2 Tagen an Tularämie
0,1	Öse : Tier überlebt	0,1	Öse : Tier stirbt nach 3 Tagen desgl.
0,1	Öse : Tier überlebt	0,1	Öse : Tier stirbt nach 3 Tagen desgl.
0,01	Öse : Tier überlebt	0,01	Öse : Tier stirbt nach 3 Tagen desgl.
0,001	Öse : Tier überlebt	0,001	Öse : Tier stirbt nach 3 Tagen desgl.
		0,001	Öse : Tier stirbt nach 4 Tagen desgl.
<b>Konjunktivale Verimpfung von</b>			
1,0	Öse : Tier stirbt interkurrent nach 10 Tagen an Pneumonie (bakterio-	1,0	Öse : Tier stirbt nach 14 Tagen an Tularämie
		0,1	Öse : Tier stirbt nach 13 Tagen desgl.

log Untersuchung auf  
Tularämie negativ)

1,0 Öse : Tier **überlebt**  
0,1 Öse : Tier **überlebt**  
0,1 Öse : Tier **überlebt**

Bei beiden Tieren  
Sektionsbefund und  
bakteriolog. Unter-  
suchung auf Tularä-  
mie positiv.

**Kutane Verimpfung** durch Einreiben  
auf die rasierte  
Bauchhaut.

1,0 Öse : Tier **überlebt**  
1,0 Öse : Tier **überlebt**

1,0 Öse : Tier **stirbt** nach 8  
Tagen an Tularämie  
0,1 Öse : Tier **überlebt**  
0,01 Öse : Tier **überlebt**  
0,001 Öse : Tier **überlebt**

Versuche über **Immunisierung von Meerschweinchen durch i. p. Im-**  
**pfung mit je 1,0 Öse lebender schwach - pathogener Kultur von Bact. tula-**  
**rense «Berlin 38»** in Zeitabstaenden von je etwa 3 Wochen, am 21. Januar,  
15. Februar und 2. Maerz 1939.

Von 11 so vorbehandelten Tieren sterben 3 innerhalb 12 - 24 Stunden  
nach der ersten Injektion mit Peritonitis und positivem bakteriologischen Be-  
fun von Bact. tularensis, offenbar durch Endotoxinwirkung.

Von den überlebenden 8 Tieren werden 2 nach 14 Tagen nach der  
letzten Vorbehandlung getötet und daraufhin untersucht, ob etwa eine chro-  
nische Infektion mit Tularämie vorliegt: bei dem einen dieser beiden Tiere ist  
die Autopsie und die bakteriologische Untersuchung völlig negativ, Nach-  
prüfung der übrigen 6 Tiere mit virulenter Kultur «Gülhane» am 16. Maerz  
1939, d.h. 14 Tagen nach der letzten Vorbehandlung; die Ergebnisse sind  
die folgenden:

**Tabelle: II.**

i. p. Verimpfung von

0,1 Öse : Tier **überlebt**  
0,01 Öse : Tier **überlebt**

**Kontrolltiere** (ohne vorangegangene  
Immunisierung)

0,1 Öse : Tier **stirbt** nach 2  
Tagen an Tularämie  
0,10 Öse : Tier **stirbt** nach 3  
Tagen desgl.  
Bei beiden Tieren Au-  
topsie und kultureller  
Befund positiv auf  
Tularaemie.

<b>Konjunktivale Verimpfung von</b>			
1,0	Öse : Tier überlebt	1,0	Öse : Tier stirbt nach 7 Tagen an Tularaemie.
0,1	Öse : Tier überlebt	0,1	Öse : Tier stirbt nach 10 Tagen desgl. Bei beiden Tieren Au- topsie positiv, beim ersten auch kultureller Befund von Bact. tu- larensen.

<b>Kutane Verimpfung von</b>			
1,0	Öse : Tier überlebt	1,0	Öse : Tier stirbt nach 15 Tagen
0,1	Öse : Tier überlebt	0,1	Öse : Tier stirbt nach 8 Tagen Bei beiden Tieren Au- topsie positiv auf Tu- larämie; doch miss- lingt der kulturelle Nachweis von Bact. tularensen.

Wir haben im vorsehenden die Ergebnisse dieser beiden Versuchsreihen mit den Staemmen «Stockholm 4» und «Berlin 38» zunaechst getrennt von einander wiedergegeben, um die Gleichmaessigkeit der Resultate zu zeigen, die sich auch annaehern auf die Quote der an Endotoxinwirkung eingegangenen Tiere erstreckt (bei «Stockholm 4» unter 27 nach Abzug der interkurrenten Todesfaelle verbleibenden Tieren 12, d. h. in 44 % - bei «Berlin 38» unter 11 vorbehandelten Tieren 3, d. h. in 27 % Endotoxinwirkung).

Die Zusammenfassung dieser beiden Versuchsreihen ergibt für die nach 3 maliger i. p. Injektion von je 1,0 Öse schwachpathogenen Kultur, d. h. nach einer sehr eingreifenden Vorbehandlung überlebenden Tiere, folgenden sehr deutlichen Immunisierungseffekt gegenüber der nachfolgenden Infektion mit virulenter Kultur auf verschiedenen Ansteckungswegen.

**Tabelle: III.**

<b>Immunisierte Tiere</b>	<b>Kontrolltiere ohne vorangegangene Immunisierung</b>
<b>i. p. Infektion: (7 Tiere)</b>	<b>i. p. Infektion: (7 Tiere)</b>
1,0 Öse : Tier stirbt nach 2 Tagen an Tularämie	1,0 Öse : Tier stirbt nach 2 Tagen an Tularämie



**Immunisierte Tiere:**

0,1	Öse	} Sämtliche 3 Tiere <b>überleben</b>
0,1	Öse	
0,1	Öse	
0,01	Öse	} Beide Tiere <b>überleben</b> 0,01 Öse } Tier <b>überlebt</b>
0,01	Öse	
0,001	Öse	

**Konjunktivale Infektion (6 Tiere)**

1,0	Öse	} Beide Tiere <b>sterben</b> an Tularaemie
1,0	Öse	
1,0	Öse	: Dieses dritte Tier stirbt nach 9 Tagen interkurrent an Pneu- monie; Autopsie und bakteriologische Un- tersuchung auf Tula- rämie negativ.

0,1	Öse	} Alle 3 Tiere <b>überleben</b>
0,1	Öse	
0,1	Öse	

**Kutane Infektion (4 Tiere)**

1,0	Öse	} Beide Tiere <b>überleben</b>
1,0	Öse	
0,1	Öse	) Beide Tiere <b>überleben</b>
0,1	Öse	

**Kontrolltiere:**

0,1	Öse	} <b>sterben</b> nach 3 Alle 3 Tieren Tagen an Tularämie
0,1	Öse	
0,1	Öse	
0,01	Öse	} Beide Tiere <b>sterben</b> nach 3 Tagen an Tularämie.
0,01	Öse	
0,001	Öse	: Tier <b>stirbt</b> nach 4 Tagen an Tularämie.

**Konjunktival (4 Tiere)**

1,0	Öse	: Tier <b>stirbt</b> nach 7 Tagen an Tularämie
1,0	Öse	: Tier <b>stirbt</b> nach 14 Tagen an Tularämie
0,1	Öse	: Tier <b>stirbt</b> nach 10 Tagen an Tularämie*
0,1	Öse	: Tier <b>stirbt</b> nach 13 Tagen an Tularämie

**Kutan: (6 Tiere)**

1,0	Öse	: Tier <b>stirbt</b> nach 7
1,0	Öse	: Tier <b>stirbt</b> nach 10 Tagen an Tularämie
0,1	Öse	: Tier <b>stirbt</b> nach 10 Tagen an Tularämie (*)
0,1	Öse	: <b>überlebt</b>
0,1	Öse	: Tier <b>überlebt</b>
0,01	Öse	: Tier <b>überlebt</b>
0,001	Öse	: Tier <b>überlebt</b>

Der Sektionsbefund war in saemtlicher obigen Faellen positiv für Tularämie, desgleichen gelang der kulturelle Nachweise von Bact. tularensis in allen ausser dem mit (+) bezeichneten Fall.

Als Zusammenfassung ergibt sich, dass die erreichte aktive Immunisierung gegen kutane und konjunktivale Infektion noch gegenüber der sehr grossen Dosis von 1,0 Öse sicheren Schutz verleiht, gegenüber i. p. Infektion

wenigstens bis zur Dosis von 0,1 Öse, während die unvorbehandelten Kontrolltiere noch bei Dosen von 0,001 i. p. und 0,1 konjunktival saemtlich eingeben und für die kutane Infektion 0,1 Öse offenbar den Grenzwert der tödlichen Dosis darstellt und die darunter liegenden Dosen von 0,01 und 0,001 Öse vertragen werden.

Auf die Möglichkeit, dass es sich bei unseren aktiv immunisierten Tieren um chronisch bzw. latent infizierte Tiere handeln könne, sind wir bei der Besprechung der beiden Versuchsreihen mit den Staemmen «Stockholm 4» und «Berlin 38» bereits eingegangen und konnten feststellen, dass bei 2 unter 6 daraufhin 3 Wochen nach der letzten Impfung untersuchten Tieren völlig negative Sektionsbefunde vorlagen, - bei saemtlichen geimpften Tieren ausserdem die sonst für Tularämie charakteristische Milzschwellung fehlte und die kulturelle Untersuchung auf *Bact. tularensis* ausnahmslos negativ war. Eine Bestaetigung durch den negativen Ausfall der Verimpfung der Organen eines Meerschweins auf ein neues Versuchstier, die wir einmal mit mir negativem Erfolge versuchten, war ja bei dem schwach - pathogenen Zustand unserer Versuchsstaemme von vornherein aussichtslos. Besonders bemerkenswert ist noch der Sektionsbefund bei 5 Meerschweinchen, die in Vorversuchen bereits im Juli 1938 geimpft worden waren, überlebten und dann Anfang März 1939, also nach etwa 8 Monaten, obduziert und bakteriologisch untersucht worden waren. Das kulturelle Ergebnis war auch hier ausnahmslos negativ; die Autopsie ergab einmal einen völlig negativen Befund, während bei den anderen 4 Tieren folgende geringfügige Laesionen konstatiert wurden:

1) 1 nekrotischer Fleck in der Leber und Adhaesionen zwischen Leber und Netz.

2) 1 Knötchen in der Lunge,

3) 1 kleiner Leberabscess mit kaesigem Eiter.

3) 1 grosses Knötchen in der Leber.

In den beiden letzteren Faellen, sowie bei einigen der oben beschriebenen Sektionsbefunde aus unseren beiden Hauptversuchsreihen mit den Kulturen «Berlin 38» und «Stockholm 4» möchten wir allerdings trotz des negativen bakteriologischen Ergebnisses, die Möglichkeit einer chronischen Infektion nicht ausschliessen.

Bezüglich der Gefaehrlichkeit der drei von uns untersuchten Infektionswege steht die i. p. Injektion an der Spitze, darauf folgt die konjunktivale Ansteckung (wie aus der laengeren Krankheitsdauer ersichtlich), und die kutane Infektion steht an letzter Stelle. Letzteres zum Unterschied gegenüber dem Pestbazillus, bei dem die kutane Infektion oft der i. p. überlegen ist. Die Verwandtschaft des *Bact. tularensis* mit dem *Bac. pestis* besteht also nur in

epidemiologischer Beziehung und im Sektionsbefund, nicht aber in morphologisch - kultureller und serologischer Hinsicht, worauf E. G o t s c h l i c h und T a h s i n B e r k i n schon hingewiesen haben (a. a. O. S. 133).

Der durch unsere V o r b e h a n d l u n g mit l e b e n d e n s c h w a c h - v i r u l e n t e n K u l t u r e n von Bact. tularense erzielte aktive Impfschutz ist dem durch Immunisierung mit a b g e t ö t e t e r v i r u l e n t e r K u l t u r weit überlegen, wie folgende Versuche zeigen.

7 Meerschweinchen werden 3 mal in je 14 taegigen Zeitabstaenden (am 10. Maerz, 25. Maerz und 8. April 1939) mit je 1,0 Öse einer durch einstündige Einwirkung von 60° abgetöteten virulenten Kultur von Bact. tularense Stamm «Gülhane» i. p. injiziert, was anstandslos vertragen wird (ohne Tierverluste durch Endotoxinwirkung); freilich ist auch der immunisatorische Effekt viel geringer, festgestellt durch Prüfung mit lebender virulenter Kultur «Gülhane» am 28. April 1939, d. h. 3 Wochen nach der letzten Vorbehandlung, wie folgende Versuche zeigen:

**Tabelle: IV.**

<b>i. p. Injektion (3 Tiere)</b>	<b>Kontrolltiere unvorbehandelt.</b>
	<b>i. p. Injektion (3 Tiere)</b>
0,1 Öse : Tier <b>stirbt</b> nach 6 Tagen an Tularämie	0,1 Öse : Tier <b>stirbt</b> nach 3 Tagen an Tularämie
0,01 Öse : Tier <b>stirbt</b> nach 8 Tagen an Tularämie	0,01 Öse : Tier <b>stirbt</b> nach 5 Tagen an Tularämie
0,001 Öse : Tier <b>stirbt</b> nach 12 Tagen an Tularämie	0,001 Öse : Tier <b>stirbt</b> nach 6 Tagen an Tularämie
<b>Konjunktivale Infektion (2 Tiere)</b>	<b>Konjunktivale Infektion (2 Tiere)</b>
0,1 Öse : Tier <b>überlebt</b>	0,1 Öse : Tier <b>stirbt nach 8</b> Tagen an Tularämie
0,01 Öse : Tier <b>stirbt</b> nach 14 Tagen an Tularämie	0,01 Öse : Tier <b>überlebt</b> nach chronischer Infektion.
	<b>Konjunktivitis und Drüsen- schwellung</b>
<b>Kutane Infektion (2 Tiere)</b>	<b>Kutane Infektion (2 Tiere)</b>
1,0 Öse : Tier <b>überlebt</b>	1,0 Öse : Tier <b>überlebt</b>
0,1 Öse : Teir <b>überlebt</b>	0,1 Öse : Tier <b>überlebt</b>

Die Autopsie der an Tularämie eingegangenen Meerschweinchen war stets positiv, ebenso die kulturelle Untersuchung.

Versuche über Immunisierung von Kaninchen  
 durch 3 malige i. p. Injektion von je 1,0 Öse Kultur «Stockholm 4» am  
 9. Januar, 28. Januar und 15. Februar 1939

Von 6 in der genannten Weise behandelten Tieren stirbt eines nach 2  
 Tagen mit positivem kulturellen Befund von *Bact. tularensis* (Endotoxin-  
 wirkung). Von den 5 überlebenden werden 3 zwecks Serumgewinnung am  
 23 März 1939 getötet. Das Serum zeigt einen Agglutinationstiter zwischen  
 80 und 320 gegenüber *Bact. tularensis* und 0-40 gegen *Brucella Bang* (Mit-  
 agglutination) und laesst im Tierversuch gegenüber gleichzeitiger Infektion  
 mit virulenter Tularämie-Kultur jede passive Schutzwirkung vermissen. 8  
 Meerschweinchen wurden jedes mit 5,0 ccm dieses Serums subkutan injiziert  
 und gleichzeitig mit folgenden Dosen virulenter Kultur geprüft.

#### TABELLE V.

4 Meerschweinchen Kutane Infektion mit	1,0	Öse	} sämtlich an Tularä- mie eingegangen zwischen 8-13 Tagen
	1,0	Öse	
	0,1	Öse	
	0,1	Öse	
4 Meerschweinchen Konjunktivale Infektion mit	1,0	Öse	} sämtlich an Tu- larämie einge- gangen zwischen 7-14 Tagen.
	1,0	Öse	
	0,1	Öse	
	0,1	Ösen	

Autopsie stets positiv,

Kultureller Nachweis in 3 Faellen positiv.

Die beiden anderen Kaninchen werden am 29. April 1939 auf ihre  
 aktive Immunität gegenüber i. p. Injektion von je 1,0 Öse virulenter  
 Kultur geprüft und überleben diesen Versuch.

#### Versuche über Immunisierung von weissen Mäusen mit je 3 maliger subkutaner Injektion von je 0,5 Öse Kultur «Stockholm 4» am 9.

Januar, 28. Januar und 15. Februar 1939

Von 15 in der genannten Weise behandelten Mäusen sterben 2 nach 5  
 Tagen (davon 1 mit positivem Kulturbefund von *Bact. tularensis*), 2 weitere  
 nach 10 Tagen und 1 nach 13 Tagen (letztere 3 ohne Kulturbefund).

Von den überlebenden 10 Mäusen sterben nach der 2 ten Injektion 2  
 Tiere nach 14 bzw. 15 Tagen, letzteres nach mechanischem Unfall, aber mit  
 positivem kulturellen Befund von *Bact. tularensis*.

Die überlebenden 8 Mäuse vertragen die dritte Injektion ohne Schaden  
 und werden nach 14 Tagen auf den Zustand ihrer aktiven Immunität gegen-  
 über folgenden Dosen virulenter Kultur geprüft:

Tabelle: VI.

<b>Immunisierte Tiere.</b>	<b>Kontrollversuche</b>
<b>i. p. Injektion (2 Tiere)</b>	<b>i. p. Injektion (2 Tiere)</b>
0,01 Öse : Tier <b>stirbt</b> nach 4 Tagen mit positivem Kulturbefund von Bact. tularense.	0,01 Öse : Tier <b>stirbt</b> nach 4 Tagen mit positivem Kulturbefund von Bact. tularense.
0,001 Öse : Tier <b>überlebt</b>	0,001 Öse : Tier <b>stirbt</b> nach 4 Tagen ohne Kultur befund.
<b>Subkutane Injektion (2 Tiere)</b>	<b>Subkutane Injektion (2 Tiere)</b>
0,01 Öse : Tier <b>überlebt</b>	0,01 Öse : Tier <b>stirbt</b> nach 4 Tagen ohne Kultur- befund
0,001 Öse : Tier <b>überlebt</b>	0,001 Öse : Tier <b>stirbt</b> nach 4 Ta- gane mit positivem Kulturbefund.
<b>Konjunktivale Infektion (2 Tiere)</b>	<b>Konjunktivale Infektion (2 Tieren)</b>
0,01 Öse : Tier <b>überlebt</b>	0,01 Öse : Tier <b>stirbt</b> nach 2 Tagen ohne Kulturbe- fund von Bact. tularense.
0,001 Öse : Tier <b>überlebt</b>	0,001 Öse : Tier <b>stirbt</b> nach 1 Tag ohne Kulturbefund von Bact. tularense.
<b>Kutane Infektion (2 Tiere)</b>	<b>Kutane Infektion (2 Tiere)</b>
0,01 Öse : Tier <b>überlebt</b>	0,01 Öse : Tier <b>stirbt</b> nach 5 Ta- gen ohne Kulturbefund.
0,001 Öse : Tier <b>überlebt</b>	0,001 Öse : Tier <b>stirbt</b> nach 6 Tagen, letzteres mit positivem Kulturbe- fund von Bact. tularense.

Das Ergebnis dieser Mauserversuche ist völlig eindeutig; während saemtliche unvorbehandelten Kontrollmaeuse der Infektionsdosis von 0,001 Öse virulenter Kultur sowohl bei i. p. wie bei konjunktivaler, subkutaner und kutaner Applikation erliegen, überleben die mit lebender schwach - pathogener Kultur aktiv immunisierten Tiere die nachfolgende Infektion mit der zehnfach

öheren Dosis virulenter Kultur, miteinziger Ausnahme der mit 0,01. i. p. injizierten Maus. Allerdings ist dieser Immunisationseffekt erkauft mit dem Verlust von beinahe der Haelfte der Versuchstiere und zwar handelt es sich nicht, wie bei unseren Meerschweinchen um Endotoxinwirkung, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Injektion erfolgt, sondern um echte Infektion wie aus dem protrahierten Verlauf von 5-15 Tagen ersichtlich. Allerdings war auch die zur Vorbehandlung angewendete, Dosis von 0,5 Öse subkutan, für die Maus enorm; aber es kam uns wie bei unseren Meerschweinchenersuchen zunaechst einmal darauf an zu zeigen, dass sich durch Anwendung sehr grosser Dosen - unbekümmert um die danach eintretenden Tierverluste - bei den überlebenden Tieren überhaupt eine sichere Immunität erreichen lässt. Für die praktische Anwendung müsste natürlich ein schonenderes Verfahren, mit kleineren Dosen und mit Applikation an einer weniger vulnerablen Eintrittspforte ausgearbeitet werden, wovon unsere naechstfolgende zweite Mitteilung handeln wird.

### Zusammenfassung der Ergebnisse.

1) Die beiden für Laboratoriumstiere schwach - pathogenen Staemme des *Bact. tularense* «Berlin 38» und «Stockholm 4» vermögen bei weissen Mäusen, — bekanntlich dem für Tularämie empfaenglichsten Versuchstier — doch eine echte Infektion bei etwa der Haelfte der subkutan mit 1/2 Öse Kulturmasse injizierten Mause hervorzurufen.

2) Bei grösseren Laboratoriumstieren kommt es nach einer so massiven Dosis wie 1,0 Öse Kulturmasse bei i. p. Injektion, nur zu tödlicher Endotoxinwirkung innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Applikation, und zwar bei Kaninchen bei etwa 16 %, bei Meerschweinchen im Durchschnitt unserer Versuchsreihen mit den beiden genannten Staemmen des *Bact. tularense* in etwa 40 % der behandelten Tiere.

3) Der Vergleich der Infektionsmodi mit virulenter Kultur auf intraperitonealem, konjunktivalem und kutanem Wege, zeigt, dass die i. p. Applikation am gefaehrlichsten, die kutane Anwendung am wenigsten gefaehrlichst, waehrend die konjunktivale Infektion in der Mitte steht.

4) Bezüglich der relativ geringeren Wirksamkeit der kutanen Infektion, durch Einreiben auf die rasierte Bauchhaut, gegenüber der i. p. Infektion steht das *Bact. tularense* im Gegensatz zum Pestbazillus, mit dem es überhaupt nur in epidemiologischer Beziehung und im Sektionsbefund gemeinsame Züge aufweist, während es in morphologischer, kultureller und serologischer Hinsicht der *Brucella* - Gruppe naeher steht.

5) Die konjunktivale Infektion beim Versuchstier ahmt am meisten die natürlichen Verhaeltnisse des Zustandekommens der Ansteckung beim Men-

schen nach, bei dem ja der okulo - glanduläre Typus der Krankheit nach den Angaben der Weltliteratur und nach unseren eigenen Erfahrungen in Thrazien in über 1/3 aller Fälle vorliegt.

Auch beim Versuchstier lässt sich durch Infektion von der Augenbindehaut aus diese natürliche Krankheitsbild reproduzieren, indem zuerst Konjunktivitis (die bei den immunisierten Tieren sogar ausheilen kann), dann Schwellung der regionalen Lymphdrüsen und schliesslich Allgemeininfektion sich ausbildet.

6) Die nach unserem eingreifenden Immunisierungsverfahren — (1,0 Öse Kulturmasse bei Kaninchen und Meerschweinchen i. p. — 0,5 Öse bei weissen Mäusen subkutan) — überlebenden Tiere zeigen einen weitgehenden aktiven Impfschutz, der nur gegenüber hohen Dosen bei i. p. Infektion versagt.

7) Dieser durch Vorbehandlung mit lebenden schwach - pathogenen Stämmen des Bact. tularense erhaltene Impfschutz ist weitaus überlegen dem durch Applikation von abgetöteter Kultur erhaltenen, sehr unvollkommenen Immunität. In diesen abgetöteten Kulturen ist kein Endotoxin mehr nachweisbar.

8) Die Möglichkeit, dass es sich bei unseren mit lebenden schwachvirulentem Material geimpften Tieren um chronische oder latente Infektion (sog. «prémunition») handeln könne, ist für eine Anzahl unserer Fälle nach den negativen Befunden der Autopsie und der bakteriologischen Untersuchung unserer schutzgeimpften Tiere auszuschalten, für gewisse Fälle aber zuzugeben.

---

# VİRÜLANSI AZALMIŞ HAYATTAR TULAREMİ SUŞLARILE MUAFİYET TECRÜBELERİ

## İkinci Makale

Prof. Dr. E. GOTSCHLICH ve Dr. SAİD BİLÂL GOLEM  
Birinci Direktör Mutahassıs Veteriner

### Merkez Hıfzıssıhha Müessesesi

Evvelki makalemizde virülansı azalmış hayattar tularemi kültürleriyle crübe hayvanlarında vazih fail bir muafiyetin teminine vasıl olunabileceğini göstermiştik. Fail muafiyette kullanılmış olan yüksek dozlar (kobayda ünil periton 1,0 asn) ve telkih yolu şüphe yokki pratikte istimaline manidir. Telkih edilen kobayların üçte biri endotoksinlerin tesirinden ölmüşler. Bu makalemizdeki tecrübelerde virülansı azalmış olan aynı kültürlerle dotoksinlerin tehlikesini bertaraf edecek daha zararsız yollardan fail muafiyet teminine vasıl olmayı istedik. Bundan dolayı hayattar aşı gibi deri altına, kütane ve enterkütane ve bunlardan mada ilmi kıymeti olup pratikte istimal edilemeyen konjonktival yoldan tatbik etmeyi düşündük. İki üç tecrübeyi ayrıca iki kısma ayırdık: a) İki hafta evvel virülansı azalmış kültürlerle defa aşılınmış kobayda aynı suşların emülsiyonundan dahil periton zerkendotoksinlere karşı muafiyetin husule gelip gelmediğini aramak; b) Fail muafiyette vaksine edilmiş hayvanlarda virüsü kültürle muhtelif yollardan yapılan bakiyata karşı muafiyet aramak.

1 — Deri altı yoluyla kobayda muafiyet.

1937 de Server Kâmil ile Said Bilâl virülansı nisbeten azalmış bir kültürle kobayları muaf kılmışlar ve bunlarda husule gelen muafiyeti, tahteld virülan kültür telkih etmek suretile kontrol etmişlerdi. Aşı olarak kullandıkları kültürün telkihinden sonra kobaylarda mevzii teverrüm ve rejmal gangliyonlarda şişme görmüşlerdi. Kullandıkları Stockholm 13 suşu mamile virülansını kaybetmiş olmadığından bu kobayların uzun süren mühedeleri esnasında ahşalarında tegayyurat görmüşlerdi. Virülan kültür telkih edilen kobaylarda telkih yerinde apseler ve mevzii ukadatta teverrüm ihura gelmiş ise de hepsi mukavemet etmiş olduğundan vazih bir muafiyet



tin ve daha doğrusu bir premünisyon'un mevcudiyeti isbat edilmiş oldu. Aynı tarzda telkih edilmiş iki şahid kobaydan birisi 7 günde ve diğeri ise 11 günde tülaremiden ölmüşlerdi.

1939 senesi ikinci teşrininden 1940 senesi ikinci kânununa kadar devam eden tecrübelerimiz daha geniş mıkyasda yapılmış, ve virülân kültürle yapılan muafiyet kontrolunda da muhtelif yollar kullanılmıştır. Alman netayıç aşağıda arz ediliyor:

a) Aşı olarak kullandığımız virülânsı azalmış kültür emülsiyonundan tahtelcild birer ans ile 9 kobay telkih edildi. (5 kobay Stocvkholm 4 ile ve dört kobayda Berlin 38 ile). Kobayların hepsi bu telkihe mukavemet ettiler. Yalnız Stokholm 4 ile telkih edilmiş beş kobaydan üçünde zerk mahallinde cübenî kıyılı havi apseler husule geldi. Diğer iki kobay ve Berlin 38 ile telkih edilen dört kobayda apseler zuhura gelmedi. İki hafta sonra bu dokuz kobaya evvelce telkih edilmiş suşların aynısından birer ans dahili perituvan (yani Stockholm 4 suşu ile tahtelcild telkih edilen beş kobay gene aynı suştan dahili perituvan ve Berlin 38 ile telkih edilmiş 4 kobay da keza dahili perituvan aynı suşla) telkih edildi. Stockholm 4 ile telkih edilen kobaylardan birisi zerki takip eden 12 saat zarfında endotoksinlerin tesirile telef oldu. Bu kobayın otopsisinde had peritonit görüldü, ve yapılan kültürde telkih edilmiş olan bakteri üredi. Diğer kobaylar bu telkihe mukavemet ettiler. Mukavemet eden kobaylardan birisi sonradan kaza neticesi öldüğünden geri kalan 7 kobay, 4 hafta sonra itlâf edildi. Bunların otopsisinde müzmin veya lâtant bir enfeksiyonu hatırlatacak bazı tegayyurata tesadüf edildi: İki kobayda mesarika ukadatında teverrüm, bir kobayda tahaalde bir nödü ve diğer ve diğer kobayda serpte apse mevcuttu. Diğer üç kobayda hiç bir âfet yoktu. Bu yedi kobaydan yapılan kültürler hep menfi kaldı.

b) Diğer taraftan 11 adet yeni kobaya iki hafta ara ile üç defa tahtelcild bir ans (5 kobay Stockholm 4 ile ve 6 kobay Berlin 38 ile) telkih edildi. Stockholm 4 ile telkih edilmiş olan beş kobaydan dördünde - yukarıdaki gibi - ilk zerki müteakip mevzî apseler zuhura geldi. Berlin 38 ile telkih edilmiş olan kobaylarda apse zuhura gelmedi. Müteakip zerklerde Stockholm 4 ile telkih edilmiş olan kobaylarda da apseler görülmedi. Bu da ilk telkihin bir muafiyet tevliid ettiğini gösteriyor.

Son zerkten iki hafta sonra yani ilk zerkten altı hafta sonra vaksine edilmiş hayvanlar muhtelif yollardan virüsî kültürle enfekte edilerek husule gelmiş olan muafiyet kontrol edildi. Alınan netayıç umumî tabloda gösterilmiştir. Virülânsı azalmış kültürün deri altına telkihi ile vazih bir muafiyetin elde edilebileceği yukarıki tecrübelerden anlaşılmalıdır. Fakat ilk makalemizde arz edildiği üzere vaksenin periton içine zerkinden mütevellid muafi-

yetin dununda olduğu, virüsü kùltürle enfekte edilen kobayların mukavemet derecesinin daha az olması ve mevzû ve umumî âfatın mevcudiyeti ile anlaşılmaktadır.

2 — Kobayın tıraş edilmiş batın cildine friksiyon suretiyle kütane muafiyet tecrübesi:

a) Vaksen olarak kullanılmış olan virülansız azaalmış suşlarla bir ans dahil periton zerkedilen kobayların üçte bir nisbetinde endotoksinlerin tesiriyle öldüğü malûmdur. (Evvelki makalemize bakılsın). Tıraş edilmiş cilde friksiyon suretiyle bir ans telkih edilen kobayların iki hafta sonra aynı kùltürden bir ans dahil periton telkih edildiği takdirde endotoksinlere karşı nasıl teamül göstereceğini aramak maksadiyle on kobay kütane telkih edildi. (Beş kobay Stockholm 4 ve beş kobay Berlin 38 ile) bunlardan birisi telkihten beş gün sonra enterkurrent pnömoniden öldü. Geri kalan 9 kobay kütane telkih edildikten iki hafta sonra aynı suşlardan dahil periton yapılan telkihe hep mukavemet ettiler. Halbuki bu hayvanlar kütane telkihe tabi tutulmuş olsalardı evvelki makalemizde görüldüğü üzere, dokuz hayvandan üçü endotoksinlerin tesirinden ölmesi icabedecekti. Stockholm 4 ve Berlin 38 suşlarının ikisi de aynı neticeyi vermişlerdir. Bu kobaylardaki mukavemetin fail muafiyetten ileri gelmeyip kronik veya latant bir enfeksiyon (premnisyon) neticesi olduğu ihtimaline karşı bu hayvanlar son telkihten 9 gün sonra itlâf edildiler. Bu hayvanların hepsinden yapılan kùltürler daima menfi kalmıştır. Bunlarda anatomo - patolojik taharriyat üç vak'ada tamamile menfi idi. Diğer dört vak'ada kebette küçük nekrotik mihrakların mevcudiyeti ufak bir şüpheyi uyandırıyor. Son iki vak'adan birisinde epip-londa ve diğerinde vezitül seminal'de ufak birer apse mevcuttu. Kobayların beşinde rejijonal lenf ukdelerinde şişlik vardı. Bu tagayyurat müzmin bir tularemi enfeksiyonu ihtimalini bertaraf edemez. Telkih edilmiş kobayların seromu tularemi bakterisini 1/160 - 1/320 arasında ağıütine etmiştir.

b) Virüsiyeti azalmış hayattar iki suşla tıraş edilmiş cilde üç hafta ara ile üç friksiyon yapmak suretile vaksine edilmiş olan kobaylar, virüsü (Gü'hane) kùltürle müteaddit yollardan enfekte edilerek husule gelmiş olan immünizasyon kontrol edildiği zaman vazıh bir fail muafiyetin zuhura geldiği görülmektedir. Bu muafiyet, aynı kùltürlerin dahil periton telkihtinde elde edilen muafiyetin dunundadır. Evvelki makalemizde görüldüğü üzere virüsiyeti azalmış kùltürün dahil periton telkihi yüksek muafiyet vermektedir. Yalnız periton içine bir ans gibi yüksek dozun telkihi bu hayvanların üçte birini endotoksinlerin tesiriyle öldürmektedir. Stockholm 4 ile beş ve Berlin 38 ile de beş kobayki ceman on kobay iki hafta ara ile üç defa perkütane yani tıraş edilmiş batın cildine birer ans friksiyon yapılmak suretile üç defa vaksine edil-

diler. Kobaylardan birisi son muameleden bir gün sonra mihanki bir kaza neticesi öldü. Bu hayvanın otopsi ve yapılan kültürler tularemi enfeksiyonunun ademi mevcudiyetini isbat etti. Geri kalan dokuz kobay son muafiyet telkihinden iki hafta sonra virüsü kültürle muhtelif yollardan enfekte edildiler. (Peritoneal, konjonktival ve kütane) umumî cetvele bakılsın.

Periton yoluyla enfekte edilen üç kobaydan 0,1 ans ile telkih edilmiş olanı yedi gün sonra tularemiye ait karakteristik anatomo - patolojik tagayyurat ile öldü. Yapılan kültürlerde tularemi bakterisi üredi. 0,01 ve 0,001 ans ile dahil periton telkih edilmiş olan diğer iki kobay mukavemet etmiş ve yedi hafta sonra bunlara yapılan otopsi ve bakteriyolojik araştırmalar tularemi bakımından menfi netice vermiştir (Yalnız 0,01 ans ile telkih edilmiş olanda kebette nekrotik lekeler vardı).

Göz munzam gıçasına virüsü kültür damlatılmak suretiyle immünizasyonu kontrol edilen dört kobaydan ikisi 1,0 ans ve diğer ikisi 0,1 ans ile telkih edildiler. Bu kobayların hepsinde 3 - 6 günde şifa bulan birer konjonktivit zuhura geldiysede enfeksiyona mukavemet ettiler. Bunlardan birisi, o zaman kobaylarımızda mevcut olan enterkurrent bir plöro pnömoniden öldü. Diğer üç kobay yedi hafta sonra itlâf edildiler. Bunlarda yapılan otopsi ve kültürler tularemi bakımından hep menfi idi. Kütane yoluyla bir ans virüsü kültürle (tırâş edilmiş batin cildine friksiyon suretile) enfekte edilmiş iki kobaydan yalnız birisi magben ukadatında hafif bir teverrum görüldü. Enfeksiyona mukavemet eden bu iki kobayın yedi hafta sonra yapılan otopsi ve kültür araştırmaları menfi netice vermiştir. Kütane yoluyla yapılan muafiyetten alınan netice birinci makalede alınan neticelerin dunundadır. Çünkü bu defa 0,1 ans dahil periton zerkesilmiş kobay mukavemet edemediği gibi konjonktiv yoluyla enfekte edilen kobaylar da jeneralize olmıyan ve şifa ile nihayetlenen bir konjonktivit zuhura gelmiştir. Fail muafiyetin devamı hakkında tecrübelerimiz hep virüsüyeti azalmış kültürün son telkihinden üç hafta sonrasına kadar tesbit edilmiş bulunuyordu. Tahsin Berkin tarafından 1938 senesi temmuzunda - Stockholm 4 suşu ile - tırâş edilmiş cilde friksiyon suretiyle telkih edilmiş üç kobay tam sekiz ay sonra Said Bilâl tarafından virüsü Gülhane suşundan dahil periton 0,01, 0,005 ve 0,001 ans ile enfekte edildiler. Şahit kobaylar 0,01 ve 0,001 ans miktarına mukavemet edemiyerek tularemiden öldükleri halde sekiz ay evvel vaksine edilmiş kobayların üçü de mukavemet etmişlerdir.

3 — Entrakütane zerkiyatla vaksınasyon tecrübesi evvelki tecrübeye olduğu gibi iki kısma ayrılmıştır:

a) Entrakütane 0,2. ans virüsüyeti azalmış hayattar kültür zerki kobay-

ları aynı kültürle dahil periton telkih edildikte endotoksinlere karşı himaye etmiştir. Bu suretle telkih edilmiş altı kobaydan ikisinin endotoksinlerin tesiriyle ölmesi icabederken hepsinin mukavemet etmesi dahil edimme telkihini endotoksinlere karşı immünize ettiğini gösteriyor. Üç hafta sonra öldürülen bu hayvanların otopsi yapıldığı zaman gangliyonların hafif teverrümünden başka iki vak'ada epiplonda ufak birer apse ve bir vak'ada umumî kaşeksi (bunun krotik bir enfeksiyon olması muhtemel) görüldü. Hayvanlardan yapılan kültürler tamamile menfi kalmıştır.

b) Diğer kısım kboaylara virüsiyeti azalmış Stockholm 4 ve Berlin 38 suşları ile entrakütane 0,2 ans zerkiyata devam edildi ve iki hafta ara ile yapılan üç zerkten on beş gün sonra husûle gelmiş olan fail muafiyeti kontrol için iki kobay 0,01 ans ve bir kobay 0,001 ans periton yoluyla; diğer kobaylardan birisi 1,0 ans ve diğeri 0,1 ans konjonktiv yoluyla ve nihayet iki kobay da kütane tarikile 1,0 ans virüs kültürle enfekte edildiler. Dahil periton enfekte edilen kobaylarda yalnız 0,01 ans telkih edilmişlerden birisi şifa bulan bir vajinalit gösterdi. Konjonktiv tarikile enfekte edilenler şifa ile nihayetlenen kuvvetli konjektivit yaptılar. Tıraş edilmiş cilde friksiyon suretiyle telkih edilen iki kobayda rejijonal lenf ukadatının teverrümü görüldü. Entradermo virüsiyeti azalmış hayattar kültür zerkiyatı kobaylarda oldukça vazih bir muafiyet husule getirmektedir. Entrakütane müteaddit zerklerin allerjik tezahurata (noktayı zerkte iltihap ve nekroz) sebebiyet vermesi ve zerklerden sonra rejijonal gangliyonlarda görülen şişmeler, kütane immünizasyon usulüne nazaran entraderno usulünün pratikte daha az tatbik sahası bulacağını zannettirmektedir.

2 — Göz munzam gışasına virüsiyeti azalmış kültür emülsiyonlarının damlatılması suretile tevlit edilen immünizasyon, insanlarda tatbik imkânı olmamasına rağmen şüphe götürmez derecede kuvvetlidir. Virülansı azalmış Stockholm 4 ve Berlin 38 suşlarının her biri ile dörder kobay 2 hafta ara ile göz munzam gışasına, 1,0 ans emülsiyon damlatılmak suretile immünizasyona bağlandı. Bu sekiz kobaydan ikisi immünizasyon esnasında enterkurrent bir plöro pnömoniden mürd oldu. Bunlarda otopsi ve bakteriyolojik taharriyat ölümün tularemi ile alâkası olmadığını isbat etti. Geri kalan altı kobaydan dördü 0,01 ve 0,001 ans ile dahil periton ve geri kalan ikisi de 1,0 ans virüsü kültürle konjonktiv yolile enfekte edildiler. Hayvanların altısı da hiçbir gayri tabiiilik göstermeden mukavemet ettiler. 6-7 hafta sonra öldürülen bu kobaylarda otopside hiç bir tagayyürata tesadüf edilmediği gibi ahşa ve kalp kanından yapılan kültürler de menfi kalmıştır.

## TABLO — 1

Hayattar ve virülansı azalmış tularemi kültürleriyle deri altı, kütane, en-trakütane ve konjonktival tarikle tularemiye karşı muafiyet neticelerini toplayan cetvel.

### A) Kobaylar deri altı yoluyla vaksine edildikten sonra, virüsü kültürle dahil perton enfeksiyon

0,1 ans ile: Mukavemet etti;	15 gün sonra yapılan otopsi menfi idi.
0,1 ans ile: Mukavemet etti;	15 gün sonra yapılan otopside: Kebette derin nekrozlar.
0,1 ans ile: Mukavemet etti;	15 gün sonra yapılan otopsi menfi idi.
0,01 ans ile: Mukavemet etti;	15 gün sonra yapılan otopside: Telkih yerinde apse.
0,001 ans ile: Mukavemet etti;	15 gün sonra yapılan otopside: kebette 5×10 mm. nekrotik mihrak
0,001 ans ile: Mukavemet etti;	15 gün sonra yapılan otopside: Serpte cübni kıhyi havi apse.

### Virüsü kültürle konjonktiv yoluyla enfeksiyon:

1,0 ans ile: Mukavemet etti;	Zerk mahallinde apse ve rejijonal lenf ukdeleri şiş, 15 gün zarfında şifa buldu. Otopsi menfi idi
0,1 ans ile: Mukavemet etti;	15 gün zarfında şifa bulan mevzii enfil-trasyon ve rejijonal lenf ukdelerinde te-verrum, otopsi menfi.

### Virüsü kültürle kütane yoluyla enfeksiyon:

1,0 ans ile: Mukavemet etti;	Lenf ukdelerinde şişme, 15 gün sonra otopsi menfi.
------------------------------	--

### Virüsü kültürle konjonktival yoluyla enfeksiyon:

1,0 ans ile:	2 gün sonra kiyhî konjonktivit, 11 gün sonra kaşeksi ile öldü.
0,1 ans ile: Mukavemet etti;	2 gün sonra başlayıp 4 gün sonra şifa ile nihayetlenen konjonktivit, 15 gün sonra yapılan otopsi, menfi.

Kobaylar kütane yoluyla vaksine edildikten sonra.

### B) Virüsü kültürledahil periton enfeksiyon:

Kobay  
adedi

1 0,1 ans ile : 7 gün sonra hayvan tularemiden öldü.

bay  
edi

- 1 0,01 ans ile : Mukavemet etti.  
1 0,001 ans ile : Mukavemet etti.

**Virüsî kültürle konjonktiv yoluyla enfeksiyon:**

- 2 1,0 ans ile : Üç gün sonra konjonktivite başladı ve 6 günde şifa buldu.  
1 0,1 ans ile : Üç gün sonra başlayan ve üç gün süren bir konjonktivite yaptı ve yaşadı.  
1 0,1 ans ile : Hafif bir konjonktivitten sonra enterokurant bir pnömoniden öldü.

**Virüsî kültürle kütane yoluyla enfeksiyon:**

- 2 1,0 ans ile : Zail olan rejijonal lenf ukdelerinde şişlik göstererek yaşadılar.

**C) Bobayların entrakütane yoluyla vaksine edilmesinden sonra,**

**Virüsî kültürle dahil periton enfeksiyon:**

- 1 0,01 ans ile : Şifa bulan bir vajinalite gösterdi.  
1 0,01 ans ile : Mukavemet etti.  
1 0,001 ans ile : Mukavemet etti.

**Virüsî kültürle konjonktiv yoluyla enfeksiyon:**

- 1,0 ans ile : } Üç gün sonra başlamış olup şifa ile nihayetlenen  
0,1 ans ile : } kuvvetli konjonktivite ve lenf ukadati şimesi.

**Virüs kültürle kütane yoluyla enfeksiyon:**

- 1 1,0 ans ile : Mukavemet etti.

**D) Konjonktiv yoluyla immünize olmuş kobaylar:**

**Dahil periton virüs kültürle:**

- 1 0,01 ans ile : Mukavemet etti.  
2 0,001 ans ile : Mukavemet etti.

**Konjonktiv yoluyla enfeksiyon:**

- 1 1,0 ans ile : Mukavemet etti.  
1 0,1 ans ile : Mukavemet etti.

Virülansı azalmış kültürlerin kütane, entrakütane ve konjonktive mevolarak tatbikinde kobaylarda virülan kültürlerle karşı vazih bir muafiyet e edilmektedir. Konjonktival ve entrakütane muafiyet usullerinin insana biki mümkün değilse de icabeden itina ile kütane usulü tatbik sahası bu-  
ilir.



ans kütane enfeksiyon

: Yukarıdaki neticeyi verdi, yalnız 39 gün sonra öldürülen bu kobayda mağben ukadati mütekayyih idi. Otopside başka bir şey yoktu. Kıyıtan ve diğer ahşadan yapılan kültürler menfi kaldı.

Tavşandan elde edilen immünserom koruyucu kudreti şüphe bırakılmak derecede vazıhtır. Evvelâ hayattar ve avirülan kültürlerle başlayıp raları virüsü kültüre geçilmek suretiyle pratikte hayvanlarda tularemiye şı serom ihzanı mümkündür.

Tularemi hastalığı insanlarda vahim bir hastalık değildir. Dünliteratürüne göre ölüm miktarı % 4 ile 5 arasındadır. Trakya'gördüğümüz 150 vak'adan yalnız bir kişi ölmüştür. Şu halde memetimizde ölüm nisbeti % 0,67 dir. Bu kadar selim seyreden bir hastalığa şı pratikte vaksinasoyla mücadelenin lüzumsuzluğundan bahsedilebilirde hastalığın klinik arazının haftalarca hatta üç ay sürdüğü ve şifadan son-da hastanın uzun müddet çalışma kudretini zayi ettiği nazarı itibara alınır-bu gibi bir epideminin bir endüstri merkezinde veyahut orduda doğuracağı nim netayici göz önünden uzak tutmamak icabeder. Bu gibi ahvaldeönü-geçilmez bir epideminin başladığı zaman veyahut epideminin seyri esna-da vaksinasyona müracaat etmek doğru olur. Yukarıda arzedilen tecrübe-le kobaylardan alınan netayice istinaden vaksinasyonun en kabili tatbik zararsız yollarından başlamak şartıyla evvelâ gönüllülerde ve sonrada diğer-ne tatbik muvafık olur. Buna da evvelâ perkütane veyahut entrakütane (entrakütane zerkler tekrar edildikte mevzii reaksiyonlar tevlit edebilece-den tekrarından tevakkı edilmelidir) başlamalı ve bunu tahtelcilt zerk ta-etmelidir.

İnsanlarda aktif muafiyeti temin maksadile yapılacak telkihatta kon-ktival ve peritoneal usul tamamile bir tarafa bırakılmalıdır. Tahtelcilt usul mal etmek icabettiği takdirde Berlin 38 gibi virülansı çok azalmış bir suş lanılabilir. Stockholm 4 suşu kobaya deri altına telkih edildiği zaman mev-apseler yaptığına şahit olduğumuzdan bu suşu da terketmek lâzım geliyor. İer taraftan insanlara entrakütane yalnız bir defa yapılmalıdır. Yani ilk zerk likesizdir. Zerkin tekerrürü zerk mahallinde allerjik ârazın husulüne sebep bilir. Telkih usullerinin en tehlikesizi kütane (cilde friksiyon) dir. Bu usule olacak yegâne itiraz; şahsın telkih mahalline parmaklarını sürdükten sonra üne götürmek suretile husulü muhtemel bir konjonktiv enfeksiyonudur.

Bütün tecrübelerimizde, muhtelif yollardan kobaylara yapılan telkihat icesi, bazıların n âzalarında kronik veya latant bir enfeksiyonun ihtimali bil-en âfata tesadüf edilmiştir. Yaptığımız geniş tecrübelere rağmen, virülansı



azalmış, hayattar kültürlerle insan için tamamen zararsız ve emniyetli bir vak-  
sinasyon usulüne malik olmadığımızı itiraf etmekteyiz. Tecrübelerimize ist-  
naden, gönüllülere ve enfeksiyon tehlikesi karşısında bulunanlara virülansı ço-  
azalmış (Berlin 38 gibi) bir suş ile evvelâ intradermo ve sonra tahtelcild ufa-  
dozlar telkih suretile pratikte fail muafiyetin tatbikini tavsiye edebiliriz.

---

Versuche an Laboratoriumstieren über Immunisierung mit lebenden  
schwachvirulenten Staemmen des *Bact. tularense*.  
Zweite Mitteilung

von

Prof. Dr. E. Gotschlich und Dr. Said Bilâl Golem  
Erster Direktor Chef - Veterinaer

am

Türkischen Zentral - Hygiene - Institut in Ankara

In unserer voranstehenden Veröffentlichung haben wir dargelegt, dass durch Vorbehandlung mit lebenden schwachvirulenten Kulturen des *Bact. tularense* eine weitgehende aktive Immunisierung der Versuchstiere erreicht werden kann. Der praktischen Anwendung dieses Verfahrens würde jedoch das Bedenken entgegenstehen, dass bei den von uns zur aktiven Immunisierung angewendeten allerdings sehr hohen Dosen (1,0 Öse Kultur i. p. beim Meerschwein) in über einem Drittel der Fälle der exitus, offenbar durch Endotoxinwirkung eintritt. Unser Bestreben ging nun dahin — und darüber soll in dieser zweiten Mitteilung berichtet werden — durch schonendere Vorbehandlung mit denselben schwachvirulenten Kulturen von *Bact. tularense*, ohne das Risiko der Endotoxinwirkung, gleichfalls eine zuverlässige aktive Immunisierung zu erreichen. Wir wählten hierzu die Applikation des lebenden Impfstoffs auf **subkutanem, kutanem und intrakutanem** Wege, wobei schliesslich noch aus theoretischem Interesse die **konjunktivale** Applikation herangezogen wurde.

Jede dieser 3 ersteren Versuchsreihen gliedert sich in zwei Unterabteilung; a) einerseits zur Feststellung eines eventuellen **Impfschutzes** gegen die **Endotoxinwirkung** unserer schwach - virulenten Kulturen bei nach 2 Wochen nachfolgender i. p. Injektion von 1,0 Öse beim Meerschwein, b) andererseits zur Feststellung einer eventuellen **aktiven Immunität** gegen **nachfolgende Infektion mit virulentem Tularaemiebazillen** auf verschiedenen **Infektionswegen**.

**A) Versuche über Immunisierung auf subkutanem Wege.**

Solche Versuche waren bereits im Jahre 1937 von **Server Kâmil** und **Sait Bilâl** an Meerschweinchen angestellt worden, wobei allerdings die Nachprüfung mit virulenter Kultur auch nur auf subkutanem Wege vorgenommen

worden war. Die geimpften Tiere zeigten an der Injektionsstelle örtliches Ödem und Schwellung der regionären Lymphdrüsen, sowie bei längerer Beobachtung - da es sich um einen nur teilweise abgeschwächten Stamm («Stockholm 13») handelte - chronische für Tularaemie charakteristische Veränderungen an den inneren Organen. Bei Nachprüfung mit virulenter Kultur ergab sich eine deutliche Immunität oder richtiger «prémunition», indem die schutzgeimpften Tiere nur lokale Abscess-Bildung und Drüenschwellung zeigten, aber überlebten, während 2 Kontrolltiere ohne vorangegangene Schutzimpfung innerhalb 7-11 Tagen mit typischem Befund von Tularaemie eingingen.

Unsere gegenwärtigen Versuche vom November 1939 bis Januar 1940, in grösserem Masstabe und mit Nachprüfung auf verschiedenen Infektionswegen, lieferten folgende Ergebnisse:

a) 9 Meerschweinchen wurden zunächst mit 1,0 Öse schwachvirulenter Kultur subkutan einmal geimpft, davon 5 mit «Stockholm 4» und 4 mit «Berlin 38» und überlebten sämtlich. Unter den 5 mit «Stockholm 4» geimpften Tieren zeigten 3 lokale Abscess-Bildung an der Impfstelle, während eine solche bei den mit «Berlin 38» geimpften Tieren ausblieb. Diese 9 Tiere wurden nach 2 Wochen jeweils mit derselben abgeschwächten Kultur intraperitoneal geimpft; von den 5 mit «Stockholm 4» i. p. injizierten Tieren starb eines innerhalb 12 Stunden an Endotoxinwirkung, während die anderen 4, sowie die sämtlichen mit «Berlin 38» i. p. injizierten Tiere überlebten, abgesehen von einem später accidentell eingegangenen Tier.

Die 4 Wochen später vorgenommene Autopsie dieser 7 Tiere, um eine eventuelle chronische bzw. latente Infektion nachzuweisen, ergab tatsächlich in 4 Fällen Anzeichen einer solchen im Sinne von: 2 mal Schwellung der mesenterialen Lymphdrüsen, je einmal ein Knötchen in der Milz und ein Abscess im Epiploon, während bei den 3 anderen Tieren der Sektionsbefund völlig negativ war; die kulturelle Untersuchung verlief stets negativ.

b) Elf andere Tiere wurden in je 2 wöchentlichen Abständen 3 mal mit je 1,0 Öse avirulenter Kultur subkutan geimpft, wovon 5 mit «Stockholm 4» 6 mit «Berlin 38». Analog den obigen Befunden zeigten unter den 5 mit «Stockholm 4» geimpften Tieren 4 nach der ersten Injektion lokale Abscesse an der Impfstelle, während solche bei den mit der schwächer virulenten Kultur «Berlin 38» behandelten Tieren schon nach der ersten Impfung ausblieben und bei sämtlichen Tieren, auch mit den mit dem Stamm «Stockholm 4» behandelten, stets nach der zweiten und dritten Schutzimpfung vermisst wurden, offenbar ein Ausdruck einer bereits durch die erste Impfung erzielten gewissen Immunität.

Die Ergebnisse der 6 Wochen nach Beginn und 2 Wochen nach Beendigung der 3 maligen Immunisierungsvorgenommenen Nachprüfung des Impfschutzes gegenüber virulenter Kultur sind in Tabelle 1 niedergelegt.

Der Vergleich mit Tabelle III unserer voranstehenden ersten Veröffentlichung zeigt zwar einen deutlichen Impfschutz, der aber erstens nicht zeitgehend *quoad vitam* ist wie bei den damaligen Versuchen und zweitens in der grösseren Zahl der Fälle das Zustandekommen örtlicher Infektionsherde sowohl an der Eintrittspforte wie in den inneren Organen nicht hindert.

B) Versuche der Immunisierung auf **kutanem Wege**, durch Verreiben auf der rasierten Bauchhaut des Meerschweins.

a) In der Tat zeigt sich, dass durch diese Vorbehandlung mit 1,0 Öse Urmasse von schwach - virulentem *Bact. tularensis* auf kutanem Wege sicherer Impfschutz gegenüber einer 2 Wochen später erfolgenden i. p. Infektion von 1,0 Öse mit derselben schwachvirulenten Kultur erreicht wird.

10 solchergestalt behandelten Meerschweinen — abzüglich eines 5 Tage nach der kutanen Impfung accidentell an Pneumonie eingegangenen Tieres — waren die sämtlichen übrigen 9 Tiere der nachfolgenden Infektion i. p. mit 1,0 Öse derselben Kultur stand, während ohne diese kutane Vorbehandlung nach den Erfahrungen aus unserer ersten Arbeit bei diesen 9 Tieren in 3 Fällen tödliche Endotoxinwirkung zu erwarten gewesen wäre. Die beiden Tieren «Stockholm 4» und «Berlin 38» zeigten hierbei prinzipiell das gleiche Verhalten. Der Einwand, dass es sich hierbei nicht um aktive Immunität, sondern um chronische Infektion «*prémunition*» handle, konnte durch das Ergebnis der 9 Tage nach der zweiten Infektion vorgenommenen Autopsie und bakteriologischen Untersuchung der Mehrzahl des geimpften Tiere widerlegt werden; die kulturelle Untersuchung verlief ausnahmslos negativ, und der bakteriologisch - anatomische Befund war in 3 Fällen völlig negativ, während in anderen Fällen nur nekrotische Herde in der Leber vorhanden waren. Nur in 2 Fällen je ein kleiner Abscess im Epiploon bzw. in der Vena seminalis beobachtet wurden, dazu in 5 von diesen 6 Fällen Schwellungen der regionalen Lymphdrüsen, die eventuell als chronische Tularaeinfektion gedeutet werden könnten. Das Blutserum der geimpften Tiere zeigte Agglutination mit *Bact. tularensis* in Verdünnungen von 1/60 bis 1/

b) Prüfung der immunisierenden Wirkung bei der wiederholentlich kutan mit schwach virulenter Kultur vorbehandelten Meerschweinen gegenüber folgender Impfung mit virulenter Kultur von ***Bact. tularensis*** auf verschiedenen Infektionswegen.

Tatsächlich kommt auf diese Weise eine aktive Immunisierung *zusta*de, wenn diese auch nicht ganz so weitgehend ist wie bei der in unserer ersten Mitteilung beschriebenen massiven Vorbehandlung i. p. mit je 1,0 Ö schwach virulenter Kultur, bei der allerdings in über 1/3 der Faelle tödliche Endotoxinwirkung zu gewärtigen ist.

Je 5 Meerschweine wurden in 2 Versuchsreihen, einerseits mit der Kultur «Stockholm 4», andererseits mit der Kultur «Berlin 38», im ganzen an 10 Meerschweine je 3 mal in je 2 wöchentlichen Zeitabständen durch Verreibung von je 1,0 Ö schwach - virulenter Kulturmasse auf die rasierte Bauchhaut vorbehandelt. Von diesen 10 Tieren ging eines am Tage der dritten Applikation durch einen mechanischen Unfall zu grunde. Autopsie und kulturelle Untersuchung waren betreffs Tularaemie negativ. Die übrigen 9 wurden 7 Wochen nach der letzten kutanen Schutzimpfung auf verschiedenen Wegen mit virulenter Kultur infiziert (kutan, konjunktival und i. p.); vgl. Übersichtstabelle.

Von den 3 i. p. infizierten Tieren ging das mit 0,1 Ö infizierte nach 7 Tagen mit charakteristischem pathologisch - anatomischen Befund von Tularaemie und positivem Kulturergebnis ein, die anderen beiden mit 0,01 und 0,001 Ö injizierten Tiere überlebten und zeigten bei der 7 Wochen nachher vorgenommenen Autopsie und bakteriologischen Untersuchung negativen Befund, (abgesehen von nekrotischen Flecken in der Leber bei dem mit 0,01 Ö geimpften Tiere).

Die 4 auf die **Augenbindehaut** mit virulenter Kultur geimpften Tiere mit Dosen von 1,0 und 0,1 Ö zeigten Konjunktivitis, die nach 3-6 Tagen abheilte; die Tiere überlebten — mit Ausnahme eines accidentell an Pleuropneumonie (damals in unserem Tierbestand häufig auftretend) eingegangenen — und wiesen bei der 7 Wochen nachher vorgenommenen Autopsie und kulturellen Untersuchung negative Ergebnisse auf.

Von 2 mit je 1,0 Ö virulenter Kultur kutan (auf die rasierte Bauchhaut) infizierten Tieren zeigte nur eines leichte Schwellung der regionalen Lymphdrüsen; beide Tiere überlebten und ihre nach 7 Wochen vorgenommene Autopsie und kulturelle Untersuchung verlief negativ.

Auch in dieser Versuchsreihe also zweifelloser aktiver Impfschutz, allerdings etwas unvollkommener als in den entsprechenden Versuchen unserer ersten Mitteilung mit massiver Impfdosis (vgl. das tödliche Ergebnis der i. p. Infektion mit 0,1 Ö virulenter Kultur und die allerdings abgeheilte und ohne generalisierte Infektion verlaufene Konjunktivitis.)

Bezüglich der **Dauer des Impfschutzes**, dessen Vorhandensein wir schon regelmäßig 3 Wochen nach der letzten Vorbehandlung mit schwach - vir

lenten Kulturen feststellten, verfügen wir über 3 schon im Juli 1938 von Herrn Dr. **Tahsin Berkin** angestellte Vorversuche mit kutaner Applikation des Stammes «Stockholm 4» bei Meerschweinchen, die nach 8 Monaten durch Herrn Dr. **Said Bilal Golem** auf ihren Immunitätszustand gegenüber i. p. Infektion mit virulenter Kultur «Gülhane» untersucht wurden und Dosen von 0,01, 0,005 und 0,002 Öse Kulturmasse vertrugen, während die Kontrollen an unvorbehandelten Tieren tödliche Infektion mit 0,01 und 0,001 Öse ergaben.

C) Die Versuche mit **intrakutaner** Schutzimpfung gliedern sich wie oben im Absatz B) in 2 Unterabteilungen.

a) Einerseits zeigt sich wiederum, dass durch intrakutane Vorbehandlung mit 0,2 Öse lebender schwach virulenter Kultur ein sicherer Schutz gegen endotoxische Schädigungen durch nachfolgende i. p. Injektion derselben schwach virulenten Kultur erreicht wird, während bei den solcher-gestalt injizierten 6 Tieren ohne die erwachte Vorbehandlung in 2 Fällen tödliche Endotoxinwirkung hätte erwartet werden müssen. Bei der 3 Wochen später vorgenommenen Autopsie wurden außer leichten Drüsen-schwellungen je zweimal je ein kleiner Abscess im Epiploon und einmal allgemeine Kachexie festgestellt, (was vielleicht im Sinne einer chronischen Infektion spricht), während die kulturelle Untersuchung stets negativ verlief.

b) Andererseits tritt durch 3 mal wiederholte intradermale Schutzimpfung mit je 0,2 Öse schwach virulenter Kultur der beiden Stämme «Stockholm 4» und «Berlin 38» ein gewisser allerdings unvollkommener aktiver Immunisierungseffekt gegen nachfolgende Infektion mit virulenter Kultur ein und zwar sowohl gegenüber i. p. Infektion mit 0,01 (2 Tiere) und 0,001 (1 Tier) wie konjunktivaler Infektion mit 1,0 und 0,1 Öse und kutaner Infektion mit 1,0 Öse. Immerhin sehen wir bei dem einen i. p. infizierten Tier eine Entzündung der Tunica vaginalis und bei dem konjunktival infizierten Tier eine starke, wenn auch abheilende Konjunktivitis. Diese Vorkommnisse, sowie die bei den wiederholten intradermalen Schutzimpfungen auftretenden lokalen allergischen Erscheinungen (in Gestalt von Entzündungen und Nekrosen an der Impfstelle), z. T. mit Schwellungen der regionalen Lymphdrüsen lassen diese Versuche der intrakutanen Schutzimpfung für die Praxis weniger brauchbar erscheinen als die oben unter B, geschilderte Methode der kutanen Schutzimpfung.

D) Die für Anwendung beim Menschen natürlich nicht in Betracht kommende Vorbehandlung mit lebender schwach virulenter Kultur auf **konjunktivalem** Wege ergibt einen unzweifelhaften Immunisierungseffekt.

Von 8 durch wiederholte konjunktivale Verimpfung schwach virulenter

ter Kulturen (je 4 Tiere mit «Stockholm 4» und mit «Berlin 38») vorbehandelten Tieren gehen 2 accidentell an Pleuropneumonie ohne Tularaemiebefund ein; von den übrigen 6 zeigen sich 4 gegen i. p. Dosen von 0,01 und 0,001 Öse als geschützt und 2 gegen konjunktivale Infektion mit 1,0 Öse. Saemtliche Tiere überleben und zeigen bei der 6-7 Wochen nachher vorgenommenen Autopsie und bakteriologischen Untersuchung negativen Befund.

### TABELLE I.

#### Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse über Schutzimpfung gegen Tularaemie mit lebenden schwach - virulenten Kulturen von Bact. Tularensis auf subkutanem, kutanem, intrakutanem und konjunktivalem Wege.

A) Meerschweinchen nach Immunisierung auf subkutanem Wege.	
Intraperitoneale Infektion (i. p.) mit virulenter Kultur.	
0,1 Öse : Tier überlebt ;	Sektionsbefund nach 15 Tagen negativ.
0,1 Öse : Tier überlebt ;	Sektionsbefund nach 15 Tagen tiefe Nekrosen in Leber.
0,01 Öse : Tier überlebt ;	Sektionsbefund nach 15 Tagen negativ.
0,01 Öse : Tier überlebt ;	Sektionsbefund nach 15 Tagen Abscess an der Impfstelle.
0,001 Öse : Tier überlebt :	Sektionsbefund nach 15 Tagen Tag nekrotischer Herd 5×10 mm. in der Leber
0,001 Öse : Tier überlebt :	Sektionsbefund nach 15 Tagen Tag Abscess mit kaesigem Eiter im Epiploon.
<b>Subkutan:</b>	
1,0 Öse : Tier überlebt :	Abscess an der Impfstelle mit Schwellung der regionaeren Lymphdrüsen, verheilt innerhalb 15 Tagen. Autopsie negativ.
0,1 Öse : Tier überlebt ;	Örtliche Infiltration und Schwellung der regionaeren Lymphdrüsen, verheilt binnen 15 Tagen; Autopsie negativ.
<b>Kutan:</b>	
1,0 Öse : Tier überlebt :	Lymphdrüsenanschwellung; Autopsie nach 15 Tagen negativ.

## Konjunktival:

- 1,0 Öse : Nach 2 Tagen eitrige Konjunktivitis, nach 11 Tagen an Kachexie **eingegangen**.
- 0,1 Öse : Tier **überlebt** ; Nach 2 Tagen Konjunktivitis **abgeheilt** nach weiteren 4 Tagen, nach 15 Tagen Autopsie negativ.

## B) Meerschweinchen nach Immunisierung auf **Kutanem** Wege:

### i. p. Infektion mit virulenter Kultur:

- 0,1 Öse : Tier stirbt nach 15 Tagen an Tularaemie.
- 0,01 Öse : Tier **überlebt**
- 0,001 Öse : Tier **überlebt**

### Konjunktivale Infektion mit virulenter Kultur:

- 1,0 Öse : Tier **überlebt** ; zeigt nach 3 Tagen **Konjunktivitis**, abheilend nach weiteren 6 Tagen.
- 1,0 Öse : Tier **überlebt** ; zeigt nach 3 Tagen **Konjunktivitis**, abheilend nach weiteren 6 Tagen.
- 0,1 Öse : Tier **überlebt** ; zeigt nach 3 Tagen **Konjunktivitis**, abheilend nach weiteren 3 Tagen.
- 0,1 Öse : Tier geht interkurrent an Pneumonie ein; vorher leichte Konjunktivitis.

### Kutane Infektion mit virulenter Kultur:

- 1,0 Öse : Tier **überlebt** } nach vorübergehender leichter
- 1,0 Öse : Tier **überlebt** } Schwellung der regionären Lymphdrüsen.

## C) Meerschweinchen nach Immunisierung auf **intrakutanem** Wege-

### i. p. Infektion mit virulenter Kultur:

- 0,01 Öse : Tier **überlebt**, zeigt vorübergehende **Entzündung** der *Tunica vaginalis*.
- 0,01 Öse : Tier **überlebt**
- 0,001 Öse : Tier **überlebt**

### Konjunktivale Infektion mit virulenter Kultur:

- 1,0 Öse : Tier **überlebt** } nach 3 Tagen starke, aber ausheilende
- 0,1 Öse : Tier **überlebt** ; } **Konjunktivitis** und **Schwellung** der regionären Lymphdrüsen.

### Kutane Infektion mit virulenter Kultur:

- 1,0 Öse : Tier **überlebt**

## D) Meerschweinchen mit Immunisierung auf **konjunktivalem** Wege.



i. p. Infektion mit virulenter Kultur:

0,01 Öse : Tier überlebt

0,01 Öse : Tier überlebt

0,001 Öse : Tier überlebt

0,001 Öse : Tier überlebt

**Konjunktivale Infektion:**

1,0 Öse : Tier überlebt

1,0 Öse : Tier überlebt

Vgl. die **Kontrolltiere** ohne vorangegangene Immunisierung in Tabelle III unserer voranstehenden Arbeit.

Die vorstehend wiedergegebenen Versuche mit lokaler Applikation schwach - virulenter Kultur von *Bact. tularensis* (auf subkutanem, kutanem, intrakutanem und konjunktivalem Wege) zeigen, dass es unzweifelhaft hierdurch gelingt, bei unseren Versuchstieren ohne tödliche Folgeerscheinungen eine deutliche aktive Immunität zu erzeugen, freilich nicht ohne gewisse lokale Erscheinungen bei der intradermalen und konjunktivalen Insertion, die von der Anwendung dieser Methoden beim Menschen Abstand zu nehmen gebieten, während die kutane Insertion durch Verreibung auf der Haut für eine vorsichtige Anwendung in Betracht kaeme.

Dagegen waeren zweifellos saemtliche genannte Methoden beim Serumtier für die **Gewinnung eines Tularaemie - Heilserum** berechtigt und in diesem Zusammenhang sind nach folgende **Versuche über die Möglichkeit einer passiven Immunität und Serumprophylaxe** von gewissem Interesse.

Unsere ersten Versuche bezüglich der Schutzwirkung des Serums eines Kaninchens, das dreimal in je 3 wöchentlichen Abstaenden mit der schwachvirulenten Kultur «Stockholm 4» i. p. immunisiert worden zar, fielen ungünstig aus; dieses Serum in der Dosis von je 5 ccm s. k. gleichzeitig mit virulenter Kultur beim Meerschweinchen mit konjunktivaler und kutaner Infektion appliziert, vermochte gegen Dosen von 0,1 und 1,0 Öse keine Schutzwirkung auszuüben. Dagegen gelang es, bei einem Kaninchen, das zuerst mit lebender schwach virulenter Kultur wie oben beschrieben, wiederholt i. p. injiziert und dann mit lebender virulenter Kultur in steigenden Dosen von 1-10 Ösen i. p. mit 8 je wöchentlichen Abstaenden auf einander folgenden Injektionen behandelt worden war und einen Agglutinationstiter von 1:640 aufwies, deutliche Schutzwirkung bei Meerschweinchen, die mit einer virulenten Kultur infiziert worden waren zu erreichen. Das Immunserum wurde s. k. in je 2 ccm folgenden infizierten Tieren verabfolgt.

## TABELLE II

. p. Infektion 0,01 Öse:	Meerschwein <b>stirbt</b> mit typischem Befund von Tularaemie nach 9 Tagen.
- p. Infektion 0,001 Öse:	Meerschwein <b>überlebt</b> ; Autopsie und Kultur nach 3 Wochen negativ.
Konjunktivale Infektion 0,1 Öse:	Meerschwein zeigt nach 3 Tagen starke <b>Konjunktivitis</b> , die nach 16 Tagen abheilt, Meerschwein <b>überlebt</b> ; Autopsie nach 39 Tagen und Kultur negativ.
Konjunktivale Infektion 0,01 Öse:	Meerschwein zeigt <b>Konjunktivitis</b> , stirbt nach 11 Tagen interkurrent an Pleuropneumonie. Autopsie und kulturelle Untersuchung auf Tularaemie negativ; ein mit Organemulsion dieses Tieres kutan geimpftes Meerschwein <b>überlebt</b> . Autopsie nach 26 Tagen und Kultur negativ.
Kutane Infektion 1,0 Öse:	Meerschwein <b>überlebt</b> , zeigt <b>Drüenschwellung</b> , die innerhalb 14 Tagen zunimmt, binnen 39 Tagen fast abgeheilt ist. Autopsie und Kultur negativ.
Kutane Infektion 0,1 Öse:	Meerschwein <b>überlebt</b> , zeigt denselben Befund, wobei die Drüsen nach 39 Tagen vereitert befunden wurden.

Unser vom Kaninchen gewonnenes **Immunserum** zeigt also zweifellos eine gewisse **Schutzwirkung**, und die von uns angewandte Methode zur Immunisierung von Serumtieren mit lebenden Kulturen, zuerst solchen von geschwächter, dann solchen von voller Virulenz verspricht für die **praktische Gewinnung von Tularaemie - Heilserum Erfolge**.

Was die Frage der **praktischen Anwendung einer Schutzimpfung gegen Tularaemie** beim Menschen anlangt, so könnte man vielleicht den Einwand heben, dass eine solche Impfung gegenüber einer Infektionskrankheit mit geringer Letalität wie die Tularaemie (nach den Angaben der Weltliteratur zwischen 4 und 5 %, nach unseren eigenen Beobachtungen bei 150 Fällen in Thrazien nur 0,67 %) überflüssig sei. Doch ist zu berücksichtigen, dass die subjektiven Beschwerden der Kranken recht erheblich sein können und vor allem, dass die Dauer der Krankheit mindestens mehrere Wochen, oft bis zu 3 Monaten betragt und eine längere dauernde Arbeitsunfähigkeit bedingt, was z. B. bei einem epidemischem Auftreten in Industriewer-

ken oder im Heere von schwerwiegenden Folgen sein könnte. Die aktive Schutzimpfung beim Menschen wäre insbesondere bei drohender Gefahr eine Epidemie oder am Beginn einer solchen erwünscht.

Was ihre Anwendung in der Praxis anbetrifft, so scheidet selbstverständlich die Schutzimpfung auf intraperitonealem und konjunktivalem Wege für den Menschen von vornherein aus, und auch bei subkutaner Impfung könnte nur ein Stamm von so herabgesetzter Virulenz wie «Berlin 38» verwendet werden, der im Tierversuch keine Abszesse an der Impfstelle erzeugt, während der Stamm «Stockholm 4» aus diesem Grunde für den Menschen ausscheidet. Andererseits käme die intrakutane Impfung für den Menschen höchstens für erstmalige Anwendung in Betracht, da bei Wiederholung allergische Reizerscheinungen an der Impfstelle zu fürchten sind. So bleibt als wenigstens eingreifende Methode die kutane Impfung durch Verreiben an der Haut übrig, gegenüber der allerdings die Gefahr einer zufälligen Übertragung von der Impfstelle aus, besonders auf die Konjunktiva besteht.

Endlich ist bei allen von uns geprüften Methoden mit der Möglichkeit gewisser latenter bzw. chronischer Herde in inneren Organen zu rechnen, dass wir bekennen müssen, dass vorläufig auch nach unseren umfangreichen Versuchen eine sichere und vollständig ungefährliche Impfmethode mit lebenden abgeschwächten Kulturen noch nicht gegeben ist. Nach unseren jetzt vorliegenden Erfahrungen käme für die Praxis, z. B. der Anwendung an Freiwilligen, in besonders gefährdetem Milieu, zunächst einmal erstmalige intrakutane Impfung, gefolgt von subkutanen Nachimpfungen mit einem so abgeschwächten Stamm wie «Berlin 38» in möglichst kleinen Dosen in Betracht.

---

## Soğuk kanlı hayvanlarda tularemi

Dr. Said Bilâl Golem  
Mütehassıs Veteriner

Üç buçuk sene kadar devam eden tularemi üzerindeki çalışmalar esnasında bir çok ehli ve yabancı hayvan ve tayyur üzerinde araştırmalar yapılmış ve soğuk kanlı hayvanlar da ihmal edilmedi. Ankrâ etrafında bulunabilen kaplumbağa ve kurbağların tularemi enfeksiyonuna karşı reaksiyonları araştırıldı. Bu araştırmalarda gayemiz şunlardı:

- 1 — Soğuk kanlı hayvanların tularemiye hassasiyeti;
- 2 — Bu hayvanlarda enfeksiyonun ne şekilde seyrettiği;
- 3 — Bunların tularemi bakterisinin muhafazasındaki rolü;
- 4 — Epidemiyoloji noktası nazarından ehemmiyetleri;
- 5 — Tesadüfen kaplumbağalarda bulunan Hyalomma aegyptium'un tularemiyi intikalindeki rolü.

Kaplumbağa ve kurbağalarda yapılan tecrübeler hayvanların yaşayış şartlarına göre tecrübeler ayrı ayrı yapıldığından bu husustaki araştırmalar iki sınıfta arz edilecektir.

### 1 — Kaplumbağa (Testudo greca)

Bu tecrübede kullanılan suş Prof. Hüseyin Kemal tarafından yapılan müessesemize gönderilmiş olan suşlardan Gülhane suşu idi. İlk tecrübe kâhil iki kaplumbağa ile başlandı. Fransis vasatındaki 48 saatlik bir iltür muhteviyatı 5 Sm<sup>3</sup> tuzlu suda emülsiyone edilerek batın boşluğuna zerkrettiyle enfekte edildiler. (8. VI. 38) Hayvanlarda bir gayri tabiiyet görülmediğinden (inapparant) bir enfeksiyonun mevcudiyeti ihtimaline binaen onların ifragatıyla iki kobay telkih ederek tularemi bakterisini aramayı düündük.

Kaplumbağalar enfekte edildikten 12 gün sonra yani 20/VI/38 de bir kobaya kaplumbağaların idrarından tahtelcilt zerkedildi. Kobay 19 gün sonra tularemiden mürdoldü. Otopside vasfî tularemi afatına tesadüf edildiği gibi kültürde de tularemi bakterisi üredi. Aynı tarihte kaplumbağaların gaita ile diğer bir kobay tıraş edilmiş batın cildine üç gün sıra ile friksiyon edilerek suretile telkih edildi. Kobayda bir hafta sonra mağben ukadatının şiş-

mesi tularemi enfeksiyonunun başladığını bildirdi. Bu hayvanda tularemi enfeksiyonu kronik bir seyir aldığından itlâf edildi. Otopside tularemi enfeksiyonunun mevcudiyeti görüldü.

12/VII/39 da yani kaplumbağaların enfekte edildiklerinden 34 gün sonra diğer bir kobay bu hayvanların idrar ve gaita mahlûtile tahtelcilt zerk edildi. Kobayda rejijonal ukadat şişti ve kronik bir tularemi enfeksiyonu başlaması üzerine on beş gün sonra itlâf edildi. Otopside vasfî tularemi afatına tesadüf edildi.

Bu ilk tecrübemiz bize tulareminin kaplumbağalarda inapparant bir enfeksiyon tevlit ettiğini ve bu suretle enfekte olan hayvanların ifragatile tularemi bakterisini saçtıklarını gösteriyordu. Kaplumbağalarda idrar ve gaita (Kloak) da toplanarak tarhedildiğine rağmen idrarın gaitaya nazaran daha fazla bakteriyi ihtiva ettiği görülüyor. (Aynı hâdiseye sick kanlı hayvanlarda da tesadüf edildi). Kaplumbağaların gaitasile telkih edilen kobaylarda posibasiller ve öldürmeyen bir enfeksiyon zuhura geldiği halde idrarla telkih edilen kobaylarda öldürücü bir tularemi enfeksiyonu zuhura gelmiştir. Virülan tularemi kültürü telkihatına görünüşte hiç bir gayri tabiilik göstermeden mukavemet eden bu kaplumbağalar enfekte edildikten sekiz hafta sonra fastı ebyaz yapılarak öldürüldüler. Bunların otopsisinde nazarı dikkati celbedecek mühim bir şey görülmedi. Elde edilen seromlarla tularemi bakterisi ve Bang basili aglütine edildi. Seromlar tularemiyi:

Kaplumbağa 1 1/640

Kaplumbağa 2 1/160

nisbetinde aglütine ettiği halde Bang basilini 1/10 nisbetinde dahi koaglütine etmemiştir. Tecrübemizde kullanılan iki kaplumbağanın üzerinde 20 kadar kene yapışmış bulunuyordu. Bu tesadüfün bize verdiği bu fırsattan bilistifade bu kenelerin tulareminin naklindeki rolünü tetkik ettik. Kaplumbağalar enfekte edildikten sonra onları ihtiva eden kafes su ile dolu bir kap içerisine yerleştirildi ve bu suretle kenelerin kaçması ihtimalinin önüne geçildi. Bu keneler Ixodidae familyasına mensup Hyalomma aegyotium'lardı. Kaplumbağaların enfekte edildiklerinin 17 inci günü yani 25/VI da beş dişi kene kanla şişmiş olduklarından kaplumbağaları terkederek kafesin içine düşmüşlerdi. Bu beş dişi keneye kaplumbağalardan toplanan 6 adet erkek kene de ilâve edilerek tuzlu su ile ezildikten sonra bir kobayın derisi altına zerkedildi. Kobay 9 gün sonra tularemiden öldü. Otopsi ve kültür tularemi enfeksiyonunu tasdik etti. 27/VI da yani 19 gün sonra kafesin dibinde iki dişi kene daha bulundu. Bu iki kene ile diğer iki erkek kene tuzlu suda ezilerek bir kobayın derisi altına zerkedildi. Kobay 13 gün sonra tularemiden öldü. Otopside tularemi afatına tesadüf edildiği gibi kültürde de tularemi bakterisi üredi.

Bu tecrübe bize *H. aegyptium*'un tularemiyi intikal etmeğe muktedir oluğunu bildirmekle beraber tularemi bakterisinin kaplumbağanın uzviyetinde alelâde bir misafir gibi kalmamış olup bunda bir septisemi yaparak bütün uzviyetine intişar ettiğinden kaplumbağaların bir virüs rezervuarı rolünü oynayabileceğini bildirmektedir. İlk tecrübeden alınan netayıçten ceretlenerek tecrübeyi adetçe daha fazla kaplumbağalarda yapmaya karar verdik. Bu tecrübede beş adet kâhil kaplumbağa ve bir adet yavru kaplumbağa kullanıldı. Yavru kaplumbağa lâboratuvarımızda yumurtadan çıkarılmıştı. Büyük kaplumbağalar bir kültür muhteviyatı ile, sekiz haftalık yavru kaplumbağa ise 0,4 kültür ile cevfi batniye zerk suretile 25/IX/38 de enfekte edildiler. 3, 4, 5, 6, 7 numaralı kâhil kaplumbağalar görünüşte normal kaldılar. 8 numaralı yavru kaplumbağa ise zerkten 23 gün sonra hayvanda bir uyusukluk husule gelmeye başladı ve 30 gün sonra öldü. Otopside batın boşluğunda hafif kanlı sarı renkte bir mayi vardı. Kebet soluk renkte idi; başka mühim bir şey yoktu. Bu yavru kaplumbağanın ahşası ezilerek bir kobayın tıraş edilmiş cildine friksiyon yapıldı. Kobay 19 gün sonra tularemiden öldü ve yapılan otopsi ve kültür Tularemi enfeksiyonunu isbat etti. Enfekte edilmiş olan kaplumbağanın üçü (No. 3, 4 ve 5) 45 gün sonra fastı ebyaz yapılarak öldürüldü. Bunların otopsisinde mühim bir şey görülmedi. Bu üç kaplumbağanın kebetlerinden birer parça alınarak bir kobayın tıraş edilmiş cildine friksiyon suretile telkih edildi. Sekiz gün sonra kobayda tularemi enfeksiyonunun başladığı mağben ukadatının şişmesinden anlaşıldı. Hastalık kobayda müzmin seyrettiğinden hayvanın ölümü beklenmeden itlâf edilmek enfeksiyonun mevcudiyeti otopside tesbit edildi. Bu üç kaplumbağanın serumu ile tularemi bakterisi aglütine edildi.

Kaplumbağa No. 3	1/160 +
Kaplumbağa No. 4	1/20 —
Kaplumbağa No. 5	1/20 +

Bu seromlar Bang basilini koaglütine etmediler. Geri kalan 6 ve 7 numaralı kaplumbağalar zerkten 45 gün sonra 37° derecelik etüve kondu. Bu hayvanlar üçüncü günü geceden ölmüşlerdi. Bunların otopsisinde de mühim bir şey görülmedi. Fakat ahşalarının ezmesiyle iki kobayın cildine yapılan friksiyon da hayvanlarda bir tularemi enfeksiyonu tevhit etmiştir. Lâboratuvar hademesinin tularemi ile enfekte olması üzerine yukarıdaki tecrübeye olduğu gibi hayvanda enfeksiyonun seyrini beklemeden tularemi enfeksiyonunun mevcudiyeti otopsi ile kontrol edildi. Batın boşluğuna tularemi bakterisi ile telkih edilmiş kaplumbağaların tularemiyi aldıkları görülüyor. Bu enfeksiyon kâhil hayvanlarda gizli seyretmekte ise de genç hayvanlar için mühlik olabilmektedir. Tularemi ile enfekte olan kaplumbağalar ifragatında tula-

remi bakterisini saçmaktadırlar. Bu hayvanlarda gaita ile idrar her ne kadar kloakda birleşmekte ise de idrarın daha fazla virüsü olduğu görülmüştür. İdrarla telkih edilen kobay tularemiden öldüğü halde gaita ile telkih edilmiş olanı paucibacillaire kronik bir enfeksiyon yapmıştır.

Normal gibi görülen kaplumbağalar 45 gün sonra öldürüldüğü zaman bunların kebetlerle yapılan telkihatta kobaya tularemiyi vermiştir. Enfekte edilmiş kaplumbağaların seromunda tularemiye karşı antikorlar husule gelmektedir. Bu seromlarda Bang basiline karşı koaglutininler bulunmamıştır. (Sıcak kanlı hayvanlarda mevcuttur). Şu hal bize kaplumbağada tularemi basiline alalede commensal bir misafir olmayıp antikorlar tevhit ettiğini göstermektedir. *H. aegyptium*, enfekte edilmiş kaplumbağalarda beslendiği zaman tularemiyi alarak hassas hayvanlara verebilir. Bu hâdise kaplumbağanın tularemi için virüs rezervuarı rolü oynayabileceğine bir delildir. Tularemiyi nakleden artropodlar listesine *H. aegyptium*'u da ilâve etmek lâzım geliyor.

## II — Kurbağa (*Rana ridibunda*)

Kurbağalarla yapılan tecrübeye kullanılan tularemi suşu, tarafından lâboratuvar hademesinden ayrılmış, gayet virülan Mehmed suşudur. Francis vasatındaki 48 saatlik kültürleri kullanılmıştır. Kurbağalarla yapılan tecrübemiz üç kısımdır:

- a) Cevfi batniye virüsü kültür telkihatına karşı hassasiyeti arandı.
- b) Enfekte olan kurbağaların içinde yaşadıkları suyu enfekte edip etmedikleri arandı.
- c) Enfekte kurbağalar tarafından veyahut sun'î olarak suya virüsü kültür katılarak enfekte edilen suya konan normal kurbağaların enfekte olup olmayacağı arandı.

a) 20/VI/1939 da dört kurbağanın cevfi batnisine bir ans virüsü kültür şırınga edildi. Enfeksiyonun kaplumbağalarda olduğu gibi inapparant seyredeceği zannile 26/VI da bir kurbağa itlâf edildi. Otopside safra kesesinin şiş olduğu görüldü. Başka makroskopik hiç bir afete tesadüf edilmedi. Bu kurbağanın kebedinin tuzlu sudaki ezmesile bir kobay tahtelcilt ve diğer bir kobay cilde friksiyon suretile telkih edildiler. Kobaylarda enfeksiyon kronik bir seyir takip ettiğinden telkihten 18 gün sonra itlâf edildiler. Her iki kobayın otopsi ve aışalarından yapılan kültürler tularemiyi isbat etti. Keza bu kobayların seromu ile yapılan aglutinasyonda tahtelcilt zerkedilmiş olanın seromunun tularemi bakterisini 1/160 nisbetinde, diğer kobayın seromu ise 1/80 nisbetinde aglutine ettiği görüldü. İkinci kurbağa 27/VI da öldü. Bu hayvanın otopsisinde cevfi batnide berrak ve lüzücü bir mayı görüldü.

Bu kurbağanın kebet ve tahalının ezmesile bir kobayı deri altı ve diğer bir kobay cilde friksiyon suretile telkih edildi. Kobaylardan birincisi 11 gün-

e diğeri 10 günde tularemi enfeksiyonundan öldüler. Otopsi ve kültürler tularemi enfeksiyonunu isbat etti. Kurbağalardan son ikisi 15/VII de yani 25 ün sonra öldü. Kurbağaların otopsisinde gözle görülür bir afete tesadüf edilmedi. Yapılan kültürlerde yalnız sonuncu kurbağanın kanından tularemi bakterisi üredi. Diğerlerinden bakteriyi üretmek mümkün olmadı. Bu kurbağanın ahşasıyla birer kobay ve dörder fare deri altına telkih edildi. Fareler - 8 günde öldüler.

Üçüncü kurbağadan telkih edilmiş kobay 16 gün sonra öldü. Otopside asfî tularemi afatına tesadüf edildi isede kültür isteril kaldı.

Dördüncü kurbağadan telkih edilen kobay 21 gün sonra itlâf edildi. Bu hayvanın seromu tularemi bakterisini 1/160 nisbetinde aglütine ettiği gibi otopsisinde vasfî tularemi afatına tesadüf edildi. Fakat kültürler menfi kaldı. Mamafih her iki hayvandan telkih edilen farelerden tularemi bakterisi üretmek mümkün oldu. Bu tecrübenin kurbağanın tularemi telkihâtına hassas olduğu ve bu suretle verilen enfeksiyonun öldürücü bir seyir takip ettiğini gösterdi.

b) Yukarıki tecrübeye tularemi ile telkih edilmiş dört kurbağa telkih-en iki gün sonra yani 22/VI da musluk suyunu havi temiz bir diğeri kavanoza nakledildiler. 24 saat sonra bu yeni kavanozun suyundan dört kobaya beşer  $5\text{ Sm}^3$  deri altına telkih edildi. 48 saat sonra aynı sudan bu kobaylara 2  $5\text{ Sm}^3$  içirildi, ve 28/VI da yani altı gün sonra gene aynı kobaylara aynı sudan 5  $5\text{ Sm}^3$  tahtelcilt zerkesildi. Aynı suretle 23/VI da dört fareye bir  $5\text{ Sm}^3$  su tahtelcilt zerkesildiği gibi içme suyu olarak da bu sudan verildi. Bu kobaylardan birisi 9 günde, diğeri 14 günde tularemiden öldüler. Otopsi ve kültür tularemi enfeksiyonunu isbat etti. Diğer iki kobayda hastalık daha yavaş seyrettiğinden 25 gün sonra itlâf edildiler. Bunların birincisinden tularemi bakterisi üredi, diğerinde kültür isteril kaldı. Kobayların her ikisinin otopsisinde vasfî tularemi afatına tesadüf edildiği gibi birinci kobayın seromu 1/640 ve ikincisinin seromu 1/320 nisbetinde tularemi bakterisini aglütine etti. Fareler yedi ile dokuz gün arasında öldüler. Bu farelerin üçünden tularemi bakterisi üredilmek mümkün oldu.

Sun'î suretle tularemi ile enfekte (yukardaki tecrübeye kullanılan kavanoz) edilmiş kurbağalar başka temiz bir kavanoza nakledilerek 30/VI da yerlerine yeni iki kurbağa kondu. Bu kurbağalardan birisi dördüncü ve diğeri beşinci gün öldü. İlk ölen kurbağanın kebet ezmesile bir kobaya tahtelcilt telkih edildi. Hayvanda tularemi enfeksiyonu müzmin olarak seyrettiğinden bu hayvana ameliyat yapılarak (Biopsie) şişmiş mağben ukdesi çıkarıldı. Bu ukdenin içinde sarımsak tıbbî bir kıyhad vardı. Bu kıyhtan yapılan kültür menfi kaldı. (Bilâhara öldü-



rülen bu kobayın seromu tularemi bakterisini 1/320 nisbetinde aglutine etmiştir). Bu ukdenin ezmesile diğer bir kobay ve iki fare tahtelcilt telkih edildi. Fareler 2 - 3 günde telef oldular; kobay ise 17 gün sonra tularemi afatile öldü. Fakat ne farelerden ve ne de kobaydan kültür tefrik edilemedi. Ölen ikinci kurbağanın kebet ezmesile bir kobay ve iki fare tahtelcilt ve bir kobay da cilde friksiyon suretile telkih edildi. Farelerin her ikisi 12 gün sonra öldüler. Bu farelerin birisinden tularemi bakterisi tefrik edildi. Tahtelcilt telkih edilen kobay 14 gün sonra öldü. Otopside mağben ukadatının şişmiş olduğu görüldü isede ölümün sebebi enterkurant bir plöro - pnömoni idi. Küttane tarikle enfekte edilmiş olan kobay müzmin bir tularemi enfeksiyonu yaptığundan 24 gün sonra itlâf edildi. Otopside ukadatın cübnî sarımtrak kıyhu ihtiva ettiği görüldü. Tahal büyümüş idiysede ne kebette ve ne de tahalda vasfî nüdollere tesadüf edilmedi. Kavanozda beslenen kurbağalar suları sık, sık değişmediği takdirde öldükleri malûmdur. Bu hayvanlarda ölümün bu yüzden olması ihtimali varit ise de münтен sudan enfeksiyonun kurbağaya intikaline şüphe bırakmamaktadır.

Yukardaki tecrübeyi sun'î olarak enfekte edilmiş su ile tekrar etmeyi muvafık bulduk, ve gaye için 26/IX/39 da iki kavanoza ikişer kurbağa alındı, ve bunların suları her iki günde tebdil edildi. Yalnız her değişen suya ilk tecrübemizde, 4 numaralı kurbağadan ayrılmış olan tularemi kültüründen bir Francis kültürü emülsiyonu ilâve edilerek su sun'î surette enfekte edildi. Kurbağalardan ikisi 10/X da yani 14 gün sonra öldürüldü. Otopside nazarı dikkati celbedecek bir şey yoktu. Bu kurbağaların kebet ezmesile iki kobay tahtelcilt telkih edildi. Kobaylardan birisi anaerop enfeksiyondan öldü. Diğer müzmin bir tularemi enfeksiyonu yaptı. Hayvan bir ay sonra öldürüldü. Otopside mağben ukadatının şişmiş olduğu ve tahalın büyümüş olduğu görüldü. Kültür isteril kaldı.

24/X da yani 28 gün sonra bir kurbağa daha öldürüldü. Otopside tahal az büyümüş olduğu görüldü (diğer kurbağalara nazaran). Başka bir şey yoktu. Bunun kebedi ezilerek bir kobaya tahtelcilt ve diğer bir kobaya dahil periton şırnga edildi. Kobayların her ikisi 9 gün sonra öldüler. Her iki kobayda vasfî tularemi afatı vardı. Yalnız dahil periton zerkedilen hayvanda bir vajinalit zuhura gelmişti. Her iki kobaydan tularemi bakterisi üretildi.

Dördüncü kurbağanın 3/XII den itibaren suyuna tularemi bakterisi ilâve edilmedi. Kurbağa 13XII de iflâf edildi. Bu son kurbağa tecrübe başlangıcından 24 gün sonra itlâf edildi. Otopside safra kesesinin şişmiş olmasından başka bir şey görülmedi. Bu kurbağanın seromu ile yapılan aglutinasyon tularemi bakterisini 1/160 nisbetine kadar flokonlar tarzında aglutine

ttiğini gördük. Bundan evvelki kurbağaların seromu 1/20 nisbetinde tularemi bakterisini aglütine etmemişlerdi.

Bu kurbağanın tahal ve kebet ezmesile bir kobay dahil periton ve bir obay tahtelcilt şırınga edildi. Dahil periton telkih edilen kobay 11 gün sonra gayet vasfî tularemi afatiyle öldü. Kebet ve tahalından tularemi bakterisi safrik edildi.

Deri altı tarikile telkih edilen kobay 18 gün sonra öldü. Otopside vasfî tularemi afatına tesadüf edildi.

Bu son tecrübeye bizzat kurbağalardan yapılan kültürlerde tularemi bakterisi üretilemedi. Kurbağaların münten suda tularemiye aldıkları ve lâ-ant olarak enfeksiyonu idame ettirdikleri gibi daimî surette suyu enfekte ettikleri görülüyor. Kemal Hüseyin ve Talât Öz Trakya'da Kaynarca dere-nden, Antonoff ile Karpoff'un Rusya'da çayırları sulayan kanalların suyun-ulan tularemi bakterisini ayırdıkları ve bu suyu içen veya bu suda yıkananlar la tularemiye yakalandıklarını bildiklerine nazaran kurbağaların tularemi epidemiyolojisinde oynayacağı rolün ehemmiyeti meydana çıkar. Virüsî tu-aremi kültürü ile telkih edilen kurbağalarda öldürücü bir tularemi enfeksi-yonu zuhura gelmektedir. Bu hayvanlarda makroskopik vazıh afata tesadüf edilmemektedir. Bu suretle enfekte edilen kurbağalar, içinde yaşadıkları su-ya tularemi bakterisini intişar ettirmektedirler. Kurbağaların yaşadığı su tu-aremi bakterisi ile enfekte olduğu zaman kurbağalar enfekte olmakta ve bunlarda zuhura gelen inapparant enfeksiyon sayesinde sular daimî surette enfekte kalmaktadır.

#### **Umumî netice:**

Tularemi bakterisi bir çok sıcak kanlı ehli ve yabanî hayvan ve tuyyur için olduğu kadar soğuk kanlı hayvanlar için de patojendir. Cevfi batniye telkih edilen virüsî tularemi kültürü yavru kaplumbağada öldürücü ve diğer-lerinde inapparant bir enfeksiyon tevhit etmektedir. Kurbağalarda aynı yol-dan tularemi enfeksiyonu daima öldürücüdür. Enfekte edilmiş kaplumbağa ve kurbağalar uzun müddet ifragatile tularemi bakterisini intişar ettirmektedir. Tularemi ile enfekte olan kaplumbağalar üzerlerinde yaşayan artropodlarla hastalık idame ve intişar edebilir. Kurbağalar yaşadıkları derelerin sula-rını enfekte ederek su vasıtasile hastalığın intişarına yardım edebildik-leri gibi kendi aralarında enfeksiyonun intişarı dolayısıyla sulara tularemi bakterisinin fasılasız olarak idamesini temin ederler. Kenelerden Hyalomma aegyptium tularemiye intikal ettirmektedir. Bu keneler memleketimizde pek münteşir olduğundan mühim bir rol oynayabilirler.



## Über Tularaemie bei Kaltblütern.

von

Dr. SAÏT BİLÂL GOLEM  
Chef - Veterinaer

I. Verfasser hatte bereits nachgewiesen. («Bulletin de la Société de Pathologie Exotique», tome 32, No. 2, 8/11/1939, Paris) dass die Tularaemie durch intraperitoneale Verimpfung von Rein-Kultur auf **Landschildkröten** (*Testudo graeca*) übertragbar ist. Junge Tiere können an der Infektion zugrunde gehen. Bei erwachsenen Tieren bildet sich eine symptomlose Infektion aus; diese latent infizierten Schildkröten beherbergen in ihrem Blut und in ihren inneren Organen das *Bact. tularensis* und scheiden es vor allem in ihrem Urin, aber auch in ihren Faeces aus. Meerschweinchen, mit Organaufschwemmung oder mit Urin oder Faeces dieser latent infizierten Schildkröten subkutan oder durch Verreiben auf die rasierte Bauchhaut geimpft, gehen an Tularaemie mit charakteristischem pathologisch - anatomischem Befund ein oder erkranken chronisch wobei in ihren Organen noch nach 45 Tagen durch Weiterverimpfung auf andere Meerschweinchen virulente Tularaemi-Bazillen nachweisbar sind. Das Blutserum der chronisch infizierten Schildkröten agglutiniert das *Bact. tularensis*, ohne Mitagglutination für *Brucella Bang*. Die an den Schildkröten sitzenden Zecken (*Hyalomma aegyptium* - *H. syriacum*) enthalten *Bact. tularensis*, das durch Verimpfung einer aus diesen Zecken gewonnenen Emulsion bei Meerschweinchen tödliche Infektion erzeugt.

II.) In seiner gegenwaertigen Mitteilung zeigt der Verfasser, dass auch **Frösche** (*Rana ridibunda*) für die Infektion mit Tularaemie empfaenglich sind und nach intraperitonealer Verimpfung von Rein-Kultur des *Bact. tularensis* innerhalb einer bis mehreren Wochen zugrunde gehen, allerdings ohne makroskopisch sichtbare Organveraenderungen; doch kann durch Überimpfung der Organe dieser Frösche auf Meerschweinchen und Mause bei diesen Warmblütern charakteristische Tularaemie erzeugt werden; auch gelang einmal die Züchtung des *Bact. tularensis* aus dem Herzblut eines nach Impfung mit diesem Erreger eingegangenen Frosches. Vor allem ist wichtig, dass die mit *Bact. tularensis* geimpften Frösche durch ihre Dejektionen das Wasser des Behaelters, in dem sie gehalten wurden, infizieren, wie sich durch Verimpfung dieses Wassers auf Meerschweinchen und Mause, sowie durch spontane natürliche Infektionen von Fröschen die in dieses infizierte Wasser gesetzt worden waren, zeigen laesst. Diese letzteren Feststellungen sind von Bedeutung für die Epidemiologie der Tularaemie und können zur Erklarung

der zuerst von **Antonoff** und **Karpoff** in Russland, sowie unabhaengig davon und unter einander von **Kemal Hüseyin** und **Talat Vasfi Öz** in Thrazien festgestellten Befunde von *Bact. tularensis* in natürlichen Waessern dienen; vgl. die Veröffentlichung des letzteren Autors in der «Türkischen Zeitschrift für Hygiene und experimentelle Biologie») Band I, Nr. 1 S. 158 und 185, 1938, woselbst auch Literaturangaben. Allerdings ist hierbeiz zu berücksichtigen, dass eine solche Infektion des Wassers unter natürlichen Verhaeltnissen auch seitens infizierter Warmblüter zustande kommen kann, z. B. seitens Wasserratten oder wie von **Server Kâmil Tokgöz** mit **Said Bilâl Golem** gefunden wurde, mit dem Urin infizierter Wasserbüffel (*Annales de parasitologie*, tome 16 Nr. 6, Seite 534. 1938).

---

## Tüla remi endotoksini

Dr. Talât Vasfi Öz

Trakya'da mesaimin devamı esnasında hayvan tecrübelerinden aldığım ilhamla tüleramide ölümün toksik olduğuna ve mutlaka bakterinin bir endotoksini ihtiva etmesi icap ettiğine ait kanaatim bu sahada çetin bir mesaiye cesaret verdi. Suşlar tarafımdan Kaynarca deresinden izole edilen ve derenin geçtiği köylerin ismile adlandırdığım Hamza bey, Ceylan suşlarıydı. Üretme için buatlarda kanlı, sistinli vasat kullandım.

Tüla remi aşısının istihşâlinde kullandığım usûl ile 37 derecede buatları 2 - 5 gün kâfi semans elde edinceye kadar bıraktıktan sonra mai mukattar ile yıkadım, emülsiyonu boncuklu şişelere aldım. Bu şişeleri lâstik mantarla ve kapuşonla kapattıktan sonra ayrıca pamuk ihtiva eden kapaklı tenek kutulara koydım ve 37 derecelik etüvde günde iki defa sallayarak tüla remi basillerinin ölümüne kadar bıraktım. Her beş günde bakterilerin canlı olup olmadığını kontrol ettim. Bir aydan sonra kontrol tüplerini (30 gün mütemadiyen etüvde bırakmak şartile) menfi netice vermiye başladı buna rağmen 45 günde nadir üremeler tesbit edilebildiğinden bu müddet otolizasyon için muvafik buldum. Santrüfuje edilerek elde edilen ve yine kontrollâ isterilitesi tevsik edilen otolizanın hayvan tecrübelerinde yüksek zerklere bile toksik bir tesiri tesbit edilemedi, maamâfih aglütinan seromlarla işbu otolizanın karşılaştırılması neticesinde 1/32 ye kadar aşikâr bir presipitasyon ve nihayet müsbet bir flokülâsyon elde edilmesi otolizada antikora alâkalı proteinlerin bulunduğunu aşikâr surette gösterdi. Bu otolizâ ile yaptığım diğer bütün toksik denemeler tamamen menfi netice vermişti. Bunun üzerine otolizayı desikatörde asidsülfürük müvacehesinde ve halada kuruttum, vasatî olan 100 c. c. otolizadan 500 miligramdan fazla kuru bakiye elde ettim. Orta koyulukta kahve renkli bu bakiyeyi en muvafik konsantrasyonda mukattar suda eritmek için bir seri tecrübelerden sonra nihayet 5 miligram bakiyeyi bir diziyem ihtiva edecek diğer bir tâbirler 1 c.c. mukattar suya (50) miligram bakiye hesabı ile erittim ve meselâ 500 miligram kuru bakiyeyi 10 c.c. mukattar su da erittikten sonra yeniden santrüfuje etdim. Böylece gayet berrak ve buyyon renkli bir mayi elde ettim. Bu mayiin toksik bir

tesiri olup olmadığını farelerde araştırdım, Bu denemelerim muvafik netice verdiği için D. M. M. lin tâyinî için yeni bir seri tecrübeler yaptım ve nihayet 20 - 25 gram ağırlığında fareler için 15 miligram kuru bakiyenin verid içine zerkî anî ve ihtilâçlarla müterafik ölümü mucip olduğu tesbit edilerek bu miktar dozmortel olarak kabul edildi. Otopsi aşikâr bir hususiyet göstermedi. Aynı ve daha yüksek miütarda kuru bakiyenin farelerde perituvan zerkleri de azamî 24 saate kadar ölümü intaç ediyordu.

1) Bu bakiyenin bir fare dozmorteli kobay cildinde sür'atle teessüs eden ve geçici bir vazokonstrüksiyonu mucip oluyordu.

2) Fare dozmortelinin üst ve altında 3 misli miktarlarla koyun, ve at küreyvatına karşı hemolizin tesbit edilemedi.

3) 10 fare dozmortelinin perituvan için zerkleri 250 - 300 gram ağırlığında kobayları azamî 24 saat zarfında öldürücü tülerami intanının son safhalarında görülen tipik kirileri mucip olarak öldürüyordu.

4) Fare ve tavşan gözünde endoprotein mahlûlü iritasyonu mucip olmamıştı.

5) Tavşanlarda işbu mahlûlün fasıla ile verit içi zerkleriyle münhal proteine karşı antikorların teşekkül ettiği kalp pikürleriyle alınan tavşan seromile otoliza arasında flökülâsyon ile tesbit edildi.

6) Müzmin intanlı kobay ve hastalık geçiren insan seromlarla kuru bakiye mahlûlü arasında çok güzel titraja müsait filokülâsyon (55 derecede) presipitasyon ve vazokonstrüksiyonu tadil (ittihad müddeti 2 saat 37° tesbit edildi).

7) İşbu mahlûlün, ileri dilisyonlarıyla bile hastalık geçiren şahıslarda cilt teamülü elde edildi.

8) Aynı mahlûlü 0/00 3 - 4 formalin muvacehesinde etüvde bir ay bırakılarak yapılan tetkiklerde antijenik tesirin baki kaldığı halde toksitede bariz bir azalış tesbit edildi. Böylece formalinli endoprotein mahlûlünün fasıllı deri altı zerkleriyle tecrübe hayvanlarında antijenik tesiri tesbit ve böylece inoküle hayvanların şahidlerle intan alma kudretleri üzerinde yapılan aramalarda profilâktif bir tesiri ifade edecek müsait netayîç alınması üzerine elde ettiğimiz kuru bakiyenin endoproteinden ibaret bulunduğuna ve yukardanberi saydığımız evsafa mebnî toksik olduğuna inanıldı ve böylece işbu toksinin tüleremi bakterilerinin endotoksini olduğu kabul edildi.

Mesaim literatürde müsait serom tedavileri mevcudiyetine rağmen istandardize edilmiş tüleremi seromlarının mevcut bulunmayışına mebnî bu seromların presipitasyon, flökülâsyon suretile istandarizasyonu imkânlarını vad etmektedir. Ayrıca bu endotoksinle profilâktik aplikasyonlar imkânı da hayvan tecrübeleriyle taayyün etmiştir.

Literatüre ait araştırmalarımnda 1938 senesi bařlanđıcına kadar tülere mi endotoksinlerinin istihsâl edilmemiş olduğunu Index medicus'un tetkiklerinden Őđrendim. Eğer 1939 başından mesaimin neşrine kadar geçen zaman zarfında da benzer bir mesai ve neşriyat yapılmamışsa tülere mi endotoksininin ilk olarak istihsâl edildiğini işaret edeceğim. Bu mesai bir konferans halinde Hıfzıssıhha mektebinde verildiği gibi ayrıca tülere mi hastalığı adlı bir yazımda kısaca behsedilmiş ve bir de Amerikan mecmuasında neğredilmek üzere gönderilmiştir. Yazılarım değerli meslektaşlarıma bu sahalarda yeni araştırma volu ağdıysa ne mutlu.

**Ankara 10 XI. 1939**

**Dr. Talât Vasfi Öz**

---



## Tularaemie - Endotoxin

von

Dr. TALĀT VASFI ÖZ

Verfasser konnte aus 2 von ihm i. J. 1937 in Thrazien aus einem Bach gezüchteten Staemmen des *Bact. tularense* (vgl. diese Zeitschrift Band I, Heft 2, Seite 158, sowie Autoreferat im Centralblatt für Bakteriologie I. Abteilung, Referate, Band 129, No. 5/6) ein wirksames Endotoxin isolieren. Die Kulturen wurden auf Blut - Cystin - Agar, ausgegossen in Petri'schalen, gezüchtet, der Kulturrasen in sterilem destilliertem Wasser aufgeschwemmt und diese Emulsion 45 Tage bei 37° unter taeglich 2 maligem Schütteln autolytisiert, wonach sich saemtliche Bakterien als abgestorben erwiesen. Nach Sterilitaetsprobe wurde die Emulsion zentrifugiert und das überstehende klare Autolysat im Vakuum über konzentrierter Schwefelsaeure getrocknet. Dieses getrocknete Endotoxin wurde, im Verhaeltnis von 50 milligramm auf je 1 ccm, in sterilem destilliertem Wasser aufgelöst und diese Lösung von bouillonartiger Farbe nach nochmaligem Zentrifugieren zu folgenden Versuchen verwendet:

1) Intravenöse Injektion von 0,3 ccm dieser Lösung tötet weisse Maeuse von 20 g Gewicht augenblicklich unter schweren Kraempfen.

2) Intraperitoneale Injektion derselben Dosis dieser Lösung tötet weisse Maeuse innerhalb 24 Stunden.

3) Intraperitoneale Injektion derselben Dosis dieser Lösung tötet Meerschweine von 250-300 g Gewicht unter Schreikraempfen.

4) Intrakutane Injektion derselben Dosis ruft beim Meerschwein vorübergehende Vasokonstriktion an der Infektionsstelle hervor.

5) Durch wiederholte intravenöse Injektion beim Kaninchen erhaelt man ein Immuneserum mit spezifischer Flockungsreaktion, mit Serum von menschlichen Tularaemie - Rekonvaleszenten sowie von Meerschweinen, die eine chronische Tularaemieinfektion überstanden hatten. Dieses Immuneserum neutralisiert auch die oben unter Nr. 4) beschriebene örtliche Vasokonstriktion.

6) Das Endotoxin wirkt nicht haemolytisch.

Verfasser haelt die Verwendung seines Endotoxins zur Standardisierung von Tularaemie - Heilseren, sowie im entgifteten Zustand zur Schutzimpfung gegen Tularaemie für aussichtsreich.

**Van Gölü havzasında Tularémie**  
**Dr. Kemal Dirik**  
**Tatvan Hükümet Tabibi**

Son aylar zarfında Van Gölü'nün cenubî garbi sahilinde bulunan Reşadiye nahiyesinde tesbit ettiğim 6 tularemi vakasının hususiyetlerinden bahsedeceğim. Serolojik tahlilleri Ankara Merkez Hıfzıssıhha Lâboratuvarında yaptırılan vakalarda gösteriyor ki 936 senesinde Trakya'da, 937 senesinde Konya'da ve nihayet 938 senesinde doğu Anadolu'da da görülmesi, bu hastalığın memleketimizin her mıntakasında bulunabileceğini hatırlatır. Tatvan kazasına tâbi 125 nüfuslu küçük bir nahiyeye olan Reşadiye'de görülen bu hastalığın, bilhassa merkezde çok fazla avlanan ve yenilen tavşanlar vasıtasile intaki ihtimalı pek fazladır.

Hastalarımın hiç birinin başka bir mıntaka veya hasta ile teması olmamıştır. Tesbit ettiğim 6 vakadan birisi büyük 2 si erkek ve üçü kız olmak üzere 5 çocuktu, bunlar, 5 ile 12 yaş arasındaki çocuklar olması calibi dikkattir. İlk evvel nahiyede beş kardaşa (Necat Akman ile Necla Akman) isimindeki iki kardeş hastalığa yakalandı. Diğer üç kardeşte bu hastalığa ait bir asar görülmedi. Hastalarımın beşi de tavşan eti yemişlerdir. Fakat nahiyede tavşan eti yiyen diğer aileler de olduğu halde başka kimsede bu hastalığa tesadüf edilemedi. Bu vaziyete nzaran hastalığa karşı hassas ve gayri hassas bünyelerin mevcudiyetini kabul etmek icap ediyor. Nahiyede tavşan avlanması ve yenilmesi menedildikten sonra yeni vakalar zuhur etmemiştir. İlk iki vaka 23/8/938 tarihinde görüldü, Burhan kızı Necla Akman ve Burhan oğlu Necati Akman her ikisi de aynı günde boğaz ağrısı, kırıklık, iştihatsızlık, baş ağrısı, kusma, hafif öksürük, karın ağrıları, ve 40 derece ateş ile üç gün yarıyorlar. Üç gün hitamında ukadadı tahdelfekiye ve kurbul üzeyni ukadadı enfaviye şişmeğe başlıyor, ateş nisbeten düşüyor, Ahvali umumiye biraz düzeliyor. Ukadat tazyikile ve canak, hastalar bundan sonra ki iki aylık hastalık müddetini ayakta geçiriyorlar. Bu iki vakayı diğer vaka takip ediyor. Aşırı yukarı hepsi de aynı arazı göstermektedirler. Vakalarımın şayanı dikkatliğer bir noktası da başlangıç gününden iki ay sonuna kadar hepsinde anjini mevcudiyetidir. Şiraulhânek ve süveykat muhtakan luhat ödemasıya, ağıgdaller şiş, kırmızı ve eviyesi teressüm etmiş bir halde idi. Müşteker arzenen biri de iki ay zarfında hepsinin ukadadı tahdelfekiyeleri tecebbün ederek arice açılmalarıdır. Bir vaka kendiliğinden açıldı. Ve büyük bir nedbe bı-

rakarak şifa buldu. Diğer vakalar tarafımdan şak edilip antiseptik pansumanlara devam edildiğinden gayet küçük birer nedbe birkmak suretile iyi oldular. Hastaları tecrit etmek imkânı olmadığı için ebeveynleri ve diğer kardeşleri ile çok sık temasta oldukları, hattâ aynı kaptan yiyip bir yatakta yattıkları halde sair aile efradından hastalık zuhûr etmemiştir. Bu cihete Tularemid insandan insana sırayetin hemen mevcut olmadığını göstermektedir. Yalnız bir vaka Musa kızı Necirenin âmil imaraz olan (*Pasturella tularense* taşıyan tabenide fasilesinden ahır sineği (*Chrysops Discalis*) ve yine ahır ve gübrelerde bulunan karasineğe çok müşabih (*Stomoxis Calcitrans*) denilen haşerele vasitasile enfekte olması ihtimali çok kuvvetlidir. Çünkü hemen azmi veceniş bir santim guddam ve iki santim halfinde sineğin ısırıldığı mahalde evvelâ küçük bir papul zuhûr etti. Bir müddet sonra fürokül manzarasını aldı ve bir buçuk ay sonra tamamen takayyüh ettiğinden şak ederek dahilinde bulunarak kihi harice çıkardım. Kısa zamanda iyi oldu. Yerinde gayet ehemmiyetsiz bir nedbe bıraktı.

Bu küçük epidemi esnasında tulareminin yalnız gangilyoner şekline tesadüf edilmiş başka şekiller görülmemiştir. Hastalarımın hepsi de hiç bir arıza bırakmadan ihtilâtsiz olarak şifa bulmuşlardır. Tatvan kazası mıntakasında üç aylık araştırmalarımaya rağmen mücavir hiç bir köy veya nahiyede bu hastalığa müşbih diğer bir vakaya tesadüf edemedim. Hastalık nahiyeye merkezinde zuhur etmiş ve başka hiç bir yere sırayet etmemiştir.

Araştırmalarımın neticesinde Van Vilâyeti, Gevaş kazası, ve Müküs nahiyesinde üç sene evvel buna müşabih bir hastalığın zuhuru görülmüş ise de kabakulak teşhisi konulmuş olduğundan bu hususta kat'î bir netice elde etmek imkânı hasıl olmadı. Maâmafih bu hususta araştırmalara devam edilmektedir.

Şarkın küçük bir kazasında tularemi teşhisini koymağa uğraşırken, büyük yardımlarını gördüğüm Mühterem hocam Akıl Muhtar Özden'e ve profesör Götsehlich'e aleni teşekkürü bir borç bilirim.

## **Tularaemie am Van - See (Ost Anatolien)**

von

**Dr. KEMAL DIREK**

**Bezirksarzt von Tatvan**

Verfasser beschreibt eine Gruppe von 6 Erkrankungen an Tularaemie in einem kleinen Dorfe von 125 Einwohnern, in der Naehة des Van - Sees, im Spaetsommer 1938, darunter 5 Kinder von 5-12 Jahren, davon 2 in derselben Familie, deren andere 3 Kinder gesund geblieben sind, und ein Erwachsener. 5 von diesen Erkrankten gaben zu, von einem Hasen gegessen zu haben. Es handelte sich durchweg um die ganglionaere Form mit Affektion offenbar von einer Papel im Gesicht aus, die sich in einen Furunkel umwandelte. Die Diagnose wurde durch Anstellung der Widal'schen Reaktion mit dem Blute der Kranken im Zentral - Hygiene - Institut in Ankara gestellt. Verfasser betrachtet seine Beobachtung als Hinweis dafur in Verbindung mit den anderen aus der Tuerkei vorliegenden epidemiologischen Berichten ueber Tularaemie, dass diese Krankheit viel weiter in Lande verbreitet ist, als es zuerachst den Anschein hatte.

---



