

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

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

Cilt : XII — Sayı : 2
(1952)

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

•

REVUE TURQUE D'HYGIENE ET DE BIOLOGIE EXPERIMENTALE

•

TÜRKISCHE ZEITSCHRIFT FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE BIOLOGIE

Vol. : XII — No : 2

Ankara, 1952

Published by
Publié par
Herausgegeben von

REFİK SAYDAM MERKEZ HIFZISSİHHA ENSTİTÜSÜ (Ankara)

tarafından neşredilir.

I Ç İ N D E K İ L E R

1. **Dr. Ragıp ÜNER :**
Askaridozda küti-reaksiyondan alınan neticeler 115
2. **Prof. Pual PULEWKA ve Dr. Dünder BERKAN :**
Değişik muhit suhnetlerinde Novokainin deri altı ve deri içi zerki müteakip
farelerde gösterdiği rezorptif tesirlerin mukayeseli muayenesi 125
3. **Sadık GÖREN :**
Clos. Perfringens a toksini istihsalı üzerinde 130
Sur la préparation de la toxine a du Bac. Perfringens 136
4. **Dr. Niyazi ERZİN :**
Türkiye'de çiçek 138
Smallpox nad smallpox control in Turkey 143
5. **Dr. Nail PAYZA :**
Entravenöz alimantasyon ve kan kaybında kullanılabilir protein
hidrolizatları 147
6. **Dr. Ragıp ÜNER :**
Duedonmda röntgenolojik olarak tesbit edilen bir askarid vakası 152
7. **Dr. Şükrü KAYMAKÇALAN :**
Tüberkülozun yeni kemoterapötik ilacı : Isonicotinyl hydrazine 155
8. **Sadık GÖREN :**
Mikrop harbi 166
9. **Dr. Aral GÜRSEL :**
Bağırsak bakterilerinin çabuk teşhisi için kullanılan kompleks yeni üretim
yerleri 171
10. **Vet. Hayri SELÇUK :**
Cinsiyet hormonu ve cinsiyet tesbitinde kıymeti 178
Sex detrrmination through the urine examination in pregnant women 181

ASKARİDOZDA KÜTİ REAKSIYONUNDAN ALINAN NETİCELER

Dr. Ragıp ÜNER

Bir çok mikro-organizmlerin ve Helmint parazitlerin vücutlarından muhtelif usullerle çıkarılan allerjizan ve anafiktizan maddeleri, onu taşıyan canlının cildine tatbik etmek sureti ile mezkûr parazit veya mikrobun organizmada mevcut olup olmadığını teşhis etmek, insan tıbbını ve veteriner hekimliği uzun seneler meşgul etmiştir.

Bu uğurdaki çalışmalar neticesinde Tb. de kullandığımız ve klinikte teşhis için adeta spesifik bir teamül olarak tatbik ettiğimiz deri testleri elde edilmiştir.

Bugün klinikte kullandığımız Cazoni teamülünün bir şahısta müsbet olması o insanda büyük bir ihtinalle list hidatik mevcudiyetini göstermektedir.

Askarid, memleketimizde bugün için üzerinde ehemmiyetle durulacak bir mevzu-
dur. Bir çok memleketlerde yapılan parazit muayenesinde çocukların % 50-60 ında, kâhillerin % 30-40 ında parazit bulunmuştur. Otopsilerin % 20 -40 ında askarid bulunduğunu gösteren neticeleri de bu rakamları teyid etmektedir. Memleketimiz için bu rakamların daha çok yüksek olması icap eder. Medenî bir memleket olan ve bütün hıfzıssıhha şartlarını haiz bulunan Almanyada dahi % 80 insanın askarid enfeksiyonu geçirdiği kabul edilmektedir(1).

Hıfzıssıhha şartları bakımından daha geri olan ve insan-hayvan dışkısını gübre olarak kullanan memleketimizde ise askarid enfestasyonunun % 80 den daha yukarı olduğunu kabul etmek icap eder. Türkiyenin muhtelif yerlerinde askaridin yayılışı değişiklik gösterir. Prof. Ziya Ökem Rize vilâyetinde Necator savaşını idare ederken dışkılarını muayene ettiği insanların % 55 inde askarid yumurtaları bulmuştur.

Dr. E. Kadri Onat İstanbul Düşkünler Evindeki insanların % 38 inde bu parazitin yaşadığını görmüştür (2).

1948 senesi Eylül ayı içinde Niğde vilâyetinin bir kazası olan Nevşehirde bir ilk okula kaydolmak için müracaat eden 50 çocuk arasında yapılan bir araştırmada çocukların hepsinin askarid enfestasyonuna maruz bulunduğu görülmüştür (3).

Bütün bu müşahedelerden anlaşılmaktadır ki, memleketimizde askarid yaygın bir âfet halindedir. Bu mevzu üzerinde ehemmiyetle durmak yerinde olacaktır.

Klinikte askarid teşhisi ya şahsın düşürdüğü askaridler yahut da dışkı muayenesi yapılarak parazitin yumurtaları görülmek suretiyle yapılır. Hakikatte klinik olarak as-

karid enfestasyonun gösterdiği tablo çok komplikedir ve umumi olarak bir dispepsi şikâyeti içinde kaybolur. İştihâ bozuklukları geçirme, mide bölgesinde ağrı, bulantı, kusma, karın ağrıları, ishal, sürekli ateş hatta tifoyu andıran tezahürler gösterir.

Almanya'da askaridler üzerinde çalışan bir doktor ilk astım nöbetini hissetmiş ve bu işleri bir asistanına bırakarak istirahat etmeye evine gitmiştir. Asistan enstitüden uzakta bulunmuş şefinin evine gittiği zaman gece tekrar zühür etmiştir. Asistan elbiselerini değiştirip preparatlarla uğraşmadan gittiği gün ise nöbet gelmemiştir.

Fellenberg daha garip bir hadise anlatmaktadır. Askaridli bir çocuğu annesinde kronik bir ürtiker vardır. Çocuğu askaridleri düşürüldükten sonra annesinin ürtikeri kaybolmuştur. Günün birinde çocuk tekrar askarid almış annede de tekrar ürtiker başlamıştır (1).

Askaridler burun kaşınması, salyanın akması ve boğmacayı andıran öksürüğe sebep olabilirler. Çocuklarda tam bir menenjit tablosu husule getiren askarid enfestasyonu müşahade edilmiştir. Askaridler barsakta, midede çekumda delikler açıp peritonitlere sebep olabilirler. Apandisit mükemmelen taklid ederler; Askariyazisin seyriinde karaciğer ve safra yolları bozuklukları da görülür. Askarid safra yollarını tıka-yabilir. Wirsung kanalına girip pankreasın nekroza uğramasına sebep olabilir.

Askaridler buldukları organizmaya bir çok ehitetten zarar verirler. Barsaktaki gıdaları kısmen parçalayarak vücudun enerji menbalarını sarfederler. Esas itibarıyla askarid hücreleri ile vücuttaki kanser hücreleri arasında bir benzerlik vardır. Bunların her ikisi de organizmada ayın hırpalanma ve yıpranmaya sebep olurlar. Askaridlerde tıpkı kanser hücreleri gibi glikozu süt asidi üzerinden parçalarlar ve uzviyette enerji kaybına sebep olurlar (4).

Askaridlerin Kstantokromi üzerine de tesiri vardır. Bu parazitler lipokromu barsak endotelinden geçirmek için bir istidat verirler (2). Askarid insan vücuduna yumurta halinde dahil olur. Vücuda giren yumurtaların içinde kapalı bulunan sürfeler barsakta açılırlar lakat daimi olarak orada kalmayıp uzun bir muhaceret yaparlar. Bu esnada bil-hassa akciğerlere gidiş muhaceretin esasını teşkil eder. Barsakta serbest hale geçen askarid sürfeleri barsak duvarından girip barsak venası yolu ile vena portaya oradan karaciğere, karaciğerden kalbe ve kalpten akciğere giderler. Akciğer kapillerlerinden alveollara geçerler. Hava yollarından yukarı çıkıp boğaza kadar ilerlerler sonra tekrar yutularak barsağa giderler. İşte bu akciğer muhaceretinden sonra barsakta kalıp neş-vünema bulmağa ve cüsiyet bakımından kemale gelmiş şekil almağa başlarlar. Bu şayanı hayret muhaceret hayvan tecrübeleriyle isbat edilmiştir. Yoshida isimli Japon müellifi embriyon yumurtaları ihtiva eden ve akciğerinde henüz yavru şekiller bulunan bir kobayın akciğer parçasını yutmuştur. 75 gün sonra askarid yumurtalarını kendi gaitasında bulmuştur. Şurasını da ehemmiyetle nazara almak lâzımdır ki, askarid sür-felerinin akciğerlerden geçmesi bu uzvu oldukça zedeler. Evvelâ küçük kanamalar hu-sule gelir. Bu kanamalar enfestasyonun şiddetine göre fazlalaşır ve bir infiltrasyon hu-sule gelir. Bu iltihaptan dolayı bir çok tecrübe hayvanları beşinci gün etrafında ölürlər.

Koimo. embryonlu askarid yumurtalarından 2000 kadar yutmuş krasasında 9-16 inci günlerde askarid sürfeleri "bir defasında 178 tane" bulmuştur. Enfeksiyondan 50 gün sonra 3-8 santim uzunluğunda ve hepî kemale gelmemiş 667 askarid düşürmüştür. Akciğer kapillerlerinden sol kalbe gelen sürfeler ise umuraf deverana karışır. Bu sürfeleri beyinde ve lenf ükdelelerinde bulmak kabilir. Bunlardan böbrek kanallarına kadar gelenleri de vardır (6).

Larvların akciğerlerden geçişi sırasında şahıs bazan hiç bir şey hissetmez. Bazan hafif bir soğuk algınlığı halinde geçirir. Ates larvların sayısına ve organizmanın reaksiyon kudretine bağı bir hadisedir. Bazan üç gün kadar ateşin 39.5 kadar yükseldiği görülür. Akciğerlerin klinik muayenesinde ekseriya hiç bir şey bulunmaz. Bazan bir kaç ral ve frotran alınır. Bazan prömoni teşhisi konur. Akciğerlerin röntgen muayenesinde enfiltrasyon gölgeleri çok değışen şekiller gösterirler. Umumiyetle bu gölgeler 8 gün içinde kaybolup giderler, hatta daha kısa zamanda kaybolanları da vardır. Bir yerde gölge kaybolurken akciğerin diğer bir sahasında yeniden gölgeler husule gelebilir. Sayıları bir veya daha fazladır. Tek taraflı veya iki taraflı olabilir. Şekilleri pek süratle değışir. Bu röntgen filmleri ekseriya tüberküloz enfiltrasyonlarını andırır. Bu bakımdan çocuklarda görülen akciğer enfiltrasyonlarında askarid bakımından bir araştırma yapmak pek lüzumlu bir klinik hadisedir (7).

Akciğerlerdeki enfiltrasyon kurtenklarını bu organda bulunduğu müddetçe devam eder. Aynı zamanda dokularda ve kanda eozinofili vardır. Eozinofili esas itibariyle allerjik bir hadisenin ifadesidir. Eozinofili mutlak olarak kanda görülmez. Dokularda, doku sekresyon ve ekskresyonlarında da bulunur. Hayvanlarda tecrübi olarak meydana getirilmesi mümkündür. Tifo aşısının dahi bir eozinofiliye sebep olduğu gösterilmiştir. Askarid enfestasyonunda kan eozinofil hücrelerinin çoğalması % 6-66 arasında değışmektedir. Bir çok vak'alarda ise bu eozinofil % 70-90 nisbetindedir (8).

Löffler 1943 de bir monografisinde tetkik etmiş olduğu 100 akciğer enfiltrasyonu vak'asının 23 ünde askarid mevevi olduğunu tesbit etmiştir. Askarid enfiltrasyonundan ancak 5-6 hafta sonra barsaklarda rastlanır. Maddeî gaitada yumurta görülmesi ise 8-11 inci hafta sonundadır (9).

Akciğer enfiltrasyonlarına daha çok Temmuz ve Ağustos aylarında rastlanır. Vak'alara 2/3 si erkektir. Çok defa aynı aile fertlerinden ve bilhassa allergenlere karşı fazla duyarlık kazanmış kimselerde rastlandığı anlaşılmıştır (10).

Bize göre askaris enfestasyonu esnasında kanda görülen eozinofili işi mübalâğa edilmiştir. Kan tetkiki yaptığımız vak'aların ancak % 10 unda hafif bir eozinofili tesbit etik. Bu vak'aların da yansı diğer parazitlerle müsterek idi.

Materiyel ve Metod :

Kliniğimizde askarid ekstremini doğrudan doğruya insanlardan düşürülen askaridlerden elde ettik. (*) Askaridler şiddetli bir su cereyanına maruz bırakılarak gayet temiz

(*) Askarid ekstreminin hasırlanmasında yardımlarını kördüğümüz Vet. Dr. Said BİLAL Goleme teşekkülüne borç bilirim.

olarak yıkandı. Bunların iki ucu keskin bir bıçakla kesildi. İnce olarak kıyıldı. Bu kıyılan askarid parçaları steril kumlarla temiz bir havanda serum fizyolojik muvacehesinde iyice ezilerek bundan bir mayi elde edildi. Bu mayi formalin ile steril hale kondu. Sterilite kontrolü yapıldıktan sonra süzgeçten geçirilerek steril halde ampullere kondu. Bu suretle yapılan çalışmalarda 80 kadar askaritten 20-30 cc. lük bir mayi elde edilebiliyordu. Bu mayi serum fizyolojik ile incelendirilerek muhtelif dilüsyonlarda mahlüller elde edildi. Tecrübelerimizin ikinci kısmında erkek, dişi askaridlerden ve dişi askaridin yumurtalarından ayrı ayrı ekstraksiyon yapıldı. Testin değeri bakımından bu üç mahlül arasında bir fark bulamadık. İlk olarak elde ettiğimiz askarid ekstraktının tatbinde şahısta adeta histamin şokuna benzer bir tesir husule geldi. Bu benzerlik verminöz toksik maddelerin histamin ihtiva ettiklerini şüphelendirmektedir. Mahlülün kesafetini azaltırken bu gibi hadiseler vukuğunda cild altına yapılan teamül diğer kola yapılan serum fizyolojik ile kontrol edilmekte idi. Mahal kullanılmakta olduğumuz mahlül 8000:1 lik solüsyon olup heron bir diriyemsel bir ünite olarak kabul ettik. bir ünitelik mahlül elde tatbikten 20 dakika sonra başlayan 10 mm. çapında eritem ve ortasında bir ödem husule getiriyor. bu eritem 48 saat kadar devam ediyor.

Dış memleketlerde yapılan askarid ekstraktları 0.3 lık asit triklor asetik ile askarid vücudunu tamamen ederek elde edilmektedir (11). Mahlül ünlere konduktan sonra buzdolabında saklanır.

Eldedilen neticeler :

Kendilerine küti reaksiyonu tatbik ettiğimiz insan sayısı 941 dir. Bunlar içerisinde askarid düşüren veya gaitasında askarid yumurtaları görülenlerden % 75.7 inde askarid testi müsbet bulunmuştur.

Askarid düşürmeyen ve gaitasında askarid yumurtaları bulunmayanlar arasında % 18 nisbetinde test müsbet bulunmuştur. Diğer parazitlerle müsterek olarak askarid taşıyanlarda test % yüz müsbet bulunmuştur.

Klinikte sağlam şahıslarla hastalar üzerinde yapılan askarid testi neticesi hastalıkları ve yaşları ile liste halinde sunulmuştur. Tüberkülozlu hastalarda test % 89, üslerlerde % 70 nisbetinde müsbet bulunmuştur. Leifogonadilomatöz aıtım ve siroz-lularda yapılan test neticeleri yüzdesi alınacak miktarda değildir. Aıdır.

Genel olarak 5 yaşına kadar olan çocuklarda % 69, 5 yaşından sonra 20 yaşına kadar olanlarda % 60 nisbetinde, 20-30 yaşındakilerde % 65 nisbetinde test pozitif bulunmuştur.

Almanya'da K. Hansen W. Berger tarafından yapılan bir deri testi sonucuna göre bir yaşından aşağı çocuklarda askaride karşı negatif reaksiyon vardır. 3 yaşına kadar deri testi % 43 ve 5 yaşına kadar % 68, bundan sonra ise % 80 dir.

"Cild testleri askaride karşı olan hassasiyet için spesifik bir endeks olabilir. Pozitif bir reaksiyon ise her zaman bir enfeksiyonu delâlet etmez" (12).

Yaş	Askarid dü- şüren veya yumurta gö- rülerinde		Askarid dü- şürmeyen veya yu- mu-ta güb- temeyenler.		Diğer para- zitlerle müşterek olanlarda		Tb.lılarda		Astımli- larda		Sirozlu- larda		Lösemide		Lenfogra- nülomatöz- da		Mide Ul- serinde	
	Test, Men.	Test, Müs.	Test, Men.	Test, Müs.	Test, Men	Test, M s.	Test, Men.	Test, Müs.	Test, Men.	Test, Müs.	Test, Men.	Test, Müs.	Test, Men.	Test, Müs.	Test, Men.	Test, Müs.	Test, Men.	Test, Müs.
0-5	5	20	5	1	0	3	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5-10	9	40	21	4	0	3	0	4	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
10-20	2	47	34	3	0	6	0	7	0	0	0	2	0	0	1	1	2	1
20-30	26	130	52	11	0	4	0	6	0	2	1	0	0	0	0	0	5	3
30-40	17	100	40	9	0	3	0	4	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0
40-50	20	73	41	8	0	2	1	4	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0
50	37	40	20	5	0	2	3	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Toplam	146	452	213	46	0	23	4	33	0	5	1	3	2	0	1	1	8	4

"Diyagnostik test olarak kabul edilen cild reaksiyonu bir spesifite arzetmez. Meselâ askarid ekstresini diğer yuvarlak kurtları havi olan şahısların büyük bir yüzdesinde reaksiyon gösterebilir" (13).

Askarid ekstresinden elde edilen ekstre askarid teşhisi için spesifik değildir. Allerjik hastalıklarda hemen daima bu testi pozitif görmek mümkündür.

Hülâsa :

Şahsî mütalâmamıza göre elde ettiğimiz askarid ekstresi ile küti reaksiyon şeklinde yaptığımız askarid testi:

a) Askarid vakaları % 75.7 inde müsbet netice vermektedir eKndisinde askarid olduğu halde menfi reaksiyon verenlerde şu mülâhazalar hatıra gelebilir.

1 — Enfeksiyon az adette askaridle husule gelmiştir.

2 — Muhtelif askaridlerin uzviyette allerjik hassasiyeti uyandırmak hususundaki tesirlerinde fark vardır.

3 — Askarid enfestasyonu karşısında organizmanın reaksiyonları değişiktir. Başka parazitler uzviyette askarid ekstresine karşı hassasiyet uyandırmaktadır.

b) Barsaklarda askarid mevcut olmadığı halde küti reaksiyonları müsbet olanlarda şu mülâhazalar hatıra gelebilir.

1 — Askarid henüz barsak paraziti halinde inkişaf etmemiştir.

2 — Adette az veya erçek askaridlerin tesbiti müşkül olmuştur.

3 — Araya giren hastalıkları tüberkülin reaksiyonuna karşı olduğu gibi askarid toksinine karşı hassasiyeti de körletmeleri mümkündür. Müteakip araştırmalarımıza bu suallerin cevaplarını hazırlamak üzere devam edeceğiz.

R E F E R A N S

- (1) Allergie W. Beevor Ende K. Hanson 1919, 139, 581
- (2) Helmintholoji E. K. Oms 1941.
- (3) Negrediflora mısırda (Dr. Raşit Ener)
- (4) Harazi Kimya, Sınc İhtisap Akademik.
- (5) Akafikadri Latif, Toklatı Serriyani, CDB 4, No. 13, 1934.
- (6) Mck Braun — Otto Siefert, 1941
- (7) Précis de Phytisiatogie, 1942, A. Giroud.
- (8) Dr. Med. Wech, No. 43, W. Löffler.
- (9) Anadolü kızı, No. 4, 1948, Prof. Art. İsmet Çetmiş.
- (10) Akafiklerin Th. des enfeksiyon hastalıkları.
- (11) Annales de L'Institut Pasteur R. Dechloe 379 No. 3, 1948.
- (12) Clinical Parasitology Crude and Faust 1941, s. 293.
- (13) Allergie in Practice Samuel M. Fromberg 1946.

Ord. Prof. Dr. Abdülkadir Noyan'a
ithaf edilmiştir

DEĞİŞİK MUHİT SÜHNETLERİNDE NOVOKAININ DERİ ALTI VE DERİ İÇİ ZERKİ MÜTEAKİP FARELERDE GÖSTERDİĞİ REZORPTİF TESİRLERİN MUKAYESELİ MUAYENESİ

**Lokal anesteziğin rezorptif tesirleri üzerindeki sühnetin rolü
hakkında II. ci tebliğ**

Paul Pulewka ve Dündar BERKAN

Refik Saydam

Merkez Hıfızatıhâ Müessesesi Farmakoloji
Şubesi ve Ankara Üniversitesi
Farmakoloji Enstitüsü Cebemalürüdan
Direktör : Ord. Prof. Dr. Paul Pulewka

Çeviren : Dr. A. Haydar SAATÇI

Evvelce SIEVERS ve McIntyre (1) tarafından beyaz farelerde artan muhit sühneti ile novokainin ölüm dozunun azaldığı bulunduğundan sonra, biz geçen tebliğimizde (2), öldürücü olmayan novokain dozlarının kullanılması halinde dahi toksik dozun yani zehirlenme arazlarının zühuru için gereken miktarın, muhitin yükselen sühneti ile azaldığını göstermiştik. Novokain toksisitesinin sıcaklıkla arttığı esnada, muayyen dozların derialtına zerkini müteakip husule getirdiği rezorptif midriatik tesirin maximum'unun 14-30°C arasındaki tecrübe yeri sühnetinde müteessir olmadığını bulmuştuk. Tutokainin rezorptif tesiri üzerindeki muhit sühnetinin rolü hakkında prensip bakımından novokain ile yapılan tecrübelerle uygun olduğunu görmüştük (2). Her iki lokal anesteziğin subkutan zerkini müteakip husule gelen rezorptif midriatik tesirin hata sınırları içinde sabit kalmasından şuna karar vermiştik ki : Artan muhit sühneti ile müşahede edilen toksisite çoğalmasa, her halde derialtı dokusundaki sıcaklık hyperaemi'si sonucu zehirin artan rezorpsiyonuna istinad etmemektedir. Sistematik tecrübelerimiz çerçevesinde temperatürün, lokal anesteziğin toksisitesine tesirinin hangi mekanizma ile husule geldiğinin izahı bakımından, novokaini önceki tecrübelerimize nazaran vücut üst sathına daha yakın olarak yani deri için zerk ettiğimiz takdirde yükselen muhit sühneti ile midriatik tesirin artıp artmayacağını bu çalışmamız ile tecrübe ettik. Çünkü sıcaklık hyperaemi'si her şeyden evvel deriye isabet eder ve intrakutan zerke-dilen maddenin rezorpsiyonu, subkutan zerkteğine nazaran sıcaklık vasıtasıyla daha fazla hızlandırılabilir.

Muayyen Novokain dozlarının 14-24°C sühnetler arasında rezorptif toksik tesirlerinin sabit kaldığı ve bunun üstündeki sıcaklıklarda arttığı evvelki tecrübelerde tespit edilmiş bulunduğundan şimdi söylenilecek olan tecrübeler, biri diğerinden 16° farklı muhit sühnetinde yani 21° ve 37°C da hazırlanmıştır. 37°C daki tecrübelerimiz,

elektrikle ısıtılmış ve sabit temperatüre ayarlanmış bir etüv hücrede yapılmıştır. Bu yer, tecrübe kafeslerini, aletleri ve muayeneyi yapan şahsa çalışmak için gereken yeri temin edecek derecede büyüktür. İkinci bir müşahidin hazır bulunması, çok azalan hareket serbestiyeti yüzünden bazen kısa bir zaman için mümkün oluyordu. Yaz zamanı haricinde, yüksek bir sühnet temin eden ve bunu sabit tutan etüve hücrenin kullanılması, zorlukları ortadan kaldırdı. Fakat mutad oda sühnetindeki mukayeseli tecrübelerin sıcak yaz aylarında yapılması için sabit bir temperatüre ayarlanabilen serin bir yere ihtiyaç vardır.

Hayvanlar, lokal anestezinin zerkinden 10 dakika önce 37°'ye ayarlanmış etüv odaya getirilerek zerkten iki saat sonraya kadar bırakıldı. Bunu müteakip 2-3 saat süre içinde muhit tedricen 22°C a kadar soğutuldu.

Tecrübeler, teker teker aşağıdaki plâna göre yapıldı. 40 fare 10 ar farelik dört gruba ayrıldı ve her grup iki temperature göre araştırıldı.

1. Grup : 3 mg 20 g. Novokain subkutan
 - a) 21°C'da
 - b) 37°'de
2. Grup : 4 mg 20 g. Novokain subkutan
 - a) 21°C'da
 - b) 37°'de
3. Grup : 3 mg 20 g. Novokain intrakutan
 - a) 21°C'da
 - b) 37°'de
4. Grup : 4 mg 20 G. Novokain intrakutan
 - a) 21°C'da
 - b) 37°'de

Nisbi hava rutubeti, 21°'deki tecrübe sühnetinde % 58-60, 37°'de ise % 38-40 idi.

Ayrıca Novokain zerk edilmemiş 10 kontrol faresi, iki saat müddetle 37°'lik etüv odada tutulmuştu. Bunlar ileri bir hareket isteksizliğinden başka hiç bir semptom göstermediler ve sonradan da sağlam kaldılar.

Yukarıda söylenen 10 ar farelik 4 grup üzerindeki Novokain tecrübelerinin neticesi Resim : 1 de grafik olarak gösterilmiştir. Resmin ilk sırasındaki sütunların yüksekliği, 10 hayvandan kramp ve felçle reaksiyon veren hayvan sayısına tevafuk etmektedir. İkinci sıradakiler ise zerkten 2 ilâ 24 saat sonra ölen hayvan sayısıdır. 3 cü sıra ise aynı tecrübeler esnasında ölçülen vasatî miyotik tesiri göstermekte olup bu, zerkten sonraki en büyük pupil çapının normal pupil çapına taksiminden çıkan neticedir. Noktalar vasatî dağılmayı gösteriyor. Kramp-reaksiyon veren hayvanlardaki pupil genişliği, kramp-ler esnasındaki entervallerde ölçülmüştür. Burada Novokain dozları, maksimumu biraz altında miyozis tevlit edecek derecede de seçilmiştir.

40 Fare

1% Novokain

Subcutan

Intracutan

Dozlar	3 mg		4 mg		3 mg		4 mg	
Oda sühneti	21°	37°	21°	37°	21°	37°	21°	37°
Felç ve Kramp	1	4	4	10	2	5	7	8
Ölüm	0	3	0	5	0	1	0	3
Yüksek ses	2,5	2,5	2,5	2,5	2,7	2,5	2,5	2,75

Resmin gösterdiği gibi bu tecrübelerde de merkezi felç ve kramp ile reaksiyon veren hayvanların sayısı, gerek subcutan ve gerekse intra cutan zerkten sonra yüksek muhit sühnetinde 37°de 21°dekinden daha fazladır. Fakat intrakutan tatbikte temperatur tesiri, subkutandakine nazaran biraz daha azdır. Bundan başka resimde şu da görülmektedirki 21°de hiç bir hayvan ölmediği halde 37°de farelerden bir kısmı tecrübe esnasında veya az bir zaman sonra ölmektedir.

Evvelki tebliğimizde 20 g. lık fare için 3 ve 4 mg. lık aynı Novokain dozları, 30°ye kadar bir sühnetinde subcutan olarak henüz öldürmeyen bir tesir yapıyordu.

Yine resimden görüldüğü gibi, subcutan zerke nazaran intrakutan zerki müteakip aynı Novokain dozları biraz daha az midriatik tesir ve 37°de aynı zamanda küçük bir mortalite de meydana çıkarmaktadır. Rezorptif Novokain midriasisi, oda sühnetinin 21°den 37°ye yükseltilmesiyle ne deri altı ve ne de deri içi zerkten sonra değişmektedir.

Müzakere :

Yazılan tecrübeler, muhit sühuneti; değişmesinin subkutan zerkten sonra olduğu gibi Intrakutan tatbikten sonra da Novokainin rezorptif zehir tesiri üzerinde preusip bakımından aynı rolü oynadığı neticesini verdi. Bu zehirlenme arazları ile reaksiyon veren hayvanların temparatürle yalnız adedinin arttığını değil, bilâkis aynı zamanda her iki yoldan tatbik tarzında 30° ye kadar öldürücü olmayan küçük novokain dozlarının 37° de tecrübe hayvanlarının mühim bir kısmını öldürecek şekilde zehirlediğini gösterdi. Buna mukabil Novokainin midriatik tesiri, gerek subkutan ve gerekse Intrakutan zerkten sonra 37° ye kadar muhit sühunetinin değişmesi halinde, hata anırları haricinde bir artma tevhit etmektedir.

Novokainin deriçi zerkinden sonra, sıcaklığın toksisite artıran tesirinin derialtı zerkteki ne nazaran artmayarak bilâkis azalmasından ve midriatik tesirin ise, intrakutan tatbikten sonra da artmamasından artık şu tespit edilirdi rezorptif zehir tesirinin sıcakta artması, deride sıcaklıkla hyperaemie olması sonucu rezorpsiyonun çoğalmasıyla meydana çıkmamaktadır. (Başlangıçta söylenenlerle mukayese ediniz).

Bu netice, sıcakta rezorpsiyon hızlanması olma; denek değildir. Rezorpsiyonun sıcakta hızlanması daha tam olması mümkündür, ancak vücuttaki müessir toksin miktarının çoğalmasına aynı zamanda artan itrah sebebiyle mani olunur.

Bunun hakikaten böyle olup olmadığı hususi tecrübelerle kontrol edilmelidir. Bundan sonra lokal anestetiklerin toksitesinin sıcakta artmasının mekanizması takip olunmalıdır.

Hülâsa :

İlk travayda, 14-30° ve 32° lik oda sühunetinin, Novokain ve Tutokain gibi lokal anestetiklerin farelerde subkutan verilen küçük dozlarının husule getirdiği rezorptif tesirler üzerindeki rolü muayene edildikten sonra şimdi de novokainin subkutan ve intrakutan zerki müteakip husule getirdiği tesir, 37° ye yükseltilen bir sühunette mukayeseli olarak araştırılmıştır.

Bulunanlar şunlardır :

1) Deri içine zerkten sonra total olarak Novokainin rezorptif tesiri, deri altına zerke nazaran daha zayıftır, fakat farklar cüz'dür.

2) Küçük Novokain dozlarının toksik tesirleri, yükselen sühunetle aynı şekilde artmaktadır. Fakat sühunetin bu tesiri intrakutan zerke edildiği takdirde, subkutan tatbik nazaran kuvvetli olmayıp bilâkis daha zayıftır.

3) Novokainin midriatik tesirinin maximum'u her iki tatbik tarzında büyük temparatür farklarından müteessir olmamaktadır.

4) Tecrübeler nazaran, yükselen muhit sühunetinde toksisitenin artması, derinin sıcaklık hiperemisi sonucu çoğalan rezorpsiyona bağlı değildir.

L İ T E R A T Ü R

- 1- R. F. Sieves and A. K. Rehtyre, Journ. of Pharmacology and exp. Ther. 59, 90 (1927)
- 2- U. Palewka ve D. Gerkan, Türk İliyen ve Tecrübi Biolojî Dergisi XI. 2. 202 (1951).

ZUSAMMENFASSUNG

1) Nach intrakutaner Injektion wurden die resorptiven Wirkungen des Novokains etwas schwächer gefunden als nach subkutaner Injektions; doch warder Unterschied gering.

2) Kleine Novokaindosen wirkten sowohl nach subkutaner als auch nach intrakutaner Injektion bei erhöhter Raumtemperatur stärker toxisch; doch war der Temperatureinfluss nach intrakutaner Injektion nicht stärker sondern eher schwächer als nach subkutaner Injektion.

3) Selbst grosse Unterschiede den Umgebungstemperatur hatten einen Einfluss auf das Maximum der mydrjatischen Wirkung bestimmter Novokaindosen, weder nach subkutaner noch nach intrakutaner Injektion.

4) Nach diesen Versuchen ist es nunmehr sicher ausgeschlossen, dass die stärkere Giftigkeit des Novokains bei erhöhter Umgebungstemperatur duch eine infolge der Wärmehyperämie der Haut vermehrte Resorption zustandekommt.

CLOS. PERFRINGENS a TOKSİNİ İSTİHSALI ÜZERİNDE

Sadık GÖREN

İmmunoloji Şubesi Mütchasesi

Yüksek kudrette *Clos. Perfringens a* toksini istihsalı, bu klostridyüme karşı anti-toksin veya toksoid hazırlamada büyük bir öneme maliktir. Hakikaten düşük MLD li toksinlerin antijen kudretleri de az olduğundan, böyle toksinlerle immünizasyondan iyi sonuçlar alınmamaktadır.

1891 de Achaalm tarafından keşif ve daha sonra Welch'in semereli bir etüdüne mazhar olan bu klostriyasenin hakiki bir ekzotoksin husule getirdiğini 1917 de Bull ve Prichett göstermiştiler. O tarihten bu yana yapılmış yayınlarda toksin istihsaline matuf bir çok usuller bildirilmiştir. Ancak, tarif edilen şekilde tekrarlanan bu metodların, yazarlarının elinde verdiği gibi sonuçlarla nihayetlenmemesi bu konu üzerinde çalışanların alışık oldukları bir olaydır.

Ekzotoksin istihsalinde kullanılmış vasatların terkininde, genel olarak, dana eti suyu bazan pepton, adale ekstraktı ve karbonhidrat menbaı olarak glikoz bulunmaktadır. Bazı mücerripler dana eti ve karaciğerinin pepsik dijesiyonu ile çalışarak muvaffak olmuşlardır. Bazıları ise demirden temizlenmiş siğir kalbi pankreatik dijesiyonuna muayyen miktarda fersüfat ve glikoz yerine dekstrin, bir takım tuzlar ve vitaminler katmak suretiyle çalışmışlardır. Bu arada vasata güvercin yahut tavşan taze steril adale parçalarının katılmasını tavsiye edenleri de işaret etmek isteriz. Daha sonra, güvercinlerden pasaj yapılmak suretiyle *Clos. perfringens* suşlarının toksik kudretlerinin artırıldığı da kaydedilmiştir.

Bull ve Prichett glikozlu, güvercin veya tavşan steril adalesi katılmış et suyu ile çalışmışlardır. Caulfeild de bu vasatı kullanmış ve klostridinin güvercinlerden sık pacajı ile daha kuvvetli toksin alındığını kaydetmiştir.

Walburn ve Reymann; dana etinden yapılmış peptonlu buyyon kullanmışlar, vasata % 2.25 nisbetinde glikoz katmışlar ve PH yı 6 üzerinde ayarlamakla çok sabit bir perferenjens a toksini elde etmişlerdir. PH yı sabit tuturabilmek için vasata $CaCO_3$ katılmasını ve 37 derecedeki kültürde toksin konsantrasyonunun 10-11 saat sonlarında en yüksek seviyeye eriştiğini kaydetmişlerdir. Bu büyük bir ilerleme olarak kabul edilmiştir.

Penfold ve Talhurst; içine sıcak Na OH solüsyonunda ekstre edilmiş dana kıyması katılmış ve triptik hazım ile hazırlanmış dana buyyonu kullanmışlardır.

De Kruiff, taze tavşan adalesi yerine pişmiş kıyma ile de aynı ayarda toksin alınabildiğini, bazıları ise dana eti yerine beygir eti ile çalışmanın üstünlüğünü kaydetmişlerdir.

Weinberg ve Goy, dana eti kıyması ile, karaciğeri kıymasının kloridrik asid ve pepsin müvacehesinde 48° derecede 24 saatlik dijessiyonuna 1/1000 glikoz ve 1.5/1000 kantozu ve 7.65 PH üzerinden ayarlanmış vasatı bulmuşlar ve bu vasat Pasteur enstitüsünde senelerdenberi kullanılmagelmıştır.

Bütün bu vasatlardaki kültürün toksik hasılatı hiç bir zaman yüksek olmamıştır. Nadiren santikübünde 50 MLD lik toksin alınabilmıştır. Ortalama santikübünde 10 MLD ihtiva eden toksin, uygun bir toksin olarak kabul edilmiştir.

1941 de Mac Farlan ve Knight, Evans peptonu, Na₂ SO₄ ile yapılmış adale ekstraktı ve % 0.5 glikozlu vasatlarında santikübünde 100 - 200 MLD lik toksin çıkarılmışlardır.

Enstitüde perferenjens toksini istihsalinde uzun senelerdir kullanılmış olan vasat şöyle hazırlanmaktadır: Bir buhar tenceresinde 500 gram taze beygir eti kıyması, 10 gram pepton (İngiliz mali B.P.C. marka), 5 gram tuz ve 1000 cc. distile su 65° derecede 20 dakika tutulur. Sonra 20 dakika kaynatılır. % 10 sudkostik solüsyonu ile PH 8-8.2 üzerinden ayarlanır. Sonra kaba bir bez ve müteakiben filtre kâğıdından (kaba) geçirilir. Bu filtreye, vasatın imali sırasında kalan kıyma, ince tabaka halinde etüvde 2-3 saat kadar kurutulduktan sonra bir kiloluk balona 250 gram üzerinden konur. Sonra bu bir kiloluk balona 600 cc. filtreden konur ve 110° derecede bir saat tâkim edilir. Otoklavdan çıkınca içine 0.25 % hesabıyla steril glikoz (% 50) solüsyonundan katılır ve çabucak soğutulur. Nihai PH 7.5 civarındadır. Yumuşak jelozda (% 0.75) 3 - 4 saatlik tohum kültürden balonun dibine bir damla ekilir. Bu vasatta, 35° derecede 13-14 saatlik kültürün santrifüj suretiyle elde ettiğimiz toksininin kudreti, kullanılan suşa veya bu vasata karbon hidrat menbası olarak glikoz yerinde dekistrin katıldığına göre değişik olmuştur :

Suş	% 0.25 Glikozluda	% 0.9 Dekistrinlide
S 107	1 cc. sindе 90	100 MLD
SR 12	1 cc. sindе 70	20 MLD
A 100 Amerika	1 cc. sindе 20	90 MLD

Yukarıdaki çizelgede görüldüğü üzere bu vasatta S 107 suşu, bilhassa dekistrinlidesinde kuvvetlice bir toksin vermektedir. Glikoz yerine dekistrinden hazetmek veya bunun mukabili olan özellik SR 12 ve A 100 Amerika suşları arasında bariz bir surette göze çarpmaktadır.

Kuvvetli bir perferenjens a toksini istihsal edebilmek hususunda fikrine müraaati ettiğimiz enstitü arkadaşımız Nusret Fişek bize Lederle fabrikasında yapılmış bir çalışmanın tirajını verdiler. Bu çalışma, Milana A. Logan, Alfred A. Ty-

tell, Irvin S. Danielson ve Alice G. Griner tarafından yapılmıştır. Bu dört yazar, şimdi özet halinde bildirilecek metodu santikübünde 800-1000 MLD lik a toksini istihsal etmişlerdi. Metoda ait geniş bilgi The Journal of Immunology'nin 51 inci cilt ve 5 inci sayısında mevcuttur. Bu yazarlar perferenjense karşı bir toksoid hazırlamak gayesiyle proteinsiz vasatlarda deneylerini yapmışlardır. Bildirdikleri metotta :

a) Suş saklama vasatı olarak Mueller usulüne göre hazırlanmış kazein hidrolizati, $\text{Na}_2 \text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2 \text{O}$, $\text{KH}_2 \text{PO}_4$, $\text{MgO}_4 \cdot 7\text{H}_2 \text{O}$, sodyum süksinat, cystine, triptofan, yağı giderilmiş öküz kalbi ekistresi ve dekistrinden ibaret bir vasat kullanmışlardır.

b) Bu yazarlar güvercin pasajlarının lüzumu üzerinde durmuşlardır. Suş saklama vasatında 38° derecede 6 saat bırakılmış kültürden 300-400 gramlık güvercinin göğüs adalesi içine 0.15 cc. den başlanarak taki 0.01 cc. miktar bir güvercini 24 saatte öldürebilecek kudret kazanıncaya kadar pasajlar yapmışlardır.

c) Tohum kültür için pankreatik dijessiyona tabi tutulmuş sığır kalbi vasatından 40 cc. ihtiva eden tüplere 1 cc. dekistrin süspansiyonu (% 25) katıp, rejenera ettikten sonra suş saklama vasatındaki kültürden buraya 1 cc. kadar ekmişlerdir. Güvercinden gelen pasaj kültürlerinin 4-6 santigradda bir haftadan fazla bekletmenin doğru olmadığını bildirmişlerdir. Eskime vukuunda güvercinden taze pasaj yapmanın faydasını işaret etmişlerdir. Tohum kültür için ekilen tüp etüvde 5-6 saat kadar (38° derecede) tutulup bundan toksin istihsal edilecek vasata ekim yapılmıştır.

d) Toksin istihsalinde kullandıkları vasat, domuz pankreasına tercih ettikleri sığır pankreası ile dijessiyona tabi tutulmuş sığır kalbi preparatı $\text{Na}_2 \text{CO}_3$ ile PH sı 8-8.5 arası ayarlandıktan sonra Ca Cl_2 ve $\text{Na}_2 \text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2 \text{O}$ muvacehesinde demiri izale ve buna litrede 0.6 miligram fersülfat, dekistrin (% 0.9), sekonder sodyum fosfat, primer potasyum fosfat, magnezyum sülfat gibi tuzlar, Ca d-Pantothenate, Pimelic asid, nicotinic asid, piridoksin, tiyamin ve riboflavin gibi vitaminler katılmak suretiyle hazırlanmaktadır.

Az miktar toksin için soğuk odada 2 numara international santrifüj kullanmışlar, büyük miktar toksin için kültürleri evvelâ Sharples santrifüjü ile berraklaştırıp, PH sı 6.5 üzerinden ayarlayarak Berkfeld N marka bujilerden 10 libre tazyik altında süzmüşlerdir. Santrifüje giren ve çıkan mayının $0-5^\circ$ santigrad derecede olması için kültür santrifüje sokulmadan önce içinde buz bulunan kaplarda soğutulmuş, aynı zamanda santrifüjörün tepesi de kuru buzla sarılmıştır.

Görüldüğü üzere başından sonuna kadar bir takım hususî itina lar gösterilmesi gereken bu vasatı santikübünde 800-1000 MLD lik toksin vadettiği için bütün dikkatimizle iki defa hazırladık. Bu hususta Nusret Fişek arkadaşımız bize her türlü yardımı lütfettiler. Kendisine bilhassa teşekkür ederiz.

Anzım olarak sığır pankreası kullandık. Mezbahadan temin edilmesini müteakip derhal enstitüye getirilerek -20° derecede dondurarak sakladık. Yazarların tavsiyesi

mucibince sabit bir dekistrin konsantrasyonu (0.9 %) ve fersüfat'ın değişik miktarları muvacehesinde mukaddem deneyler yapmak suretiyle bu vasat üzerinde muhtelif Clost. Perfringens suşlarıyla elde ettiğimiz toksin kudretlerini bildiriyoruz :

Biz kültürleri evvelâ iki kat steril tülbenkten geçirdikten sonra 3000 devirli santrifüjde çevirmek suretiyle toksin santrifüje halinde çalıştık. Yani Berkfeld bujisi kullanmadık.

Bu vasatta :

1 — S 107 suşu ile santikübünde 20 MLD lik bir toksin dahi alamadık. Halbuki enstitüde antijen imalinde uzun yıllardır kullanılan bu suşun, gene enstitüde kullanılacak olan yukarıda tarifini yaptığımız beygir kıymalı vasatta toksin kabiliyeti evvelce de bildirildiği veçhile santikübde 90 MLD dir.

Yazarların tavsiyesi veçhile bu S 107 suşu güvercinlerden pasaj yapılmış ve beşinci pasajın sonunda bu suş 300-400 gramlık bir güvercini 0.03 cc. miktarında 24 saatten önce öldürecek kudrette iken de bu vasatta verdiği toksin evvelkinin hemen aynı kuvvette bulunmuştur. Yani S 107 suşu bu vasatta iyi bir toksin yapmamıştır.

2 — Enstitünün koleksiyonunda bulunan Cl. perf. A 100 Amerika, Type A ve 8 B suşları ile N u s r e t F i ş e k tarafından Amerika Milli Sağlık Enstitüsünden temin edilen SR 12 suşu da bu vasatta denemiştir. Bu denemelerde aynı operasyona ait vasatlar kullanılmış ve tecrübelerin benzer şartlar altında olmasına büyük bir ihtimam sarfedilmiştir. Mukaddem deneylerle uygun demir miktarı tespit edildikten sonra, büyük kaplar içinde bu suşlarla elde edilen toksisite aşağıdaki çizelgede özetlenmiştir :

Suş	1 cc. sindeki fare MLD sı
8 B	20
Type A	20
SR 12	75
A 100 Amerika	100

Görüldüğü üzere biz bu vasatta yüksek bir toksisite alamadık. Sonra toksin değeri de bir vasattan diğerine büyük değişiklik göstermiştir. Meselâ SR12 veya A 100 Amerika suşları ile toksin değeri 40 MLD ye düşmüştür. Lederle lâboratuvarının yazarları kendi tecrübelerinde BP 6 K suşu ile en iyi sonuçları almışlardır. Fakat Welcome lâboratuvarından temin ettikleri BP 364 suşu ile iyi bir toksin alamamaları üzerine vasatlarında adilât yaparak, karbon hidrat menbaı olarak glikoz kullanmak zorunda kalmışlardır. Yani bu suş dekistrinli vasatta iyi bir mahsul vermemiştir. Keza bu yazarlar da, bizim tecrübelerimizde kullandığımız SR 12 suşu ile de çalışmışlardır. Güverciniden pasajdan önce 50-100 LD₅₀ kudretinde toksin veren bu suşun güvercin pasajından sonra (elli den fazla pasajda) sonra) toksin kudreti 120 LD₅₀ olabilmıştır. Bu sonuç bizim elde ettiğimiz toksine benzerlik göstermektedir. Keza bu yazarlar bazı suşlarla bizim aldığımızın benzer sonuçlar kaydetmişlerdir. Meselâ ellerindeki WX suşu güvercin pasajından evvel

20 LD₅₀ lik toksin yaparken 6 güvercin pasajından sonra toksin kudreti 20 LD yi geçmemiştir. 1218 numaralı suş için de neticeyi böyle bulmuşlardır. Yani bu suş güvercin pasajından evvel 10 LD₅₀ lik toksin verirken 5 pasaj sonunda gene 10 LD₅₀ civarında bir toksin yapabilmektedir.

Lederle lâboratuvarlarında yapılmış ve bize çok ümit veren bu vasat üzerinde enstitüde yaptığımız tecrübelerle dair konuşmayı burada bitiriyoruz. Şimdi esası dana eti kıyması ve karaciğeri kıymasının pepsik deijessiyonu olan Vf diye adlandırılmış ve Pasteur enstitüsü tarafından Cl. Perfringens için kullanılan vasat ile gene bu vasat üzerinde tarafımızdan yapılmış bazı değıştirmelerle hazırladığımız vasatlar üzerinde aldığımız sonuçları bildireceğiz.

Vf pepsik dijessiyonunu biz şöyle hazırlıyoruz: Sırlı tencereye 55° derecelik 16 litre distille su, üzerine 3300 gram sığır eti kıyması, 800 gram sığır karaciğeri kıyması konur. Karıştırılır. Üzerine 133 gram klorhidrik asid (1.190) ve 8 gr. 400 pepsin ilâve edilir. İyice karıştırılır. Dijessiyon etüvünde 48° derecede 24 saat tutulur. Sonra bütün tencerelerin muhtevisi büyük bir buhar kazanında birleştirilir. 85° derecede 20 dakika ısıtılır. Tülbentten süzülür. 10-20 kiloluk şişelere dağıtılır. 110° derecede yarım saat tâkim edilir. Çıkınca oda derecesinde saklanır. Zamanla bir depo husule gelir. Kullanılacağı zaman üstten sifonla çekilir. Cl. perfringens için toksin vasatı hazırlarken sırlı tencerede bu sifonla aktarılmış mayii 80° derecede ısıtıyor. % 10 sudkostik solüsyonu ile PH yi 8.2 üzerinde ayarlıyoruz. Müteakiben 10 dakika kaynatıp kâğıttan süzuyoruz. Kültür kaplarının dibine bir litre için 1.5 gram kan tozu koyuyor ve 110° derecede yarım saat tâkim ediyoruz. Otoklavdan çıkınca 40° dereceye kadar soğutuyor ve karbon hidrat menbaı olarak steril glikoz veya dekistrin katıyoruz. Otoklavdan çıkan vasatın PH sı 7.5-7.6 arasındır.

Tohum kültür olarak, yumuşak jelozda (7.5/1000 jelozlu buyyon) ve 37° derecede 4-5 saatlik kültürden vasatın dibine bir damla ekilir. 37° derecede akşam saat beşten ertesi sabah saat sekize kadar tutulur. Evvelâ iki kat tülbentten geçirilen kültür dakikada 3000 devirli santrifüjde çevrilir. Ve berraklaşınca kadar santrifüj edilir. Vf. vasatında karbon hidrat menbaı olarak glikoz veya dekistrin kullandığımızı göre çeşitli suşlarla aldığımız toksin değıerleri aşağıdaki çizelgede özetlenmiştir:

S U Ş	Glikoz konsantrasyonu		Dekistrin kons.
	% 0.1	% 0.5	% 0.9
S 107	40 MLD	100 MLD	30 MLD
S R 12	30 >	10 >	40 >
A 100 Amerika	20 >	100 >	30 >

Görüldüğü üzere bu vasatta glikoz konsantrasyonunun artırılmasıyla S 107 ve A 100 Amerika suşları orta kıymetli toksin vermişlerdir.

Bu tecrübelerimizde şuna bir daha şahit olduk ki, *Welchia Perfringens* suşlarının kültürlerdeki toksisiteleri çeşit, çeşit tezahür etmekte, hatta aynı suşun aynı vasattaki toksisitesi de her zaman aynı çıkmamaktadır. Perferenjens toksini istihsalinde suşa göre müntehap vasatı kullanmak ve karbon hidrat menbaini de ayrıca tayin lâzım gelmektedir. Hakikaten S 107 suşu beygir kıymalı, peptonlu vasatta glikoz veya dekistrin'le orta kıymetli bir toksin vermesine mukabil, bu suş gerek Vf vasatında gerekse Lederle laboratuvarlarında iyi sonuç alınmış vasatta bunu dahi vermemiştir. SR 12 suşu ise beygir kıymalı, peptonlu ve glikozlu vasatta, sonra Lederle'nin vasatında orta kıymetli toksin vermesine mukabil Vf buyyonundaki toksisitesi hayli düşüktür. A 100 Amerika suşuna gelince beygir kıymalı, dekistrinli vasatta veya % 0.5 glikoz katılmış Vf buyyonunda, Lederle vasatında orta kıymetli toksin yapmıştır. Aşağıdaki çizelgede üç ayrı suşun çeşitli vasatlardaki toksisiteleri özetlenmiştir :

V a s a t	Suşlar		
	S 107	S R 12	A 100 Amerika
Beygir kıymalı, peptonlu % 0.1 glikozlu	90 MLD	70 MLD	20 MLD
» » » % 0.9 dekistrinli	> 100 »	20 »	90 »
Vf buyyonu % 0.1 glikozlu	40 »	30 »	20 »
Vf buyyonu % 0.5 glikozlu	100 »	10 »	100 »
Vf buyyonu % 0.9 dekistrinli	30 »	40 »	30 »
Lederle vasatı dekretisili	< 20 »	70 »	100 »

Görüldüğü üzere yüksek bir perferenjens a toksini istihsaline matuf çalışmalarımız yüz güldürücü çıkmamıştır. Denediğimiz suşlar yazarları tarafından çok methedilen Lederle vasatında da, beygir kıymalı-peptonlu ve glikozlu vasat, yahut glikozlu Vf buyyonundaki kadar bir ekzotoksin yapmışlardır. Lederle vasatının bizim elimizde iyi sonuç vermeyişi herhalde kullanılan suşun farklı oluşundan ileri gelmiştir.

SUR LA PREPARATION DE LA TOXINE a DU BAC. PERFRINGENS

Sadık GÖREN

Chef de Service d'Immunologie
de l'Institut Refik Saydam d'Hygiène Centrale

Ici nous donnerons les résultats de nos recherches comparatifs faite avec trois milieux différents, destiné à la preparation de la toxine de bac. perfringens.

Dans ces expériences nous avons comparés également trois souches de bac. perfringens : S 107, SR 12 et A 100 americana.

L'un de ces milieux, préparé dans le laboratoire de la Maison de Lederlé par Milan A. Logan, Alfred A. Tytell, Irvin S. Danielson et Alice M. Griner [*] pour d'obtenir une bonne toxine et de vacciner les hommes contre l'infection de bac. perfringens, est un bouillon du coeur de boeuf, obtenu par la digestion pancréatique de boeuf, déferré selon la methode de Mueller, contenant quelques sels ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, KH_2PO_4 , $\text{Mg SO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) et quelques vitamines (Ca d-pantotheuante, Acide pimelic, Acide nicotinic, Pyridoxine, Thiamine et Riboflavine) et de la dextrine (à 0.9 %) et de Fe SO_4 (0. mg. 6 par lit.) au PH 7.6-7.8.

Selon ses auteurs le pouvoir de la toxicité des cultures faites dans ce milieu et filtré sur la bougie de Berkfeld N serait très supérieur si l'on serve la souche de BP 6 K. Ils auraient obtenus une forte toxine titrant 800-1000 LD₅₀ par cc.

Le Deuxième de ces milieux que nous avons étudié, consist d'un bouillon peptoné, préparé avec la viande fraîche de cheval, contenant d'hachis cuite de la même viande (pour 600 cc. de bouillon ou ajoute 250 gr. d'hachis cuite) au PH 8.8.2, additionné de glucose (à 0.1 %) ou de la dextrine (à 0.9 %) après de sterilisation.

Le troisième de ces milieux est un bouillon VI, préparé avec la viande et du foie de boeuf, au PH 8.2, additionné de glucose (à 0.1 ou 0.5 %) ou de la dextrine (à 0.9 %) après de sterilisation.

Nous donnons dans le tableau suivant le pouvoir de la toxicité des culture centrifugés, venant des culture de 14 heures à 37°, faite dans ces trois milieux différents, que nous avons resumés auparavant, ensemencés par les trois souches de bac. perfringens comme S 107, SR 12 et A 100 americana.

*1 The Journal of Immunology Vol. 51 No. 5 November 1945.

INTRAVENÜZ ALİMENTASYON VE KAN KAYBINDA KULLANILABİLECEK PROTEİN HİDROLİZATLARI

Dr. Nail PAYZA

Fisiyoloji Hayvanı Kimya Mütahassısı

I — Kısa tarihçe : Oldukça uzun bir zamandanberi plasma ve albumin solusyonları kalevi veya asitle hafifce muamele edildikten ve anafloktjen hassalarını kaybettikten sonra damar içi zerklere kullanılmışsa da (1) muvaffakiyetli neticeler elde edilememiş ve ilk zamanlarda rastlanan bu güçlükler teknik imkânsızlıklara ait olup (Pepton Şoku) diye isimlendirilmiştir. 1889.

1913 de hayvanlara protein hidrolizatlarının zerkinin zararsız olacağı neşredildi. (3) Bu muvaffakiyet teknikteki tekâmüle ait olmalıdır.

II — Zerklere tahassüleden zararlı tesirler mühtelif sebeplere bağlanabilir. A — Protein hidroliziyle açığa çıkan amino asitlerin kendileri zerkten sonraki reaksiyonlara sebep olabilir. Bu hususta insanlar üzerindeki tek tecrübe Shohl ve Blackfan tarafından yapıldı ve amino asit solusyonları sür'atle zerkedilirse bulantı ve kusma husule geleceği gösterildi. (4).

Amino asit mahlülüne Glycine ve essansiyel amino asitlerin ilâvesi zerke tahammülü artırıyor (5). Diğer taraftan non-essansiyel amino asitlerin hususiyle glutamik ve aspartik asitlerin ilâvesi zerke sırasında bulantı ve kusmayı çoğaltır. (6).

Robert Elman Amino asit solusyonlarıyla (Amigen) isimli Amerikan müstahzarının mukayesesini köpeklerde ve insanlarda denedi. Buna göre insanların saf kristalize amino asit mahlullerine, bir protein hidrolizati olan (Amigen) den daha iyi tahammül ettiklerini bunun köpeklerde aksine olduğunu ve glutamik asitin bulantı ve kusmaya sebep olmadığını gösterdi. Hakikaten, bu araza her hangi bir amino asitin sebep olmasından ziyade bütün amino asitlerin rasemik şekillerinin sebep olması mezuubahistir (7).

B — Preparasyonlarda görülen mahzurlardan biri de histamin, pepton veya tiramin gibi maddelerin asit veya enzimle yapılmış protein hidrolizatlarında ara mahsulât olarak teşekkülüdür (8). Cild kızarması ve diğer vazomotor arazlar bunlara aittir.

C — Bakteriyel kirlenme ve bunların metabolizma ürünleri : Protein hidrolizatların mükemmel üreme vasatları olduklarından açıkta kalan steril bir solusyonda bir kaç saatte bile kâfi bir üreme olur. Bu sebeple preparasyon kapalı sistemlerle çalışma yoluyla hazırlanmalı ve injeksiyon için açılan bir ampul en fazla 3-4 saat içinde derhal kullanılmalıdır.

İstihzarda kullanılan E. D., materyel ve aletler pirojenik bakterilerden ari olmalıdır.

D — Allergenler : Anaflaktogen maddelerin bulunup bulunmadığına dair test yapılmasına rağmen, kullanılan mahlûl hastanın hassas olduğu maddeleri ihtiva edebilir. Bunun neticesi olarak urtiker, cilt kaşınması anjiyonötik ödem, ve raşlar görülebilir.

Robert Elman'a göre musabiyet nisbeti :

Amigen zerkedilen hasta adedi 352,

Vasati zerk adedi (herbiri 1 Li.) 8

En fazla zerk adedi 53

Mecmu zerk adedi (her biri 1 Li.) 2729.

Beklenmeyen reaksiyonların mecmu adedi 22 (% 0.8).

Reaksiyonların tabiatı :

Pirojenik 11 vak'a (% 50).

Bu, titremeye, ateşli veya ateşsiz olarak müşahede edilmiştir. Allergik tezahürat 7 vak'ada (% 31) görüldü. Bu urtiker, kaşınma raş ve ödem şeklindedir.

Münferit : 4 (% 19) vak'da kulak çınlaması, boğulma hissi, kusma terleme, baş ağrısı saşkınlık baygınlık gibi had arazlar olup, zerki durdurmakla kabolur. (Ad. in Protein Chemistry Vol. III.) Bu arazların görüldüğü hastalarda injeksiyonun tekrariyle hiç bir arıza zuhur etmeyebilir, hastalar arasında hiç ölüm vaki olmamıştır. Zerk surati dakikada 7.5 cc. olarak ayarlanmıştır.

E — Hipertonik mahlullerin damara zerkiyle görülen flebit ve trombozis gibi hallere protein hidrolizatları zerkinde de rastlanabilir. PH tesiri bu hususta mühimdir. bilhassa asit reaksiyonda olan mahlüller buna sebep oluyor. (9).

Kalevi amino asit mahlulleri de zerk edildiklerinde kanın CO₂ bağlama kuvvetini azaltırlar yani bir nevi alkaloz olur. Bu sebeplerden zerkedilecek mahluller dikkatle nötraiize edilmelidir. (10)

III — Zerk edilen Protein Hidrolizatının akibeti :

1 Kg. bsına 1.5 gr. protein hidrolizatı zerkedilmiş köpeklerde yapılan muayenede bunun % 5 kısmının umumi deveranda kaldığı, % 11 kısmının idrarla edildiği ve bütün ensicede amion asit muhtevasının (yükseldiği) tesbit edildi. En fazla yükselme karaciğerde görülürsede diğer uzuvlara meselâ adalata nazaran amino asit muhtevasında en çabuk düşme gene karaciğerde olur. Mamafih, uzviyetir proteinin yapı taşlarına ihtiyacı olduğu hallerde idrarla amino asit itrahi vaki olmaz. (11 Vücutta kalan amino asit iki şekilde kullanılır. 1 — Nonproteik maddelere dönerler ve mütebaki aksam karbonhidrat gibi enerji menbaı olarak kullanılır.

2 — Protein sentezinde kullanılırlar, ve binnetice pozitif nitrojen balansı (12) veya serum albuminlerinde çoğalma görülür. (13)

IV — Kullandıkları yerler :

Plasma transfüzyonlarına ihtiyaç olan hallerde: kan proteinlerinin süratle ziyna uğradığı cerrahi şoklarda (14), vasi yanıklarda, intestinal obstruksiyonlarda, peritonit, pnömoni gibi mayiatın ensiceye toplandığı hallerde, çocuk toksikiz ve distrofilerinde ve her türlü travmalarda kullanılabilir. Verilen protein hidrolizati üç yoldan faydalı olabilir.

1 — Kan proteinlerinin yeniden esentezinde yapı taşı olarak kullanılır. (15)—a
2 — Kolloidal vasfı ve volumü bakımından damar doldurucudur. Kan kaybında fayda temin ediyor. (15)—b

3 — Zerk edilen protein hidrolizatının % 3.6 —% 15 kadarı ikinci hafta sonunda deveranda baki kalır. İdrarla itrah çoğalmadığına göre nesiclerde retansiyon oluyor demektir. Bilhassa çocuklarda parenteral olarak proteinle beslemede kullanılması bu esasa dayanır ve bu husus klinik ihtiyaç olarak taayyün etmiştir. (23)

V — Kontrendikasyonları : A —Mahlul tamamen berrak olmalıdır, bulanıklık ve cöküntü olmamalıdır, çünkü bu, ekseriya bakteri üremesine deâizet eder. B — Sadece pirojenik reaksiyon dahi görülse zerk terkedilmelidir. Mamafih zerk tekrar edilebilir. Allerjik hassasiyet halinde tekrar zerk yapılmasa daha iyi olur.

C — Had renal afetlerde kontrendikedir. Karaciğer kifayetsizliğinde verilip verilmemesi tetkike muhtaçtır. (22)

VI — Protein hidrolizati preparasyonlarının şekilleri :

Protein hidrolizatları aist alkali veya enzimatik (pepsin, tripsin, papain) olarak hazırlanır. Asit ve alkali hidroliziyle açığa çıkan amino asitler glomerul membranından kolayca geçebildiğinden ve itrah edildiğinden dolayı onkotik tazyiki yüksek tutamazlar. Ve bazı essansiyel amino asitlerin tahriblerine, ve diğerlerinin rasemik şekillerinin tahassülüne, histamin, tiramin v. s. gibi tali mahsulâtın tevellüdüne sebep olurlar. Enzimle hazırlanan protein hidrolizatlarında bu mahzurlar olmadığı gibi nihai mahsulât olarak da polipeptidler açığa çıkar.

Bu sebeple diğerlerine faik olup plâsma transfüzyonları yerine ikame edilebilir.

I inci Dünya harbinde Jelatin Plâsma yerine kullanılarak şok tedavisinde osmotik tazyiki yükseltmesiyle işe yararmışsada (16) vücut tarafından metabolize edilemeyeceği ileri sürülerek (17) son zamanlarda hemen hemen terk edilmiş bulunuyor.

Enzim hidroliziyle elde edilen protein hidrolizatları kısmen peptidler halinde bulunmalarından dolayı vücutta protein sentezinde kolaylık temin etmiş olur, çünkü küçük amino asit gurupları yeni protein sentezinde oldukları gibi kullanırlar. (18)

Krishnan'ın demuz etinin papain dijesiyonuyla hazırladığı yüksek molekülü pepton-glikoz mahlulünün, intravenöz olarak, yukarıda zikredilen hallerde kullanılması muvaffakiyetle netice verdi. (19)

2'inci Dünya harbinde Alman esir kamplarında kullanılan enzim protein hidrolizatlarının asit ve alkaliyle hazırlananlara nazaran daha müessir olduğu neşredildi. (20)

Krishnan preparasyonu sellüler proteinle yapıldığından kâfi potasyum ve magnezyum ihtiva ettiği halde kazein gibi ekstrasellüler proteinden yapılan hidrolizatlarda bu iyonlar uzviyete yetecek miktarda olup olmadığını tetkik değerli olur.

Yüksek kolloidal osmotik tazyik tevlid edebilecek preparasyonlar kazeinden papain dijesiyonuyla hazırlanabilir. (21) ki bu besleyici kıymete inzimam eden bir vasıf olur.

VII — Yapılan tecrübe : Hazırladığımız dört kazein hidrolizatının yapıış şekilleri :

	Sodyum kazeinat	Papainenzimi
No. I	% 5	% 0.25
No. II	% 5	% 0.50
No. III	% 5	% 0.75
No. IV	% 5	% 1

Her birine % 1 sodyum asetat ilâve edilip 4 gün 60 derecede etüvde bırakıldı. Proteinin fazlası ve ezimi çöktürmek üzere 100 derecede 15 dakika otoklavda bırakıldı. Nümuneler steril olarak süzülüp şişelere tevzi edildi.

Nümunelerin şimik muayenesi : Presipitasyon husulü :

	Meşbu amonyum sulfat	Fosfomolibdik asit	H N O ₃
No. I	+	—	—
No. II	—	+	—
No. III	—	+	—
No. IV	—	+	—

Buna göre ilk nümunedeki moleküller diğerlerine nazaran daha büyük olup muhtemelen sekonder proteozlara müşabihdir. 2. 3. 4 üncü nümuneler molekül büyüklükleri bakımından peptonlara benzer parçacıklar ihtiva etmektedir.

Her dört nümunein kuru hülâsa olarak % 1 kısmı hopobromitle reaksiyon vermektedir.

Toksisite deneyi : Her bir nümuneyi 1300-1400 gr. ağırlığındaki tavşanlara intravenöz olarak iki dakikada 10 cc. zerk suretiyle akut veya geç tesirli toksik bir reaksiyon görülmedi.

Anafilaksi deneyi : Kobaylara evvelâ intraperitoneal olarak her bir nümuneden 5 cc. zerkedildi, 3 hafta sonra aynen tekrar edilen interkardiyak zerkle hiç bir anafilaksi tezahüratına rastlanmadı.

Netice :

Buna göre papain dijesiyonu kazeini antijen hassalarını kaybettirecek şekilde parçalıyor demektir. Keçilerde büyük volümlerle denemelerden sonra süt tozundan kolayca ve ucuz olarak hazırlanabilecek olan preparasyonun hastalara tatbikinin, kan bankası, plasma derivatıvleri imaliyle birlikte düzenlenmesi hem memleket sağlığına hem de iktisadına faydalı olacaktır.

Dr. A. Gürsel, Dr. N. Akyay, Dr. Ş. Kaymakçalan, Dr. N. Fişek'e kıymetli yardımları için teşekkür ederim.

M E N A Z L A R

- 1 -- Davies H. S. Eaton E. G. 1942 Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 50--46.
Kreuzen A. J. Hall. 1942 Surgery 11--555.
Edwards, F. R. 1944 Brit. Med. J. 1--73.
- 2 -- Neumeister R. 1889 Sitzber. physik. Med. Ges. Würzburg. 64.
- 3 -- Henriques V. Anderson A. C. 1913 Z. physiol. Chem. 88--357.
- 4 -- Elman R. Davey H. W. 1945 J. Lab. Clin. Med. 50--273.
Madden S. C. 1944 J. Exptl. Med. 79--607.
- 5 -- Madden S. C. 1944 J. Exptl. Med. 79--607.
Madden S. C. 1945 J. Exptl. Med. 82--77.
- 6 -- Cox W. M. Mueller A. J. 1944 Fed. Proc. 3--56.
- 7 -- Bassett S. H. Woods R. R. 1944 New. Engl. J. Med. 250--106.
- 8 -- Hoppe H. C. Campbell J. A. 1943 J. Lab. Clin. Med. 28--1203.
- 9 -- Horvitz A. 1943 " " 28--824.
- 10 -- Cox W. M. Mueller A. J. 1943 Fed. Proc. 2--59.
Hoppe H. C. 1943 J. Lab. Clin. Med. 28--1203.
- 11 -- Elman R. 1937 Proc. Exptl. Biol. Med. 37--437.
- 12 -- Bromschwig A. Clark D. E. 1942 Ann. Surg. 115--1091.
Elman R. 1940 Ann. Surg. 112--594.
Gardner C. A. 1942 Surg. Gynecol. Obstet. 75--657.
Madden S. C. 1944 J. Exptl. Med. 79--607.
Shohl A. T. 1943 J. Clin. Invest. 22--257.
- 13 -- Clark D. E. 1942 Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 49--282.
Cox W. M. 1944 J. Clin. Invest. 23--875.
Elman R. 1940 Ann. Surg. 112--594.
Madden S. C. 1944 J. Exptl. Med. 79--607.
- 14 -- Elman R. 1942 J. Am. Med. Assoc. 120--1176.
- 15 -- A Schoenheimer R. 1942 The Dynamic Aspects of Body Constituents
Madden S. C. Physiol. Revs. 20--194.
Whipple G. H. 1944 Medicine 23--315.
Wiener A. S. 1943 Blood Groups And Transfusions.
- 16 -- B. Elman R. 1943 Ann. Surg. 118--225.
- 16 -- Evans 1945 Ann. Surg. 121--478.
Parkins W. M. 1943 Ann. Surg. 118--193.
- 17 -- Popper H. 1945 Arch. Surg. 50--54.
Brunswick A. 1943 Ann. Surg. 118--1058.
Holt, J. P. 1944 Clin. Invest. 23--657.
Whipple G. H. 1944 J. Exptl. Med. 80--145.
- 18 -- Bergmann 1939 J. Mt. Sinai. Hosp. N. Y. 6--171.
Fiseber 1942 Naturwissenschaften 30--665.
- 19 -- Krieloan K. V. 1944 Indian. Med. Gazet. 79--160.
- 20 -- Vaughn J. 1945 Lancet 1--794.
- 21 -- Brinkmann R. 1945 J. Lab. Clin. Med. 50--1034.
- 22 -- Stewart J. D. 1942 Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 51--364.
- 23 -- Farr. L. E. 1940 J. Pediat. 16--679.
Shohl A. T. 1939 J. Pediat. 15--469.
Elman R. 1942 Arch. Surg. 44--1064.
Hartmann A. F. 1942 J. Pediat. 20--308.
Brunewig. A. 1943 Surgery 14--898.

Prof. Dr. Nusret KARASU
Ankara Tıp Fakültesi Fizyoloji
Kliniği Şefi

DÜEDUNUNDA RÖNTGENOLOJİK OLARAK TESBİT EDİLEN BİR AKSARID VAK'ASI

Rr. Ragıp UNER

Bir çok memleketlerde ve ezcümle Almanya'da yapılan parazit muayeneleri neticesinde çocukların % 50 ilâ 60 unda ve kâhillerin % 30 unda askarid paraziti bulunmuştur. Otopsielerin % 40 ilâ 20 sinde askarid bulunması da bu hakikati teyid etmektedir.

Tabiidirki bu rakamlar köy ve kasaba için ayrı ve hıfzıssıhha şartlarına sıkı sıkıya bağlıdır. Medeni bir memleket olan Almanya için alınan yukarıdaki rakamlara bakılırsa insanların % 80 inin hayatlarında bir defa askarid enfestasyonuna yakalandığı anlaşılır.

Askarid bir ince barsak paraziti olup ince barsak muhteviyatı ile beslenir. Mamafî bazan muhatfî gışayı zedeliyerek kan ile beslendiğini iddia edenler de vardır.

Askaridler bazan ince barsaktan mideye geçerler. Hatta bazan meri yolu ile yukarı çıkıp burundan ve ağızdan düşerler, keza tuba üstakiye, göz yaşının buruna aktığı kanala, karaciğer ve pankreasın ifrağ kanallarına ve müstesna olarak kör barsak içine dahil olanlar görülmüştür. Keza serbest olarak karın ve plevra boşluklarında dahi bulunmuştur. Karın divanı ile barsak cidarının birbirine yapışmış olduğu hallerde askaridin cilde girerek apse husule getirdiği bir çok müellifler tarafından yazılmıştır ki buna solucan apsesi derler. Köpek askaridlerinin kan vasıtasıyla rahimdeki cenine geçtiği ve tüyleri traş edilmiş fare cildinden askarid sürfelerinin vücuda girebildiği tesbit edilmiştir.

İnsan vücuduna dahil olan askarid yumurtası barsakta faaliyete geçerek ve barsak cidarını delerek barsak venası yolu ile karaciğere ve oradan da kalbe ve akciğere geçer. Hava yollarındaki hücrelerin tüylü epitellerinin hareketleri sebebi ile yukarı doğru atılarak boğaza kadar gelir ve sonra yutularak barsağa gider orada kalıp büyümesine devam eder.

Askaridlerin akciğerden geçerken burada yaptıkları tezahür çok iyi aydınlatılmıştır.

Geçici şiddetli enfestasyona maruz bırakılan tecrübe hayvanlarının 4-6 gün gibi kısa bir müddet içinde pnömoniden öldükleri eskidenberi biliniyordu. (Amerika'da domuz yetiştiren müesseseler domuz yavrularının askarid pnömonisinden endişe ederler) akciğerlerde vukua gelen bu hadise ekseriya bir Tüberküloz enfilitrasyonunu taklid eder.

Hastanın ateşi 39 dereceye kadar yükselir. Bu ateşe rağmen ahvali umumiye iyidir. Kanda eozinofili olur (Löffler sendromu).

Askaridlerin bu şayanı hayret muhacereti Japon müelliflerinden Koino tarafından 2.000 kadar embriyon yumurtası yutulmak suretiyle bizzat gösterilmiştir. Bu fedakâr ilim adamında askaridler akciğerden geçerken bir pnömöni husule getirmişler ve kışada askarid sürfeleri görülmüştür. İnsanlarda bu kadar sık bulunmasına rağmen askaridleri röntgenolojik olarak görmek hemen hemen imkânsızdır. Bizim vak'amız bu bakımdan enteresandır.

Müşabede :

Bayan M. 23 yaşında 2 - 3 senedenberi epigastri nahiyesine gelen ağrılardan şikâyet etmektedir. Ağrılar ekseriya yemekten evvel gelmekte yemeği müteakip kaybolmaktadır. Kendisine muayene olduğu tabipler tarafından toz ve damla halinde ilaç verilmiş ve ifadesine göre bu ilaçlar ıztırabını dindirememiştir.

Muayenesinde solunum sistemi, dolaşım sistemi sindirim sistemi normal bulunmuş. hasta sabahları ağzından su geldiğini ve burnu kaşındığını beyan etmiştir. Ön kolun derisini çizerek Pirquet şeklinde askarid ekstaksiyonunun 8.000 : 1 dilüsyonundan bir damla damlattığımız hastamızda erken bir teamül husule geldi. Bu teamül 3 cm. kutruna ve 2 milimetre kabarıklıkta bir eritemidi. Bütün siddeti ile 48 saat sonraya kadar devam etmekte idi. (askarid testi).

"Askarid vücudunu steril olarak ezerek elde olunan mayii insan cildine Priquet şeklinde tatbik etmek suretiyle husule gelen reaksiyon ve bunun teşhis bakımından bir değeri olup olmadığı ve bu tecrübelerden aldığımız neticeleri ayrıca bir makale halinde yayımlıyacağız."

Hastamız mide ülseri arazi göstermekte olduğundan kendisine mide ve duodenum grafisi tavsiye edildi.

Röntgen Raporu :

Bayan M. nin mide ve duodenumunun radyolojik muayene ve tetkikinde, mide yukarıdan aşağı dolmuştur. Ortotoniktir. Alt sınırı kristaların 3 parmak kadar aşağısındadır. Hava odacığı genişcedir. İnhanları ve mukoza kıvrımları tabiidir. Peristaltik hareketi normaldir. Pylorus 3 üncü vertebra hizasına rastlamaktadır. Duodenum ve bulbusun müteaddit aralıklı seri grafi incelenmesinde doluşu, şekli hacmi ve mukozası tabii görülmüştür. Yalnız seri radyogramların tetkikinden de anlaşılacağı üzere aralıklı alınan ikisinde anturum pilor ve duodenumda uzanan muntazam kenarlı, ince, uzun bir (Füllungs defekt) kontrast ilâc boşluğu ve dolmaması bakımından dikkati çekmiştir. Bunun arzisi olarak teşekkül ettiği, daha ziyade tam bu nahiyeye rastlayan bir askaridin verdiği negatif bir gölge olduğu kanaatındayım). Mide muhteviyatını üç saat sonra boşaltmış ve seri gratilerde askarid gölgesi kaybolmuştur. Bu husus klişelerimizde

pek açık olarak görülmektedir. Röntgen filimleri görüldükten sonra hastaya santonin kuru yapıldı. Hastanın irili ufaklı 70 adet askarid düşürdüğü tesbit edildi.

L İ T E R A Y Ö R

- Allergie W. Berger und K. Hansen 1940.
Allergie in Practice Samuel M. Farber 1946.
Clinical Parasitology Craig 1946.
Helmintholoji E. K. Ögat 1944.
Insanın hayvani parazitleri Max Braun 1934.
Précis de Phytiaologie 1942.



1



2



3



4

- 1 — 1 No. lu kılıgede duodum görülmektedir.
2 — 2 ve 3 No. lu kılıgelerde duodumundan geçmekte olan askarid görülmektedir.
3 — 4 No. lu kılıgede askarid tekrar kaybolmuştur.

TÜBERKÜLOZUN YENİ KEMOTERAPÖTİK İLACI ISONICOTINYL HYDRAZINE

Dr. Şükri KAYMAKÇALAN

I. GİRİŞ

Kimya bakımından Nikotinik asid ile ilgisi bulunan bu yeni tüberküloz ilacının bazı özelliklerini anlamak ve bilhassa muhtelif memleketlerde ayrı ayrı araştırmacı guruplarını hemen hemen aynı zamanda bu ilacın keşfine götüren ilmi zemini tanımak için nikotinik asid (=niacin) ve nikotinik amid (=niacin amid) le biraz yakından meşgul olmak icabeder.

1 — Nikotinik asid ve amidin biolojik önemi :

Ko-dehidraz I ve Ko-dehidraz II nin terkbine dahil olan nikotinik amid, her canlı hücrenin metabolizması için lüzumlu bir maddedir. Eksikliği insanda Pellegra, köpekte kara-dil (black-tongue) hastalığını mucip olur. Küçük labratuar hayvanlarında avitaminozun görülmeişinin sebebi, kısmen barsak florasının nikotinik amid ihtiyacını temin etmesi, kısmen de bizzat hayvani dokuların triptofandan nikotinik amidi sentez edebilmesidir. Son zamanlarda siçan ve civcivleri triptofansız gıda (meselâ mısır diyeti) ile besleyerek bu hayvanlarda da nikotin amid avitaminozu husule getirmeye muvaffak olunmuştur (17). İnsanda da triptofandan nikotinik amid imal edilebilir. Diğer taraftan insanın da PP vitamini ihtiyacının mühim bir kısmını barsak florası temin eder (9).

Tüberküloz basili de dahil olmak üzere bakterilerin ekserisi nikotinik asidi kendileri imâl ederler. Bu sentezi yapamayan dizanteri basili, difteri basili, proteus vulgaris, staphilococcus aureus ve bazı pasteurella gurubu gibi bakteriler çoğalabilmek için nikotinik asid veya amidi hariçten hazır bir vaziyette almaya mecburdurlar. Bu hususta daha nazlı davranan Pfeiffer basili ise Ko-dehidraz'ın tamamını hazır bir vaziyette almaya mecburdur (15). Nikotinik asid ve amidin, bu sentezi yapamayan bakterilerin çoğalmasını tenbih edici tesiri, PP vitamini dozajı için şimik metodlardan daha hassas bir test olarak kullanılabilir (18). Bakteriler için aktif olan nikotinik asid derivelere, köpek kara-dil hastalığına karşı da müessir bulunmuştur. Köpekte yapılan tecrübeler, piridin derivelere vücutta ancak oksidatif yahut hidrolitik tahavvülâtla nikotinik asid veya amidine değışebilen maddelerin vitamin tesirini haiz olduğunu göstermiştir ki bunların hepsi 3 pozisyonunda süstitüent ihtiva etmektedir. Bu sebeple isonikotinik asidin vitamin tesiri yoktur (27). Buna mukabil PP dozajı için Proteus testini teklif eden müellifler, Proteus basiline karşı isonikotinik asidini de —nikotinamid den 10.000

defa daha az müessir olmakla beraber— tesirli bulmuşlardır (19). Bu son netice diğer müellifler tarafından teyid edilmemiştir.

Dizanteri basilinde Ko-dehidraz I ve II, bizzat nikotinamidden daha az tesirlidir. Şu halde nikotinamidin H naklinden başka bir fizyolojik rolü de olsa gerektir. Aynı şekilde "Kara-dil"li köpekte küratif dozlarda nikotinamide tekabül eden Ko-dehidraz zerkleri iyi bir tesir husule getirmez.

2 — Nikotinamidin antibakteryel tesiri :

Çoğalabilmek için hariçten nikotinamid almaya muhtaç olan dizanteri basilleri, bu maddenin yüksek konsantrasyonları karşısında bil'akis inhibisyona uğrar (1). Aynı şey nikotinic asid ve amidi kendileri sentez edebilen streptokok ve pnömokoklarda da in vitro gösterilmiştir (16). Nikotinamidin yüksek miktarlarının yaptığı bu inhibisyon, vasata az miktarda bira mayası ilâvesiyle kalkar. Belkide her hangi bir vitaminin fazla miktarda mevcudiyeti karşısında diğer vitaminlerin sentezi bozulmakta (1) yahut da bir vitaminin tenbihinden husule gelen sür'atli çoğalma diğer vitaminlere karşı ihtiyacı arttırmaktadır (20). Adetâ burada bakteriler için bir nevi "hipervitaminoz", yahut da bir hipervitaminozun sebep olduğu "endirekt bir avitaminoz" hali bahis konusudur. İnsan ve tecrübe hayvanlarında bu son mütalâayı teyid eder mahiyette müşahedeler mevcuttur. İskandinavyalı müellifler, mütipl karans gösteren şahıslarda yalnız thiamine ile tedavi edilecek olurlarsa PP noksanlığına ait arazın şiddetlendiğini tesbit etmişlerdir. Aynı şekilde pellegralılar yalnız PP vitamini ile tedavi edilirse diğer faktörlerin noksanlığına bağlı araz genişler. Labratuar hayvanlarında A ve D hipervitaminozuna ait belirtiler, diğer vitaminlerle tedavi edilebilmiştir (20).

3 — Nikotinamidin antitüberkülo tesiri :

Nikotinamidin antitüberkülo tesirine ait ilk müşahedeler 1941 - 45 yılları arasında İtalyan müelliflerinin PP vitamini ile tüberküloz enterokolitler ve lupus vulgariste aldıkları iyi neticelerle başlar. 1945 yılında Fransa'da M. V. Chorine, yüksek dozlarda kullanılan nikotinamidin fare leprası ve kobay tüberkülozunda o zamana kadar tecrübe edilen bütün ilâçlardan daha net bir küratif tesir gösterdiğini bildirdi (24). Bunun üzerine nikotinamid Fransa'da tüberkülozlu hastalarda tecrübe edildi, fakat insanda gramlarla verilmesi icap eden PP vitamini hazım teşevvüşatı husule getirdiğinden bu tecrübeler muvaffakiyetsizlikle neticelenerek terkedildi (4). Amerikan müellifleri tavuk embryosu korio-allantoik zarında nikotinic asidi, tüberkülostatik olarak buldular. Sonradan bu tecrübeler farelerde tekrar edildi. Bu maksatla ilk defa Rus müellifleri tarafından bildirilen teknikle farelerde tecrübi tüberküloz husule getirildi. Humanus tipinde tüberküloz basili ile enfekte edilmiş farelerin diyetine yüzde 0,50-0,75 gr. nikotinamid ilâvesinin tüberkülozun yayılmasını önemli bir derecede durdurduğu tesbit edildi. Burada verilen doz, nikotinamidin vitamin aktivitesi için gerekli miktarın çok üstünde olduğundan ve nikotinamid miktarının azaltılıp diğer vitaminlerle kombinasyonu tüberküloz enfeksiyonunu durduramadığından elde edilen iyi netice bir vitaminin tesiri olarak

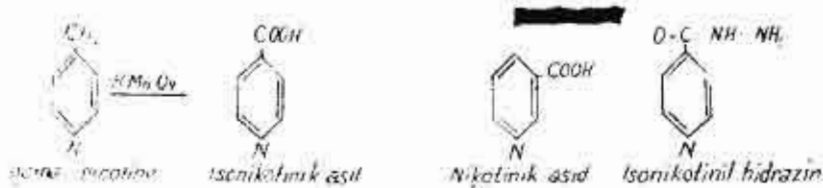
kabul edilemez. Nitekim vitamin tesiri bakımından nikotinamidin bir öncüsü olarak kabul edilebilen triptofan, böyle bir kemoterapötik tesir göstermemiştir (13).

Nikotinamidle klinikte elde edilen neticeler tatminkâr olmamakla beraber, labrasuarda vazîh bir antitüberküloz tesir gösterişi, yeni bir tüber küloz ilacı bulmak için yapılan araştırmalarda daima göz önünde tutulmuştur. Böylece nikotinik asidin muhtelif derivelere ve bu derivelere yine tüberküloza karşı tesiri malûm olan thiosemicarbazone'larla yaptığı bileşikler tecrübe edildi. Bu maddeler arasında isonicotinyl hydrazine, toksisitesinin azlığı ve aktivitesinin fazlalığı ile temayüz etti.

II. ISONICOTINYL HYDRAZINE'İN GENEL VASIFLARI

1 — Şimik bünyesi :

Muhtelif ilaç firmaları tarafından piyasaya ayrı ayrı isimlerle (Rimifon, Nydrazid, Nicotibine, Neoteben v. s.) çıkarılan bu yeni ilacın müessir maddesi isonicotinylhydrazine, kimya vasıfları bakımından 1912 den beri tanınmaktadır. Katraun distillasyon mahsullerinden kolaylıkla elde edilebilir. Distillasyondan arta kalan maddeler arasında bulunan "Gama picoline"ın $KMnO_4$ ile oksidasyonu isonikotinik asidi verir. Isonikotinik asidin etil esteri hydrazine (H_2N-NH_2) ile irca edilerek hidrazid teşekkül eder (5).



Bu ilacın isopropil (=Marsilid) ve glikozil derivelere de aktif bulunmuştur. Hidrazid gurubunun bulunuşu farede aktivite için lüzumludur. Fakat alifatik hidrazidlerle basit aromatik hidrazidlerin vivo tesbit edilebilir bir aktivite göstermiştir (3).

2 — Antitüberküloz tesiri :

a) In vitro. Isonicotinil hydrazinin tüberküloz balısına karşı in vitro gösterdiği aktivite fevkalâde yüksektir : CC. de 0,25—0,05 gama konsantrasyonları basilin inkişafını on dört gün tam olarak durdurur. Serumlu sentetik vasatta ise aynı inhibisyon için konsantrasyon iki misli fazla olmalıdır. Isopropil derivesi (Marsilid) nin aktivitesi daha azdır (25). Ümumiyyetle in vitro aktivite tecrübeleri H_2 , Rv suşu ile yapılmaktadır (6). In vitro tecrübelerde isonicotinil hidrazin, Tb. basilinin bovinus tipine karşı humamus tipinden daha az müessirdir. Aynı fark Streptomisinde de görülür.

b) In vivo Farede kilo başına 2 mgr. olmak üzere diyeteye ilâve edilerek verilen isonicotinilhidrazin, tecrübi tüberkülozun inkişafını durdurur. Maymunda tüberküloza karşı normal olarak hiç bir muafiyet teşekkül etmediğinden hastalık kısa zamanda

fatal olarak sonlanır. Bu sebeple tüberkülozlu bir maymunda isonikotinil hidrazin'le elde edilen iyi netice çok demonstratiftir (28). Tavşanın bovin tipi Tb. basili ile enfeksiyonunda isonikotinilhidrazin, PAS, Streptomisin ve Conteben'e üstün bir tesir göstermiştir (7). Farede ise Mycobacterium tuberculosis'in Ravenel suşu ile yapılan standard bir enfeksiyonda isonikotinik asid hidrazid, asgari müessir doz bakımından PAS'tan 700 defa daha aktif bulunmuştur (3).

c) Tesir tarzı. Bu yeni tüberküloz ilacının in'vivo bakteriyostatik tesirinden başka in'vivo bakterisid olarak da tesir ettiği kabul edilmektedir. Intravenöz yahut intranasal olarak Tb. basilinin humanus tipi ile enfekte edilen beyaz fareler ayrı gruplar halinde 21 gün Isonikotinilhidrazin, streptomisin, PAS veya Tibione (=thiosemicarbazone) la tedavi edilmişlerdir ve tedavinin kesilmesinden 21 gün sonra muayene edilmişlerdir. Bu müddetin hitamında diğer ilaçların tesirleri tamamen zail olarak hastalık tekrar alevlendiği halde, isonikotinilhidrazinle tedavi edilen farelerde tüberkülozun seyri kat'i bir inhibisyon göstermiştir.

Isonikotinilhidrazin, paraaminobenzoik asidle antagonizma göstermemek bakımından sulfamidler ve PAS'tan ayrılır. Kemoterapötik tesirinin mekanizmasını izah için henüz vakit erkendir. Bununla beraber bazı mütalâalar ortaya atılmıştır. Umumi kanaat bu tesirin Tb. basilinin nikotinamid metabolizması ile ilgili olduğu merkezindedir. Nikotinamidin antibakteryel tesirinin "bakteryel bir hipervitaminoz" tarzında izah edilmek istendiğini yukarıda görmüştük. Burada ise nikotinik asidle isonikotinik asid hidrazid arasında strüktür analogisine istinat eden ve ilk defa Wood tarafından sulfamidlerle paraaminobenzoik asid için ileri sürülen "kompetitiv antagonizma-rekabet zıddiyeti" nazariyesi bahis konusu olabilir. Filhakika aşağıdaki cetvelde de görüleceği gibi tüberküloz basilinin kendisi için lüzumlu muhtelif maddeler arasında kantite bakımından en fazla nikotinik asidi sentez etmesi bu nazariyenin lehinde kabul edilmektedir (5).

Tüberküloz basili kültürlerinde tesbit edilen Esansiyel metabolitler
CC. de mikrogram olarak

Paraaminobenzoik asid	0,02 gama
Riboflavin	1,50 ..
Biotin	0,06 ..
Nikotinik asid	51,00 ..
Inosit	mevcut
Folik asid	..
Pantotenik asid	..
Pirodoksin	..
Thiamin	..

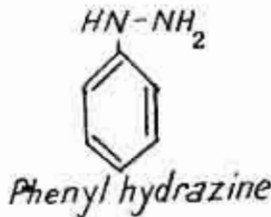
d.) Tesir spesifitesi : Isonikotinilhidrazin münhasıran tüberküloz basiline karşı müessir bulunmuştur. Streptococcus hemolyticus, Pneumococcus pneumoniae type I, Salmonella Schottmuelleri, Trypanosoma equiperdum, Trichomonas vaginalis ve fare enflüenza virüsüne karşı tesirsiz olduğu tesbit edilmiştir. (8). Yalnız hafif bir antifungal tesirinden bahsedilmektedir.

e.) **Rezistans husulü** : Daha nikotinamidin fare tüberkülozu üzerinde ki tesirleri araştırılırken, tüberküloz basilinin bu maddeye karşı mukavemet kazanabildiği görülmüştü (13). Aynı şey isonikotinil hidrazin derivelinde de mümkündür. Bu ilaçlara mukavim H_2 , Rv suşları elde etmek için ilaç ihtiva eden Tween-albümin vasatlarında seri halinde nakiller yapılmış ve böylece iki haftalık entervallerle 7 pasajdan sonra marsilidin inhibisyon yapan normal dozunun 5 misline karşı mukavemet husule geldiği tesbit edilmiştir (25).

3 — Toksik tesirleri :

a.) **Akut toksisite** : Isonikotinilhidrazinin toksik dozları hayvanlarda santral sinir sisteminin tebhühine ait eksitasyon halleri ve tonik-klonik kramplar husule getirir. Ölüm, solunum merkezini felci neticesidir. Kalb, teneffüsten sonra durur. Farede LD 50 (Hayvanların yarısını öldüren doz) ortalama olarak vücut ağırlığının kilosuna başına 150 mg. dir. Bu miktarın ilâcın tatbik şekline (ağız, cilt altı, adale, damar ve periton içi) göre büyük bir fark göstermeyişi rezorpsiyonun kolay olduğunu gösterir. Köpekler bu ilâca karşı daha az tahammül gösterir. Entavenöz olarak 100 mg/kg. dan sonra hayvanlar eksite ve huzursuz bir hale girmişler ve nihayet konvülsiyonla ölmüşlerdir. Hayvanlardaki bu toksik belirtilerin muayyen bir latent devrinden sonra zuhuru çok karakteristiktir. Farede yaptığımız çok mahdut sayıdaki toksikolojik tecrübelerde subkutan olarak kilo başına 250-500 mg. isonikotinilhidrazin zerkettiğimiz halde toksik belirtilerin ancak bir saat sonra husule geldiğini müşahede ettik. Bu hayvanlar önce huzursuzluk ifade eden sağa-sola koşma hareketleri göstermişler. bu esnada "kuyruk reaksiyonu" ve midriyazis teşekkül etmiş ve hayvanlar bir müddet sonra klonik-tonik krampla ölmüşlerdir. Kg. başına 125 mg. ilâc zerkedilen fareler ölmemiştir. Konvülsif arazın geç gelişi ilâcın ya kan-liquor seddinden geçerken bir gecikmeye uğramasını, yahut toksik bir ara metabolizma maddesine tahavvülünü veyahutta her iki ihtimalin birden vukuunu gösterir (23).

b.) **Subakut toksisite** : Köpekte tekrar edilen yüksek dozlarla eritrosit sayısının ve hemoglobin miktarının azaldığı tesbit edilmiştir. Eritrosit sayısı ile birlikte retikülosit ve lökosit sayısı azalmadığından, teşekkül eden bu aneminin aplastik tarzda olmadığı kolayca ispat edilebilir. Klinikte Phenylhydrazine ve acetylphenylhydrazine Polycythemia vera tedavisinde kullanıldığından (6), bu ilaçların da hemolitik olarak tesir ettiği düşünülebilir.



Fakat bizzat hydrazine'in böyle bir hemolitik tesiri olmadığından bu hydrazine'li tüberküloz ilaçlarının da eritorisitler üzerine phenylhydrazine'le aynı şekilde tesir ettiği şüpheli görülmektedir (2).

c) **Kronik toksite** : Köpekte günde kilo başına 25 mg. isonikotinilhidrazine vermek suretile iştahsızlık, ağırlık kaybı, ataksi, titreme, yere yıkılma, tonik ve klonik kramplar ve 2-4 ncü haftada ilerleyen bir sarılık teessüs etmiştir. İkter, karaciğerin yağlı degenerasyonu neticesidir. Fakat ilaç ani olarak kesilecek olursa, karaciğer degenerasyonunun yerini parenkima regenerasyonu aldığından karaciğer hasarı reversible gibi görünüyor (23).

4 — Farmakolojik tesirler :

Bu yeni ilacın farmakolojik tesirleri muhtelif cephelerden incelenmiş ve tecrübe hayvanlarında 1-10 mg/kg. dozlarında ancak hafif farmakodinamik tesirler müşahade edilmiştir (2).

a.) **Otonom sinir sistemine tesiri** : Bu ilacın antikolinergik-Parasempatikolitik tesirleri muhtelif metotlarla araştırılmıştır. İzole tavşan barsağında asetilkolinle husule getirilen hipertonic hali çözmek için isonikotinilhidrazin atropinin 1/100 ünden, Marsilid ise 1/200 ünden daha az bir aktivite göstermiştir. Peristaltizmi durdurmak için ise çok yüksek dozlara lüzum hasıl olmuştur. Tavşanda pilokarpin zerkederek husule getirilen silya ifrazına, kilo başına 25 mg. Rimifon, 50 mg. Marsilid gibi çok yüksek dozların cilt altından verilmesiyle dahi mani olunamamıştır. Keza aynı yüksek dozlar, kedide Methacholine'in periton içine zerkile husule getirilen göz yaşı ifrazını durduramamıştır. Tavşanda ilacın konjunktival keseye % 1 nisbetinde lokal tatbiki göz bebeğinde her hangi bir değişiklik husule getirmemiştir. Bronkiolitik aktivite için test olarak kobayda ya yüzde 0,50 methacholine veya yüzde 0,33 histamin solüsyonu aerosolunun yaptığı bronkospazm ele alınmıştır. Rimifon ve Marsilid, hayvanlar aerosol'a maruz kalmadan yarım saat önce entrapitoneal olarak zerkedilmiştir. Böylece Rimifon, atropinin yirmide biri kadar aktif bulunmuştur. Marsilid ise hayret verici bir şekilde atropinden 50 misli daha kuvvetli tesir etmiştir.

Otonom sinir sisteminde ganglion blokajına ait tesir narkotize kedide membrana nictitas üzerinde kontrol edilmiş ve ancak cüz'i bir tesir müşahade edilmiştir.

b.) **Nöromusküler intikale ait tesir** yine narkotize kedide sıyatik sinirini elektrikle tenbih ederek kontrol edilmiş ve bu ilaçları verdikten sonra ön tibial adalelerin kontraksiyonunda bir değişiklik görülmemiştir.

c.) **Kan basıncı tahavvülâtı**, uyutulmuş köpekte karotis arterine kanül koyarak manometre ile ölçülmüştür. Entravenöz olarak zerkedilen ilacın direkt tesirinden başka vagusun tenbihi, karotis arterinin sıkıştırılması veya asetilkolin, yahut adrenalin zerkleriyle kan tazyikinde husule getirilen indirekt değişimler de kontrol edilmiştir. 8 mg/kg. değişiklik meydana getirmemiş, keza basınçta husule getirilen indirekt reaksiyonlar da değişmemiştir.

d.) Antihistaminik tesir izole kobay bağırsağında araştırılmış ve Benadryl'in 1/1000 inden daha az bir aktivite tesbit edilmiştir. Keza histamin aerosoluna maruz bırakılan hayvanlarda bu ilaçlar mutad Antihistaminiklerle mukayese edilebilir bir tesir göstermemiştir.

e.) Antipiretik tesirin araştırılması için tavşana entavenöz olarak 0,1 cc. E. Coli süspansiyonu (CC. de 6 billion mikroorganizma) zerkedilerek ateş husule getirilmiştir. Kilo başına 2-4 mg. isonikotinihidrazinin ve 4-16 mg. isopropil derivativesinin bu ateşe hiç bir tesiri olmamıştır.

f.) Lokal anestetik tesir tavşan korneasında araştırılmış, fakat böyle bir tesir müşahade edilmemiştir.

III. İNSANDAKİ TESİRLERİ

1 — Rezorbsiyon, vücutta dağılışı ve itrahi (10).

Per oral alınan isonikotinihidrazin mide-barsak yolundan kolayca rezorbe olur. Böbrek fonksiyonu normal olan kâhil şahıslarda ağızdan verilen 140-200 mg. lık bir tek dozdan sonra âzami kan seviyesi (CC.de 1.3 3.4 gama) 1 ve 6 ıncı saatlar arasında tesbit edilmiştir. İdrarda ise ilk iki saattan sonra itrah hemen, hemen sabit bir şekilde cereyan eder. 24 saat zarfında ilâcın 47, 8-70, 7 % si idrarla değişmemiş bir şekilde çıkarılır. Tükrük ve gaitada da önemli konsantrasyonlarda bulunabilir. Ağızdan verilen kg. başına 2-3 mg. lık ilâç dozundan 3 saat sonra, şahıs menenjitli olsun veya olmasın, liquor cerebrospinaliste müessir konsantrasyonlarda ilâç tespit edilebilir. Anpiyemli bir hastada ağızdan alınan 2 mg./kg. lık bir tek dozdan 2 saat sonra plevra mayiinde ilâç bulunmuştur.

Günde iki müsavi doz halinde kilo başına cem'an 3 mg. ilâcı devamlı bir surette alan hastalarda her hafta sonunda aynı şartlar altında kandaki ilâç kesafetleri ölçülmüş ve 5 hafta zarfında tespit edilen rakkamların farklı olmayışı, ilâcın vücutta birikmediğini göstermiştir.

2 — Tüberkülozlu hastalarda alınan neticeler :

Bu ilâçlara ait (Rimifon, Marsilid, Isonicotinyl-glucosyl-hydrazine) ilk klinik denemeler Robitzek ve arkadaşları tarafından New-York'ta Sea View Hospital'de yapılmıştır. Müellifler 4-15 haftalık bir tedavi süresine tâbi olan 92 akciğer tüberkülozlu hastada aldıkları iyi neticeleri bildirmişlerdir. Bu hastalar arasında bilhassa iki taraflı, had, faal ve müterakki kazeöz-pnömonili 44 vak'ada alınan neticeler son derece dikkati çekicidir. Bu son guruba dahil olan hastalar önceden vasati olarak 5 ay streptomisin PAS, ve kollaps tedavisine tâbi tutulduğu netde hastalıkları stasyonere veya progressiv bir karakter gösteren "ümitsiz" vak'alardır. Hepsinin balgamında BK müspet, ateşleri 1-5 aydanberi yüksek bir şekilde devam ediyor, ve mütemediyen kilo kaybediyorlardı. Hastalarda mebzul bir şekilde öksürük balgam ve ayrıca iştahsızlık ve asteni hali vardı.

5 hastada akciğirden başka diğer organ tüberkülozları da mevcuttu. İlaç akciğer tüberkülozunun dışında menenji, periton, barsak, dil, boğaz, kulak, kemik ve mafsal tüberkülozlarında da tecrübe edilmiş, aynı şekilde müessir olduğu görülmüştür.

Memleketimizde de İstanbul Üniversitesi II. nci Dahiliye (11) ve Tedavi Klinikleriyle (26), Heybeliada Sanatoryumunda (12) bu ilaçla yapılan klinik tecrübelerle ait bildirilen ilk raporlar ümit vericidir.

Biz ilacın hastalarda ki tesirini yukarıda bahsettiğimiz 44 kazeöz-pnömonili vak'adaki neticeleri gözönüne alarak hülâsa etmeğe çalışacağız (22). Ayrıca diğer klinisyenlerin mühim gördüğümüz müşahade ve mütalâalarını da buraya ekliyeceğiz.

A.) Umumi entoksikasyona tesiri :

a.) Ateş : Hastaların bazısında 1-2 günde, bazısında ancak 3 haftada olmak üzere 44 hastanın 42 sinde ateş normale düşmüştür. Farmakolojik tecrübeler ilacın antipiretik tesiri olmadığını gösterdiğinden ateşin düşmesi bizzat enfeksiyona tesirden ileri gelmektedir.

b.) Subjektif iyilik hissi : Hastalarda mevcut olan apati ve uyuşukluk ikinci haftada zail olmuş ve henüz objektif bir salah müşahade edilmeden hastalar kendilerini iyi hissettiklerinden bahsetmişlerdir.

c.) İştihâ : Bazı hastalarda oburluk derecesine varan iştihâ artması çok karakteristiktir. Almanya'da Prof. Klee hastalarda görülen bu iştihâ artması ve açlık hissiyle yakından alakadar olmuştur (14). Nikotinic asidin, histamin'e benzer bir tesirle mide asiditesini artırdığı malumdur. Klee isonicotinyldiazine (Neoteben) in de bazı hastalarda mide ifrazını artırdığını tesbit etmiştir. Bu müellif ayrıca Neotebenin, nikotinic asid gibi kan şekeri de düşürdüğünü bildirmektedir. Bu husus diğer müellifler tarafından da teyid edildiği takdirde Prof. Frank'ın insüline mukavim bir diyabetik tüberkülozlu da bu ilaçla aldığı fevkalâde müsait neticeyi (11) daha iyi anlayabiliriz.

Şu halde iştihâ artması ilacın antitüberküloz tesiri hakkında bir kriteriyum olamaz. Filhakika bir hastanın balgamındaki basil, kültür muayenesinde ilaca karşı mukavim bulunduğu halde, bu hastada da iştihâ artması müşahade edilmiştir (14).

d.) Vücut ağırlığı : 44 hastanın hepside kilo almış ve 8 haftalık tedavinin sonunda hemen hemen bütün hastalar normal - fizyolojik ağırlıklarını bulmuştur. Ağırlık artması, iştihanın açılması, ateşin düşmesi ve diğer toksik tesirlerin zail olmasına bağlı olup vücutta her hangi bir su retansiyonu ile izah edilemez. Sağlam tecrübe hayvanlarında bu ilaca bağlı ağırlık artması müşahade edilmediği gibi, bilâkis bahsedilen guruba dahil ve muhtemelen amyloidoz'a bağlı ödemleri olan bir hastada bu ilaçtan sonra diürezin arttığı ve ödemlerin çözüldüğü tesbit edilmiştir.

e.) Cilt turgoru : Cildin turgor ve yağlanması azaldığı vak'alarda tedavinin ikinci veya üçüncü haftasında hastaların cildi normal hale avdet etmiştir.

f.) Sedimentasyon : Klinik salah ile birlikte, pek çabuk olmamakla beraber, sedimentasyonda da azalma tesbit edilmiştir.

B) Mevzii lezyonlara tesiri :

a.) Öksürük ve balgam : Öksürük ve balgamdan kurtulma tedavinin ikinci haftasında muntazam bir şekilde tesbit edilmiştir. Ekseriya önce balgam sonrada öksürük kesilir. İkinci haftadan sonra hiç bir hastaya öksürük ilacı vermeye lüzum kalmamıştır.

b.) Basil çıkarma : 4-15 haftalık tedavi esnasında hepsi basil çıkaran 44 hastanın 8 inde kat'i surette, mide muhteviyatında dahi basil bulunmamış on bir hastada ise basil muayenesi bazan müsbet, bazan menfi netice vermiştir. Müsbet bulunan diğer vak'alarda da basillerin miktarı önemli derecede azalmıştır.

c.) Röntgen bulumları : Yukarıda bildirilen tedavi süresi içinde 44 hastanın yarısında bir değişiklik tesbit edilmemiş, diğer 22 vak'anın 5 inde eksüdasyon azalmış, 17 inde kaviteler küçülmüştür.

d.) Ekstrapülmoner lezyonlardaki değişiklikler :

LarenjitTb. li hastalarda ağrı az zamanda zail olarak hastalar kolayca yutabilmiş ve kısalmış olan sesleri norml şekle avdet etmiştir. Larengoskopik muayenede ülseratif vitirenin kısa zamanda sikatrize olduğu tesbit edilmiştir.

İçlerinden çoğuna önceden 1200 gr. gibi çok yüksek miktarlarda streptomisin tatbik edilmiş olan ortopedik tüberkülozlu hastalarda bütün sathi lezyonlar kapanmış ve derin lezyonlarında ekserisi salâh bulmuştur (21).

Peritonit tüberküloz sekeli olarak karın ön cidarında çok uzun zamandan beri mevcut olan bir fistül, tedavinin 25 inci günü tamamen kapanmıştır.2 Plörezi vak'asında epaınmanın daha sür'atli olarak çekildiği tesbit edilmiştir (26).

3 — Tâli tesirleri :

Isonikotinilhidrazin ve bunun isopropil derivesi ile tedavi edilen hastalarda sık görülme derecesine göre şu tâli reaksiyonlara tesadüf edilmiştir. Alt esktremitelerde çekilmeler, baş dönmesi, bacaklarda takatsızlık, idrar etme zorluğu, kabızlık, reflekslerde artma, dalgınlık ve sersemlik hali, uykusuzluk, ağızda kuruluk ve madeni lezzet, başağrısı, dispne d'effort, miyopi tarzında görme bozuklukları, geçici cilt dökümleri ve kulak çınlaması. Ayrıca labratuvar muayenelerinde bazı hastalarda hemoglobin ve eritrosit miktarında hafif bir düşme, eser halinde albüminüri görülmüş, nadiren de idrarda hyalen ve granülo silendirler tesbit edilmiştir. Bütün bu tâli araz umumiyetle tedavinin 2-4 üncü haftasında zuhur edip, 7-8 inci haftasında kendiliğinden zail olur. Bunlardan reflekslerin artması, adalelerde çekilme ve sıçramalar, uykusuzluk ve dalgınlık ilâcın santral sinir sistemine tesiri neticesidir. Baş dönmesinin de vazomotor merkezle ilgili olması muhtemeldir, çünkü vertij krizleriyle birlikte muvakkat bir hipotansiyon ve taşikardi görülmektedir. Ağız kuruluğu, kabızlık ve idrar etme zorluğu atonom

sinir sisteminden daha ziyade parasempatik blokajı tarzında olup prostigmin vasıtasile izale veya tahfif edilebilir.

Marsilid, isonikotinilhidrazin'e nazaran daha fazla tâli reaksiyon husule getirmektedir.

4 — Dozaj ve verilış tarzı :

Isonikotinilhidrazin umumiyetle peroral tabletler halinde kullanılır. En ziyade tavsiye edilen doz, vücut ağırlığının kilosu başına 3-6 mg. dir. Bazı müellifler ise 10-15 mg. gibi yüksek dozlarla daha sür'atli netice alınacağını bildirmektedirler. Bununla beraber dozun yüksekliği ile tâli reaksiyonların husulü arasında paralelisma mevcuttur. Herhalde günde kilo başına 15 mg. ı geçmemelidir. Günlük doz üç müsavi kısma bölünerek yemeklerden sonra verilir. Aç karına verilince baş dönmesinin daha çok görüldüğü bildirilmiştir.

İlacın zerke amhsus 2 % lik izotonik mahlülleri de yapılmıştır. Bu mahlülden spesifik ampiyem veya seröz plörit vak'alarında plevra içine 5 cc. (100 mg.) zerkedilebilir. Bununla beraber plörezi vak'alarının başlangıcın da ilacı ağızdan vermek kâfidir, intraplöral yola lüzum yoktur. Eksüda mevcutken plevra içine tatbik, hiç bir reaksiyon husule getirmez; fakat mayı çekildikten sonra intraplöral zerk ateş husule getirebilir. Aynı mahlülün 1-2, 5 cc. ü, 10 cc. liquor'la dilüe edilerek menenjit vak'alarında intralumbal kullanılmış ve her hangi nahoş bir tesir müşahade edilmemiştir (14). Lokal tatbikte 1 % lik mahlülü uygun bulunmuştur. Bu dilüsyonda Monaldi drenine ve fistüller içine verilebildiği gibi inhalasyonda da kullanılabılır.

Isonikotinilhidrazinle tüberküloz tedavisi hakkında, bilhassa tedavinin süresi ve diğer tüberküloz ilâçları ile kombinasyonu bakımından henüz tespit edilmiş bir şema mevcut değildir. Fakat klâsik hijyen ve diyet tedbirlerinden vazgeçilemeyeceği ve lüzumlu vak'alarda ilacın cerrahî tedavinin yerini alamıyacağı bir hakikattir. Şimdiye kadar klinikte bu ilâca karşı mukavemet teessüsü bildirmemişse de zamanla böyle bir rezistans husulü mümkün görülmektedir. Ayrıca isonikotinilhidrazine karşı primer olarak mukavim Koch basili suşları da müşahade edilmiştir (14).

Bu ilacın fiyatının ucuz oluşu tüberküloz tedavisindeki değerini bir kat daha arttırmaktadır. Fakat ucuzluk ilacın suüstimalini kolaylaştıracağından bu hususta hekimlerin daha uyanık davranması icap edecektir.

ADDENDUM : PYRAZINAMİDE

Mc. Kenzie ve arkadaşları tarafından beyaz farenin eksperimental tüberkülozunda nicotinamide ile elde edilen neticelerin (13) Lederle labratuarlarında tekrarı sırasında Pyrazinamide de fare tüberkülozuna müessir olduğu tespit edildi. Isonicotinylhidrazine den farklı bir bünyeye sahip olan bu tüberküloz ilacı Aldinamide adı ile piyasaya çıkarılmıştır. Bu ilâçla yapılan labratuar ve kilinik tecrübelerine ait American Review of

BAĞIRSAX BAKTERİLERİNİN ÇABUK TEŞHİSİ İÇİN KULLANILAN KOMPLEKS YENİ ÜRETİM YERLERİ

Dr. Aral GÜRSEL

Gerek insan ve gerekse hayvanların mühim hastalıklarının amilleri olan bağırsak bakterilerinin (Enterobakterilerin) teşhisi malûm olduğu üzere oldukça karışık ve uzun sürer. Bir enterobakterinin tam bir teşhisi ekseriya haftalarca sürmektedir. Halbuki tedaviyi yapacak olan hekimin bu kadar uzun bir zaman bekliyemeyeceğı ve bu gecikmenin kendisini haklı olarak sabırsızlandıracağı muhakkaktır.

Bu vaziyet karşısında, pratisiyen hekimi bekletmemek için, çabuk fakat buna rağmen kat'i teşhise lüzum vardır. Bu şekil bir teşhise aşağıda bahsetmek istediğim bu son yılların mahsulü olan yeni üretim yerleri ile kabil olmaktadır.

Bu bildirmek istediğim yeni üretim yerlerindeki teşhis için, evvelâ mikrobun saf olarak tecridine lüzum vardır. Tecrid malûm olan klâsik vasatlar üzerinde yapılmaktadır.

Bu usulle mühim olan enterobakterilerden her hangi birisi 48 saat gibi kısa bir zamanda teşhis edilebilmekte ve gerek hastayı ve gerekse tedaviyi yapan hekimi beklemeden kurtardığı gibi zamanında müdahaleyi de mümkün kılmaktadır.

Demek oluyor ki 24 saat tecrid ve 24 saatte idantifikasyon için kâfi gelmektedir. Salmonellaların tecridi için en pratik vasatlar :

- 1 — Müller-Kauffmann'ın zenginleştirme vasatı,
- 2 — Selenitli üretim yerleridir.

Gerek Müller-Kauffmann ve gerekse selenitli üretim yerleri bilhassa Salmonellaların tecridinde kullanılmaktadır. Bunlarda Koli ve Proteusların üremesi geciktirilmekte ve yahutta biryant yeşili ve safra tarafından inhibe edilmektedir. Bütün gram müsbet basiller de inhibe olurlar. Bu vasatlar Dyzanterilerin aranmasında kullanılmamalıdır. Her iki vasatta birer zenginleştirme yeri olduklarından ekildiklerinden 5 saat sonra bunlardan asıl izolman vasatlarına geçilebilir. Yalnız ihtiyatı elden bırakmıyarak 18 saat sonra ikinci bir tecrid ekimi yapılmalıdır.

Asıl tecrid vasatlarına gelince bunlar her çalışanın kendi alışkanlığına göre kullanılır. İdantifikasyon işine geçmeden evvel muhtelif enterobakterilerin muhtelif tecrid vasatlarındaki hususiyetlerini şematik olarak verelim.

1 — Laktozlu turnesollü jeloz	Mavi koloni—Salmonella Kırmızı koloni—Echerichia (koli)
2 — Drigalsky üretim yerinde	Mavi koloni—Salmonella, Shygella, Proteus Kırmızı koloniler — Echerichia
3 — S. S. üretim yerinde	Renksiz koloni—Salmonella, Shygella Kırmızı koloni—Echerichia, Aerobacter
4 — Kristensen üretim yerinde	Kırmızı koloni—Salmonella Yeşil koloni —Echerichia Siyah koloni —Proteus
5 — Wilson-Blair üretim yerinde	Siyah koloniler—Salmonella typhi Islak siyah kol—Salmonella Enteritidis Yeşil koloniler —Paratifolar, Sal. Typhi mbrrium, Sal. Suipestifer Esmer kraterli koloniler — Sygellalar (Flexner veya Sonnei)

Tecrid yeri olarak daha pek çok vasatlar kullanılabilirse de bu yukarıda saydıklarımız en selektif olanlardır.

İdantifikasyon :

İdantifikasyon, tecrid vasatından alınan şüpheli kolonilerle yapılmaktadır. Ayrılan mikrobu kendine has biyomik evsafını en kısa bir zamanda ve emin olarak çıkarabilmek üzere HAJNA'nın teklif ettiği üretim yeridir, laboratuvarımızda da kullanarak elde ettiğimiz neticelere göre bu güne kadar kullanılanların en pratiği ve çabuk cevap verenidir.

Hajna tekniği, formüllerini ve üretim yerlerinin hazırlanmaları ile kullanma tekniklerini aşağıda bildireceğimiz üç tüpten ibarettir. Bu üç tüp en aşağı 8 biyomik karakteri meydana çıkararak cevap vermektedir. Bunlardan 1 No. lu tüpte mikrobu üreaz yapısı yapmadığı ve indol verip vermediği görülmektedir.

2 No. lu tüp mikrobu manniiti fermante edip etmediğini, mannitten gaz yapısı yapmadığını ve mikrobu hareketli olup olmadığını göstermektedir.

3 No. lu tüp ise mikrobu laktozu fermante edip etmediğini, glükozu fermante edip etmediğini, gaz yapısı yapmadığını ve H₂S husule getirip getirmediğini göstermektedir.

Bu yukarıda sayılan biyomik karakterlerin bilinmesi de bir enterobakterinin bakteriolojik idantifikasyonu için kâfi gelmektedir. Bunlardan 1 ve 2 numaralı vasatların

yerine Kendall ve Ryan ile Sandholzer vasıtları da kullanılabilirse de alınan neticeler çok daha mahdut kalmaktadır.

Hajna tüplerine yapılan ekimler tecrid vasatlarındaki bir tek şüpheli koloniden yapılmalıdır. Yalnız şunu da unutmamalı ik böyle bir vasattaki koloniler daima saf olmayıp altlarında diğer mikrop veya bir koloniyi de ihtiva edebileceğinden, muhtelif kolonilerinden bir kaç seri tüp ekilmelidir. zira bu vasatlar ancak iyice tecrid edilmiş saf kültürlerle iyi netice vermektedir.

Hajna tüplerinin hazırlanması, ekilmesi ve okuma tekniği :

1 — Üre indol vasatı : Bu vasat Fergusson ve Hook'un üreli üretim yerine 0,3 gram l. Tryptophane ilâvesile indolün aranmasına elverişli bir şekilde tadil edilmiş bir vasattır.

Formülü :	l. Tryptophane	0,3 gram
	PO,KH ₂	0,1 gram
	PO,K ₂ H	0,1 gram
	Na Cl	0,5 gram
	Üre (saf)	2,0 gram
	Alkool (95° lik)	1 cc.
	% 1 Ruj fenol sol.	0,25 cc.
	Eau distillée	100 cc.

Bunlar hepsi birbirine karıştırılıp eritildikten sonra filtrasyonla sterilize edilir ve ufak tüplere 0,5 cc. taksim edilerek kullanılır.

Ekilmesi : Sentetik olan bu vasat bol bol ekilmelidir. Üretme 37°lik etüvde yapılır.

Okunması :

1 — Şayet mikrop üreaz yapıyorsa ammonium karbonat husulü ile vasat kalevi vaziyete geçer ve 2-4 saat zarfında menekşe rengini alır. Aksi halde başlangıçtaki tatlı kırmızı rengini muhafaza eder.

2 — İNDOL — 24 saat sonra aşağıda formülü yazılı Ehrlich veya Kowaks miyarı ile aranmaktadır.

=Paradimethylaminobenzaldehyd	5 gram
Alkool amilik	75 cc
H Cl (saf)	25 cc

Evvelâ aldehyd 60°lik ben maride alkoolün içerisinde eritilir ve soğuduktan sonra üzerine damla damla olarak asit aktılmalıdır. Reaktif renkli ve tercihan sarı şişelere konarak karanlıkta saklanmalıdır.

İndol aranması için kültür tüpüne 4-5 damla reaktif damlatılır. İndol müsbet ise tüpün üst kısmında kiraz kırmızısı renginde bir halka teşekkül eder. Aksi halde ancak reaktifin sarımsak rengi görülür.

2 — Mannitol Mobilite (Hareket) Üretim Yeri :

Pepton	20 gram
Jeloz	5 gram
Mannitol	10 gram
% 1 Ruj fenol	2,5 cc.
Eau distillée	1000 cc.

Hafif jelozlu olan bu vasat tüplere taksim edilip sterilize edildikten sonra dik olarak dondurulur ve kullanılır.

Ekilmesi : Tohumu havi öze jelozun tam ortasından tüpün dibine kadar batırılarak ekilir ve 37°de üretilir.

Okunması :

1 — Hareketli olan basiller yumuşak olan bu vasatta ekiliş battından bütün vasata dağılır ve bunu bulandırır. Hareketsiz basiller ise dağılmadıklarından kültür ancak ekim çizgisine münhasır kalarak vasat berrak görülür.

2 — Mannitol fermante edilmiş ise vasat sarı renge döner. Aksi halde başlangıçtaki kiraz kırmızısı rengini muhafaza eder.

3 — Laktöz-Glikoz-H₂S (Hajna) Üretim Yeri :

Bir tek tüpte dört mühim cevap almaya müsait olan bu vasat aşağıdaki şekilde hazırlanır.

Eau distillée	1000 cc
Jeloz	13 gram
Pepton	20 gram
Na Cl	5 gram

eritilerek pH 7,4 de ayarlanır ve üzerine

Laktöz	10 gram
Glüköz	1 gram
Thyosulfate de soude	0,2 gram
Sulfate de fer ammoniacal	0,2 gram
% 1 sudaki ruj fenol solüsyonu	2,5 cc

son pH gene 7,4 dür.

Vasat tüplere 12 şer cc. olarak taksim edilir ve 115 derecede 20 dakika sterilize edilir. Otoklavdan çıkarılan tüpler o şekilde yatırılır ki diplerinde hiç olmazsa 2 şer santimetre yüksekliğinde bir dik jeloz kısmı kalmış olsun. Ancak hemen kullanılacak tüpler yatırılmalıdır, diğerleri kapüşonlanarak karanlık ve serin bir yerde saklanmalıdır. Bunlar kullanılacakları zaman bennaride eritilerek yatırılmalıdır. Zira taze eritilerek yatırılmış bir vasat eski yatık tüplere nazaran çok daha iyi ve sarıh neticeler vermektedir.

Ekilmesi : Vasatın dip kısmındaki dik jeloz kısmı ortasından pikürle, yatık kısmı ise aynen yatık jelozdaki gibi sık sık paralel çizgiler yaparak ekilmelidir. Netice 24 saat 37°lik etüvde inkübasyondan sonra okunur.

Okunması :

1 — Jelozun dik kısmı rengini değiştirmese glüköz fermante edilmemiş demektir. Aksi halde bu kısmın rengi sarıya döner.

2 — Mikrop gaz yapıyorsa jelozun dik kısmında hava kabarcıkları görülür.

3 — Yatık jeloz kısmı rengini değiştirmese laktöz fermante edilmemiş demektir. Aksi halde bu kısmın rengi döner.

4 — H₂S husulü ise vasatın dik kısmı ile yatık kısımlarının birleştiği bölgede siyah bir halkanın görülmesi ile veyahutta bu bölgenin siyahlaşması ile anlaşılır. Sırası gelmiş iken şunu da kaydetmeye değer ki yaptığımız çalışmalar sırasında tifo basiline bu siyahlaşma bazen biraz gecikmektedir.

Hajna tüplerinin hazırlanış, ekiliş ve okuma teknikleri bildirdikten sonra idanti-fikasyon sırasında bir kolaylık olmak üzere en mühim bağırsak bakterilerinin bu uç vasat üzerindeki bioşimik karakterler sayfa 176 da bir tablo halinde bildirilmiştir.

Böylece ilk neticeyi alıp alâkalı hekime tedavisini yapabilmek üzere, cevabı ver-dikten sonra esas tip tayinine geçilebilir. Zira malûm olduğu üzere halen pek çeşitli antijenik ekipmana malik olan enterobakterlerin ve bilhassa salmonellaların pek çok nev'ileri vardır. Antijenik tip tayinleri hususi hazırlanmış agglütinant serumlarla yapılır. Bu husustaki bilgi ve tefriki teşhisler Kauffmann-Witte tablosunda bulunabilir.

Hajna vasatlarının kullanılmasına dair umumi teknik :

1 — **Bir hemokültürden hareket edilerek :** şayet mikroskopik muayene saf kül-tür halinde gram menfi bir basilin mevcudiyetini gösteriyorsa bundan hemen 2 ve 3 numaralı tüpler ekilmelidir.

Jelozlu vasatta kültür görülür görülmez bununla 1 numaralı tüp ekilmelidir.

2 — **Bir koprokültür veya ürokültürden hareket edilerek :** şüpheli kolonilerden bir tanesi 1 numaralı tüpe ekilmeli ve dört saat 37°lik etüvde tuttuktan sonra üreaz müsbet görülecek olursa alınan jermin bir proteus olduğuna delâlettir. Üreaz yoksa hemen 2 ve 3 numaralı tüpler de ekilmelidir.

Bu 3 vasat minim bir tüp sayısı üzerinde enterobakterilerin en mühim bioşimik karakterlerini bildirmektedir.

Gayet tabiidir ki, yukarılarda da söylediğimiz gibi **salmouella** ve **shigellalar** için bu teşhis agglütinant serumlarla antijenik bünyeleri tesbit edilerek tamamlanmalıdır. Bu muayeneler 3 numaralı tüpün sauh kültürü kullanılarak yapılmalıdır.

	1		2		3		
	Üreaz	İndol	Hareket	Mannit	Dk	Yatk	H ₂ S
					Glüköz	Laktöz	
<i>B. Faecalis alicigenes</i>	-(+)	-	+(-)	-	-	-	-
<i>Sal. Typhi</i>	-	-	+	S	S	-	-
.. Para A	-	-	+	S _g	S _g	-	+
.. Para B	-	-	+	S _g	S _g	-	+
.. Typhi immioun	-	-	+	S _g	S _g	-	+
.. Suis (Suipestifer)	-	-	+	-	S _g	-	-
.. Para C	-	-	+	S _g	S _g	-	+
.. Enteritidis	-	-	+	S _g	S _g	-	+
.. Cholerae suis	-	-	+	S _g	S _g	-	-
.. Pullorum	-	-	-	S	S _g	-	+
.. Gallinarum	-	-	-	S _g	S _g	-	+
<i>Shigella Dysenteriae</i>	-	-	-	-	S	-	-
.. Ambigua (Schmitz)	-	+	-	-	S	-	-
.. Alcalescens	-	+	-	-	S	-	+
.. Macneister	-	+	-	-	S _g	-	-
.. Flexneri	-	+	-	-	S	-	-
.. Dispar	-	+	-	-	S	S _g	-
.. Newcastle	-	-	-	-	S _g	-	-
.. Sonnei	-	-	-	-	S	S _g	-
<i>Aerobacter aerogenes</i>	-	-	+(-)	S	S _g	S	-
.. Cloacae	-	-	+(-)	S	S _g	S	-
<i>Paracolon aerobacter</i>	-(+y)	-	+(-)	S	S _g	S _g	-(+)
.. Amerogenes	-	-	+(-)	S	S	S _g (-)	-
.. Echeichia	-(+y)	-	+(-)	S	S _g	S _g	-
.. Intermedia	-	-	+(-)	S	S _g	S _g	+
<i>Echerichia Coli</i>	-	+	+(-)	S _g	S _g	S	-
.. Intermedia	-	+	+(-)	S	S _g	S	+
<i>Proteus vulgaris</i>	+	+	+	-	S _g	-	+
.. Mirabilis	+	+	+	-	S _g	-	+
.. Morganii	+	+	+	-	S _g	-	-
.. Rettgeri	+	+	+	S	S _g ++	-	-

İşaretlerin izahı :

- : Vasatın rengine değişlik yok, fermentasyon yok, hareket yok

+ : Üreaz müsbet, İndol müsbet, Hareket var, H₂S var

± : Olanlar pek azdır, belirli belirsiz.

+V : Üreaz yavaş husule gelmektedir.

+ (-) : Suşa göre değişiyor

S : Vasatın rengi sarıya dönmüştür, şekerlerin gazsız fermentasyonu

S_g : Vasatın rengi sarıya dönmüştür, şekerlerde gazlı fermentasyon

Sy : Vasatın rengi yavaş (geç) sararır, şeker fermentasyonu yavaştır.

Sg+ : Vasatın rengi sarıya dönmüş, gaz fazladır.

CİNSİYET HORMONU VE CİNSİYET TESBİTİNDE KIYMETİ

Ar. Vet. Biyoloji Enst. Seçim Servisi Şefi

Hayri SELÇUK

Bakteriyolog Vet. Yh.

Her ana ve baba dünyaya gelecek yavrusunun üzerinde, cinsiyet bakımından, haklı olarak merak ve endişeye düşer.

Fakat bu ruh haleti yeni değil; belki ılgıdan kurtulan insanlık maşeretinin kurulduğu günden bugüne kadar, hatta dünyanın ortadan silineceği zamana kadar, devam edecek gidecektir. Yüzümüzü geriye çevirip iz halinde kalan maziye baktığımız vakit, eski Hind rahipleri, Yunanlılar, Romalılar bile merak ve tecessüsten kendilerini kurtaramamışlar. Milâddan önce yaşamış meşhur hekim Hippokratés ve isanın doğumundan sonra bizim meşhurumuz İbni Sina Konuları arasına; doğacak çocuğun bidayette cinsiyetinin teşhis veya tesbit edilip edilmeyeceği hakkındaki düşüncelerinde koymuşlar.

Eskinin bilgi kudret ve kuvvetine dayanan bu araştırmalar daha ziyade kilniğe ve gebe kadında beliren bir takım özel arazdan ibaretti. Bu araz şüphesizki, bir çok tecrübe ve müşahedelerden sonra zamanla elde edilmiştir. Hele son zamanlar bu konu insanları o kadar sarmış ki, tıp aleminin aktüel tez konuları arasına sokulmuş ve bir çoklarının da araştırma hedefi olmuştur. Bunun üzerinde çalışanların sayısı epice yekünü bulur fakat bir kaçını yazmakla iktifa etmek yerindedir. Bunlardan Wilhelm Witzel yaptığı deney ve müşahedelerine göre, kadın yumurtalıkları regl durumlarında nöbet ile iş görürler yani biri çalışır diğeri istirahat eder, diğeri çalışır öbürü istirahat eder. Yalnız sağ yumurtalık erkek, sol yumurtalık dişi yumurta husule getirir. Aynı zamanda yumurtalıkların bu normal faaliyetini müteakip bir kaç saat zarfında zözün birisinde sarı bir benek peyda olmaktadır. Bu benek sağ gözde olursa oğlan, sol gözde bulunursa kızdır demekte ve bu halinde gebelikte devamettiğini bildirmektedir.

4 üncü Amerikan doğum kongresinde Brüksel Üniversitesi Profesörlerinden Dr. Pierre Rosa ve Dr. Aubin Fanard şu tebliğatı yapmışlardır. Rahimdeki tenini ihata eden mayi portakal sarısı hücrelerden mürekkep ise çocuğun erkek, gri ve navi hücrelerden mürekkep ise kız olacağını bildirmişlerdir.

Yine iki Şikagolu alimin uzun zamandanberi üzerinde çalıştıkları deneye ve müşahedelere göre doğacak çocuğun cinsiyetini evvelden haber vermek mümkün olabilmektedir. Bu araştırmacılar gebe kadınlara tükürüğü çoğaltacak sakız gibi bir madde şignetiyorlar. Elde edilen tükürük bir cam tüp içine konuyor. Üzerine (2,4 dinitro-phenyl-hydrozone) ilâvesiyle bir kaç dakikada bir renk husule gelmektedir. Bu renk koyu

kahve rengi olduğu takdirde doğacak çocuğun erkek, soluk ve açık renk husule geldiği zaman çocuğun kız olacağına delâlet etmektedir.

Biz de laboratuvarda uzun zamandanberi fırsat buldukça doğacak çocuğun cinsiyetini evvelden tesbit etmek ve haber vermek için çalışmalar yaptık. Cinsiyet araştırmaları yapılan idrarların sahibi olan gebe kadınlardan (23) tanesi (1-3) aylık (9) tanesi (4-8) aylık idiler. Bu bayanların gebelikleri 1949 da toplanan Milletlerarası 5 inci Patoloji Kompare kongresinde tebliğ ettiğimiz "süratli metod, beş saatta gebelik teşhisi" ile tesbit edildiler.

Cinsiyet tayini üzerinde laboratuvarda yapılan araştırma çalışmalarının sonucu doğumdan sonra mukayese edildiler. Buna ait açıklama aşağıya izelge halinde çıkarılmıştır.

Deneye k-nulan gebe kadın idrar sayısı	Rahimdeki yavru- nun kaç aylık olduğu	Doğumdan sonra laboratuvar deneyi ile mutabakatı	
		Sayısı	% nisbeti
23	1-3	21	90,5
9	4-8	3	33

Yukarıdaki izelge tetkik edildiği takdirde (1-3) aylık gebe kadınlarda, laboratuvar tekniği ile, doğacak yavrunun cinsiyetini tesbit etmek mümkündür.

Laboratuvarda yapılan bu araştırmanın biyolojik reaksiyonu şu mekanizma ile meydana geldiği kanaati hsil olmuştur.

Nesilleri istikbale sürükleyen cinsiyet hücrelerinde iyi veya kötü bütün karakterleri intikal ettiren kromozomlardaki gen ve faktörler bulunduğu gibi cinsiyetin inkişaf ve tekmülünü mucip olan ayrı gen ve faktörler mevcuttur. Fakat her hangi bir biyolojik hadisenin meydana gelmesi için başda müsait bir zemin ve zaman faktörlerinin önemli rolleri vardır. Birleşen cinsiyet hücreleri bu enber içinde inkişaf ve tekmül ederek akıbet ya kız veya oğlan olacaktır. Bu adeta bir tohum tanesine benzetilir. Müsait zemin bulunduğu takdirde filizlenir, zamanla filizler dallara yapraklara, çiçeklere, meyvalara bürünür. Aksi takdirde tohum çürür. İşte rahimde bu inkişaf ve tekmülü meydana getiren bir kuvvet vardır. Buna Periode inkert demek doğru olur. Bu, erkekle dişi cinsiyet hücreleri birleştikten sonra anne organizmasında peyda olmaya başlar. Seksüel fizyolojik fonksiyona bağlı olan bu inkret, şimdilik aktivitesine dayanılarak hormon karakterinde olduğu hissini vermektedir. Bu Hormon doğacak çocuğun cinsiyetine göre ayrı iki karakter gösterir. Erkek cinsiyetin inkişaf ve tekmülünü mucip olana Arrhenocellotropin, kızın meydana gelmesine sebep olana da Thelycellotropin adını takmak, tarif bakımından ileri sürülür.

Yapılan deneylere göre, bunlardan her hangi biri gebeliğin (1-3) aylarında rahimdeki yavrunun cinsiyetine uygun olarak, anne kanında bulunmakta ve diğer

yabancı maddeler gibi idrarla dışarı atılmaktadır. Gebeliğin ilerlemiş, yahut üç aydan sonraki zamanlarda bunların seviyesi düşmekte, doğumdan sonra hiç bulunamamaktadır. Böyle bir idrar, laboratuvarında deneylerle sağ ve sol yumurtalıklarının erkek veya dişi yumurta yapma kabiliyetleri tesbit edilmiş, yavru dişi deney hayvanlarına şırınga edilirse, ihtiva etmiş olduğu cinsiyet hormonuna nazaran, bu deney hayvanının sağ veya sol yumurtalığından biri, diğerine kıyasen büyüme ve kanlı bir manazara gösterir. Husule gelen bu reaksiyonlara dayanılarak doğacak yavrunun ya oğlan veya kız olacağı anlaşılır.

Deneylerimiz yavru dişi Ratlar (25-30 gr.) üzerinde yapıldı. Bu deney hayvanlarında, sağ yumurtalıklar erkek, sol yumurtalıklar ise dişi yumurta yapma kabiliyetindedir. Bu bakımdan ratlarda cinsiyet testi yapılırken sağ veya sol yumurtalıklardan her hangi biri diğerine kıyasen büyümüş ve kanlılaşmışsa doğacak yavru ya erkek veya dişidir. Sağ ve sol yumurtalıkların farklı cinsiyet kabiliyetleri, gruplar halinde yapılan tek taraflı Ovariectomie ameliyesinden sonra, erkek ile çiftleştirilmeleri sonucunda elde edilen yavruların cinsiyetlerine bakılmak suretiyle, ve hemde gebe idrarlarından yapılan mükerrer şırıngalarla tesbit edildi.

Konunun önemine binaen, çalışma ve müşahedeyi kısaca takdim etmeyi uygun buldum.

SEX DETERMINATION THROUGH THE URINE-EXAMINATION IN PREGNANT WOMEN

Hayri SELÇUK

1 — We conducted experiments to find out if the sex determination could be possible through the urine examination made in pregnant women during the 1. to 8. months of pregnancy.

2 — We made our investigation on the urine samples of 32 pregnant women. 23 samples out of 32 were of pregnant women of 1-3 months, and the rest of 4-8 months.

3 — The laboratory diagnosis made on 2 out of 23 urines and 6 out of 9 urines have not proved to be in conformity at the end of pregnancy. The others were in conformity.

4 — According to these observations we concluded that the sex of the child during the pregnancy could be determined through the laboratory examination with a reliability of 90,5 %.

5 — The agents on which the determination are based, appear mostly in the urine during the period of 1-3 months of pregnancy.

We call the agent related with masculinity as *ARRHENOCELLTROPIN* and that of femality as *THELYCELLTROPIN*.

6 — When injected to young female rats (weighing 25-30 grs.) the agent of masculinity causes hyperemia and hypertrophia in the right ovarie and the agent of femality in left ovaries.