

T. C.
Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı
Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha
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 : XI — Sayı : 3
(1951)

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

•

REVUE TURQUE D'HYGIENE ET DE BIOLOGIE EXPERIMENTALE

•

TÜRKISCHE ZEITSCHRIFT FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE BIOLOGIE

Vol. : XI — No : 3

Ankara, 1951

Published by
Publié par
Herausgegeben von

REFİK SAYDAM MERKEZ HIFZISSİHHA ENSTİTÜSÜ (Ankara)

tarafından nesredilir.

İ Ç İ N D E K İ L E R

1. **Dr. Niyazi ERZİN ve Dr. Daver ÖZLUARDA :**
 Türkiye'de tüberkülin denemeleri 287
A tuberculin survey in Turkey 309
2. **Turgut TULGA :**
 Kobayların dencysel ruamında streptomycine, sulfamezazine (sulmeti) ve
 sulphamezathine'le mukayeseli çalışmalar 319
*Experimental studies on the action of streptomycine, sod. sulfamethazine
 and sod. sulfamezathine on glanders infection in guinea pigs* 333
3. **Remziye S. HISAR :**
 Canimsı sodium metafosfatın ferrik hidrat solünü pıhtılaştırması üzerinde
 incelemeler 336
*Sur la coagulation de l'hydrate ferrique colloidal par le métaphosphate
 de Na vitreux* 340
4. **Doç. Dr. İzzet KANTEMİR :**
 Esarın ve kenevirin yağlı ekstre multibüllerinin dayanıklılığı hakkında
 deneyler 344
5. **Dr. Naime NOKAY :**
 Rhodotorula Gracilis ile yağ istihsalı 345
Fat production by Rhodotorula Gracilis 351
6. **Dr. Aral GURSEL :**
 Şap hastalılığında muaficetin suadan cennine intikaline dair tecribevi araş-
 tırmalar. Son 355
*Recherches expérimentales sur la transmission de l'immunité anti-aphteuse
 de la mère au jeune. Fin* 366
7. **Dr. Feridun TIMUR :**
 Küçük travmalar ve lamaların tetanos- insulfünde tıcceni Profilaksinde
 tetanos- anatoksisinin yeri ve değeri 372
*Les petits traumatismes et leur importance dans le tétanos. Le valeur pro-
 phylactique du vaccin anti-tétanique* 379
8. **Prof. Dr. Perihan ÇAMBEL ve Mary HEISLER :**
 Kombine bir elastik lif-manzam dokusu hayvan 383
A combined elastic fiber-connective tissue stain 383

| | |
|--|-----|
| 9. Sadık GÖREN : | |
| Zehirli ürünler | 380 |
| <i>Les araignées vénéneuses</i> | 390 |
| 10. Dr. Muvaffak AKMAN : | |
| Elulap boyama tekniği hakkında | 397 |
| 11. Dr. N. PAYZA ve Dr. Z. TANRIÖVER : | |
| Methioninin idrarda kolorimetrik dozajı ve klinik önemi | 402 |
| 12. Doç. Dr. İzzet KANTEMİR : | |
| Enokinin tesir mekanizması | 405 |
| 13. Dr. Sabahattin PAYZIN : | |
| Kan gurulu tayin usulleri I. | 411 |
| 14. Dr. N. PAYZA : | |
| Serumda mikrokolorimetrik potasyum dozajı | 416 |
| 15. Johs. BOE : | |
| B.C.G. aşısından sonra menfi salha basıl olmasının ihtimali. Çeviren : Dr. Nusret İLİŞEK | 419 |
| 16. M. COURCOUX (Raportör) : | |
| Fransız Milli Tıp Akademisinin 10.VII.1951 tarihli toplantısında oylar birliği ile kabul edilmiş olan tüberkülinin karşı hassasiyet araması ve B.C.G. aşısı tekniği hakkındaki talimatınının. Çeviren: Dr. S. B. GÖLEK | 430 |

TURKIYE'DE TÜBERKÜLİN DENEMELERİ

Dr. Niyazi ERZİN

Refik Saydam M. Hıfzıssıhha
Enstitüsü Müdürü

Dr. H. Daver ÖZLÜARDA

B. C. G. Ekibi Başkanı

Birçok milletlerin İkinci Dünya Savaşından sonra geniş ölçüde tatbik ettikleri B.C.G. aşısından evvel bir tüberkülin kontrolü yapılması esas tutulmuş ve bu sistem, Dünya Sağlık Teşkilatı (OMS) ın 1948 de Paris'te toplanan Tüberküloz ve B.C.G. Komitesi tarafından da kabul edilmiştir.

Umumi aşı tatbikatı sırasında, mücadeleyi mümkün mertebe kolaylaştırmak için B.C.G. den evvel tüberkülin denemesini (hususus muayyen bir yaşa kadar) bir tarafa bırakmayı düşünenler ve bu nokta üzerinde duranlar pek çok olmuştur. Hususiyile konstantre olarak kullanılan tüberkülin, tüberkülozlu veyahutta kuvvetli allerjiye sahip olan bazı kimselerde hoş gitmeyen çok kuvvetli reaksiyonlar husule getirmeseydi verem savaşında B.C.G. den faydalanmak yolu şimdikinden daha pek kolay katedilebilirdi.

Foley ve Parrot bu mesele üzerinde çok durmuşlar ve Cezayir'de 20 yıldan fazla süren bir tecrübe sonunda B.C.G. ile asılmazdan evvel tüberkülin tecrübesinin lüzumsuz olduğunu ve tüberkülin müsbet şahıslarda da aşı yapmanın kabil olacağı fikrini ileri sürmüşlerdir.

B.C.G. nin sağlam tüberkülin müsbet şahıslarda tehlikesizce tatbik edileceği yolunda bu ve buna benzer diğer birçok müelliflerin fikirleri, bazı menfi neşriyat karşısında henüz katıyet kazanamamıştır. Norveçli Dr. Bøe B.C.G. yi tüberkülozlu hayvanlarda tedavi maksadı ile kullanmayı ise de, bundan muvaffakiyet elde edemediğini fakat kullanılan dozlardaki B.C.G. nin tüberküloz enfeksiyonunu kamçulamadığını bildirmiştir.

Buna mukabil Sergio, Savelvitz, Gerncz ve Rieux'nün tecrübelerine dayanarak neşriyatında da B.C.G. nin tüberküloz tedavisinde kullanılmasından bazı nahos neticeler elde edileceği cihetle voreimli şahıslarda bu usulün katıyetle menedilmesi gerektiğini öğrenmiş bulunuyoruz.

Tüberkülin müsbet kimselerde B.C.G. enjeksiyonunun hiçbir zarar husule getirmeyeceği kabul edilse dahi, bunların arasında pek az da olsa şiddetli lokal reaksiyon görüleceğinden (tamamen zararsız ve gelip geçici olan bu hadise) halkın gözünü korkutacağı gibi B.C.G.aleyhtarlarının veya bu yoldaki bilgileri noksan olanların yapacakları menfi propağanda umumi tatbikatın gidişine tesir edecektir.

Tüberkülin müsbet nadir kimselerde B.C.G. enjeksiyonlarının zerk yerinde husule gelen ve Calmette tarafından (Koch fenomeni) diye vasıflandırılan hadise birçok müelliflerce de teyid edilmiştir. Koch hadisesi, virülen basillerle olduğu gibi, bir taraf-

tan zerk edilen basil adediyle bunlari virulanlari sifer taraftan da yahan allergisi ile alakadirlir.



Yeni fotoğraflar

Bunun gibi tüberküline karşı hassas olan kişilerle de B.C.G. nin yaptığı Koch fenomenini görülebilmektedir. Esasen tüberküline karşı olan hassasiyetle, aşıdan mütevellit überlesmeler arasında büyük bir bağılık vardır. Palmaz tarafından Michigan ve Ohio'da yapılan testlerde verilen glazak aşılanmadan önce bir hafta, üç hafta, altı hafta ve nihayet dokuz hafta sonraki müdahedeler ele alınmıştır. 0,002 mgr. PPD (Purified protein derivative) deden ve Kopenhagen Devlet Sınam Kuruluşünde standart usullere göre hazırlanan tathikata arzoldu. tüberkülinin de reaksiyon veriyen şahısların yüzde 16'sı aşı emması yerinde ilerletiyen vücutte gösterilen, 0,001 mgr. PPD ile kuvvetli reaksiyon verilerinde bu nisbet yüzde 76'ya yükselmektedir. Görülen überler, bu tüberküline karşı reaksiyon veren şahıslarda, veriyenlere nazaran çok daha evvel husule gelmektedir. Onun da Koch fenomenidir. Bütün bu sonuçlar überlere nazaran çok daha kuvvetlidir. 0,0001 mgr. PPD ve karşı hassas olan şahısların % 32'sinde ve bu daha karşı karşı olanlarında ise nisbet % 16'ya yükselmekte ve 3 gün, 9'ü überler husule gelmektedir. 0,0001 mgr. lik PPD ve karşı hassas olan şahısların % 4'ünde 4 über gün, % 13'ünde 7 über gün ve % 30'muda 21 gün überler husule gelmektedir. Altı hafta sonra ise ancak % 5 ve 9 hafta sonunda % 1'inde ilerletiyenler görülmektedir.

Tüberkülin testi yapılmayınca bir müddetle de bu testin yapılacak veriyetleri ve bunun gibi diğer çalışmalarla müdahedelerin yeter derecede aydınlatılabileceğini zannediyoruz. Tüberkülinin müsbet ve kuvvetli allergiyi sebep olan vakalarda mevzuat aşırı überletiyen ve jantilyoner süperasyonları, entradermik metotla umumî uygulamalarda büyük pratik zorluklar doğuracağına da şüphe yoktur.

Bununla beraber seri halde B.C.G. uygulamalarında, en hassas tüberkülin usulü

tecrübe edilse dahi Koch basılı ile enfekte olmuş şahısların aşılanmak risklerinden tamamen kurtulmak imkanı yoktur. Bu gözden kaçma nisbeti, tüberkülin tatbik edenlerin tecrübe, dikkat ve iş ehemmiyet vermelerine bağlıdır. Bilhassa umumi tatbikata yeni başlayan bir bölgede aynı zamanda personel yetiştirmek zarureti de olduğundan bu riskler daha fazla kendini gösterir ki, bunda kullananlar tüberkülinin, enjeksiyon veya skarifikasyon aletlerinin, tüberkülin tatbik edilen şahsın bu işe karşı gösterdiği itimat ve alakasını da büyük bir tesiri olduğu şüphesizdir.

Bazı vakalarda tüberküline karşı hassasiyet zaman zaman kaybolabilmektedir ki, bu gibi şahıslara (menfi kameler) adı verilir. Bu hale bilhassa reaksiyonda Mantoux gibi Pirquet'den daha hassas metod kullanıldığı zaman daha çok rastlanmaktadır. Nitekim Heimbach'ın bir tetkikine göre hayatında bir kere Pirquet'ye karşı müsbet reaksiyon gösteren kişilerde bir daha menfiye dönme görülmediği halde, Mantoux'ya karşı hafif müsbet (ki bu gibi vakaların bir kısmında Pirquet menfidir) olanlarda zaman zaman menfi hal zahir etmektedir. Şu halde umumi tatbikatta bu gibi negatif şahıslar da B.C.G. ile aşılanacağından asıdan sonraki Koch hadisesinin tedbirim bir kısmı buna bağlanmalıdır.

Malûm olduğu üzere bazı hastahıkların seyri esnasında tüberküline karşı organizmadaki mevcut hassasiyet azalabilir. Yukarıda işaret edildiği gibi takip edilecek metod hassas değilse şahsın elihatte ikon, çuküli olduğu tüberküle müsbet reaksiyonunu bu defa göstermeyebilir. Serri halinde bir aşılama kampanyasında, kronik hastahıkların bir kısmı yoksa da, béd ve emunayele halli zecce çocuk hastahıklarının seyri esnasında bu hâdiseye daha çok rastlanabilir. Bunun için yeni kampanyaya bence bir yerde, B.C.G. aleyhine herhangi bir hava yaratmamak için (amdiye ksdar bizim yaptığımız gibi) tüberkülin ve B.C.G. tatbikine emün ve müesser olmaları için latayete kanaat getirilen hallerde bile, herhangi ateşli bir hastahığı olan kişiyi bir oradan muvakkaten bu tatbikatın dışında bırakmak lazımdır.

Bir de, umumi tatbikat esnasında bir tüberküloz enfeksiyonunun preallerjik safhasında bulunan kişilere de tüberkülin tesiri vardır ve bunlar aşılanabilirler. Bunların nisbeti, enfeksiyon derinliğinin tesiriyle değişir olduğu anlaşılmaktadır. Bu gibi vakalarda Koch fenomeni anamnesindeki münasibet hususî bir problem teşkil etmektedir. Preallerjik safhada B.C.G. aşıyla zerk edildiğinde Koch hadisesinin husule gelip gelmeyeceği meselesini öğrenmek çok kârrîl bir iştir. Laga ve Brünzeman tarafından yapılan tecrübeli araştırmalardan, preallerjik safhada tüberküloz basillerinin inhalasyonu ve zerkî enfeksiyon primer kompleksler meydana geldiğini lakin bu enfeksiyonlar şahsın bulunduğu preallerjik safhasına zamanına göre atipik olarak kendini gösterdiğini öğrenmiş bulunuyoruz.

Preallerjik safhanın birinci devrinde hipersensibilite olmadığından B.C.G. ile aşılanmadan sonra bir Koch fenomeni beklememelidir. Buna karşılık preallerjik safhanın son devrinde hipersensibilite çoğalmağa başladığı için bilhassa reaksiyon virajından bir kaç gün evvel Koch fenomeni görülebilir.

Tüberkülin tatbikatı bakımından, özellikle büyük U.C.G. kampanyalarında göz önünde tutulması gereken bazı hususlar vardır ki bunlardan birçoğu bugün bile kendini münahezadan kurtararak sabit bir hal şekline mazhar olmamıştır. Biz tatbikatta mühim olan (non-spesifik reaksiyonlarla), (tüberkülin tekniğini seçilmesi) konuları üzerinde duracağız.

Spesifik olmayan reaksiyonlar :

Her şeyden evvel, tüberküline karşı reaksiyon gösteren bütün şahısların tüberküloz enfeksiyonuna delâlet etmediğini, reaksiyon vermeyenlerin de mutlak surette bir primer enfeksiyon geçirmediği olarak teklifi edilemeyeceğini düşünmek lazımdır. Yukarıda işaret edildiği gibi lunda da tatbik edilen metot, kullandıkları tüberkülin diluzyonları v.s. nin mühim rolü vardır. Birçok tüberküleli kimselerde hiçbir reaksiyon vermeyecek olan metodlar bulunduğu gibi, enfeksiyonları tamamen salim bazı kimselerde de müsbet netice verecek reaksiyonlar olabilir. Hali hazırda alimlerle tüberküleli olan yekdiğerinden kati olarak ayıracak ve hiçbir vakada gasıyacak bir metod yoktur.

Uzun zamandanberi birçok müellifler en çok müsbet netice gösteren tüberkülin tektübe metodunu en doğru veya en hassas reaksiyon diye kabul etmişlerse de, bugün bilinen ve kullanılan bütün tüberkülin deneylerini az çok non-spesifik reaksiyonlar verebildiğini de göz önünde bulundurmak gereklidir. Bu yalnız reaksiyonların hakiki sebebi katıyetle malûm değildir. Şu kadar ki bunlar spesifik reaksiyonlara nazaran daha erken zahir eder ve değeriindeki açık teslime mukabil, non-spesifiklerle kıyastı daha barizdir; bu sebeple tüberkülin reaksiyonlarını tem zamanında okumak (48 daha iyisi 72 saat sonra) ve ödemle kıyastını idülemini iyice tetkik etmek lazımdır.

Bu önemli kriterler rağmen, bazı vakalarda spesifikle non-spesifik reaksiyonları birbirinden ayırmakta en küçük zorluk tabii müşküllere sebep olabilir. Bu gün hallerinde birincile tatbik edilen metoda ikincile değiştirerek mukayese etmek mümkündür.

Bu münasebetle şu noktayı da belirtmek lazımdır ki non-spesifik reaksiyonların frekans ve büyüklükleri vakadan bir vakaya kadar geniş ölçüde değişmektedir. Bundan başka hassas bir reaksiyon diye tanıttığımız Mantoux testinde 100 ünite gibi yüksek bir doz kullanıldığı takdirde yapılacak non-spesifik reaksiyonlar nispeti artar. Buna mukabil 10 ünite Mantoux veya 500 (= Aft tüberkülinde Pirquet testi) yapıldığı zaman bazı müelliflere nazaran spesifik reaksiyonların sızdıkları kaçması mümkündür.

Selby ve Heimbecker'in bazı müşahedelerine göre, Pirquet merdii, lakin 100 ünite Mantoux müsbet tesadül verdiklerinde dolayı aklamaya lüzum görmeden hastane hizmetine alınan hastalara ve hasta bakıcılar arasında 1-5 ay sonra tipik primer tüberküloz vakaları tesbit edilmiştir. Bu hadise hakkında Heimbecker Pirquet'ye karşı alınan müsbet reaksiyonların müddet aklamaya dönmeyen natatın sonuna kadar devam ettiğini ve bu müsbetlik halinin de tüberküloz muafiyetini ifade etme yararına değeri nazaran daha büyük olduğunu haklı olarak ifade etmiştir.

Teknik seçilmesi :

Tüberkülin tekniği seçülmesinde birçok fikirler ortaya konulmuş, büyük ölçüde tecrübeler yapılmış ve neticeler çıkmamış olmasına rağmen bu husus bugün hile mühim bir münakaşa mevzuudur.

Umumiyetle kabul edilmişine göre B.C.G. aşlamalarında esas tutulacak tüberkülin dereyi mümkün olduğu kadar hassas olmalı ve non-spesifik reaksiyon huale getirme bakımından yaptığı hata nisbeti de asgari bir derecede bulunmalıdır.

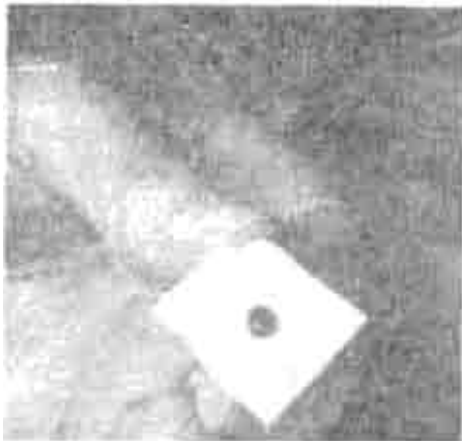
Bazı müelliflere göre B.C.G., tüberküloz enfeksiyonlarında bile hoşa gitmeyecek bir zarar tevdi etmediğinden, seçilecek tüberkülin deneyimin çok basit olması, tüberkülin müsbetleri kabaca bir ayıklama bakımından maksada kâfidir.

Dünya Sağlık Teşkilatı B.C.G. Ekspertler Komitesi, bugüne kadar yaptığı çalışmalarda orta hassasiyette asuller kullanmayı tercih etmiştir. Bu suretle Koch hadiselerinin önüne bir dereceye kadar geçildiği gibi, aşılannmaya ihtiyacı olmayan enfekte şahıslar da böylece ekarte edilmiş bulunur. Esasen tüberküline karşı bariz reaksiyon veremiyen bir kimsenin aşılannmasıyla hiçbir mahzur olmadığı gibi, bilakis B.C.G. ile bunların hassasiyetlerini takviye etmek çok faydalı sayılmaktadır.

Tüberkülin deneyi için başvurulan metodların başlıcaları şunlardır :

a. Moro'nun yakı testi :

Moro'nun pomatlı ve flaster ile kapalı testi lühassa 12 yaşına kadar olan küçük çocuklarda tatbik edilir. Daha büyük çocuklarda Moro testi ile menfi neticelerin 10 ünitelik Mantoux ile kontrolü lazımdır. Hatta Polonya'da yapılan umumî tatbikat ve neticelerden sonra, otorite sayılacak hükümlerin teklifi üzerine 1949 senesinde 12 yaşından küçük çocuklarda da menfi Moro reaksiyonunun 10 ünite Mantoux ile kontrol edilmesine karar verilmiştir.



Moro'nun yakı testi

12 ilâ 14 yaşındaki çocuklarda ise Moro veya daha iyisi 1 ünitelik Mantoux reaksiyonu neticesi 10 ünite ile takviye edilmelidir.

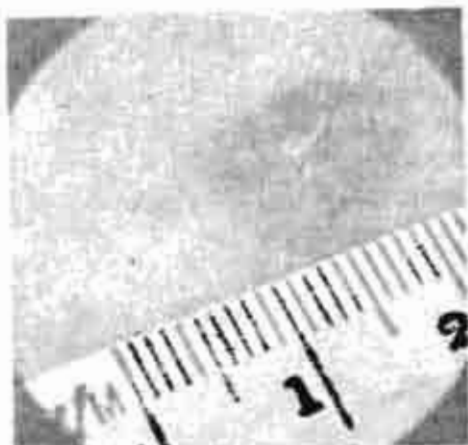
Moro yakı tüberkülini çocuğun göğsüne, sağ veya sol köprücük kemiginin altına yapıştırılır. 48-72 saat sonra neticesi okunur.

Derisinde hususi bir hassasiyet taşıyan ve bazan da çok kirli derili çocuklarda Moro testinin yukarıda söylendiği gibi 1 veya 2 kademe Mantoux ile kontrolü, umumî tabib-katta mühim zorluklara sebebiyet verebilmektedir.

b. Mantoux testi :

Ekspertler Komitesinin Para toplantısında, 12 yaşından aşağı çocuklarda B.C.G. aşısında evvel 10 ünitelik bir Mantoux testi takviye edilmiştir. Aynı zamanda okunmanın 8 - 24 saat sonra yapılmasını ve aşğarı 0.5 mm. kırmızındaki reaksiyonların müsbet, tek bayıra zular eden kırmızılığın ise non-spesifik bir reaksiyon olarak kabul edilmesi, kararlaştırılmıştır.

Danimarka Kızıl Haçının 1947 de tüberkülin ve B.C.G. ile aşılama kampanyasında Avrupa'nın muhalif yerlerinde ve bu arada Polonya'da Mantoux reaksiyonu için 1 ve 100 ünite kullanılmıştır.



Mantoux reaksiyonu

1. 10 ve 100 ünitelere bühai reaksiyon gibi tanılan 5.000 kadar çocukları ilkin üçüncü testlere gelenlerin sayısı gidikçe azalmıştır ki, bu sebepten dolayı bu ölçüde tüberkülin testi hakkında yalıtım tedbirlerinin sebebiyetinden söz edilebilir. Çünkü ikinci ve üçüncü testlere gelmeyi ihmal edenler bir tarafa bırakılabilir, bu tecrübe de müsbet olanların aşılanmayacaklarını anlayan ve aynı bir halk kitlesi kendilerinde müsbet temalili görünce kontrolü gitmeye lüzum görmez kalmaktadır. Şu hale göre kontrolü ve müteakip testlere ekserisi menfi reaksiyon gösteren kimseler gelmekte ve bu suretle bühai halkı arasında hakiki müsbetlik vaziyeti gözden kaçırılmış olmaktadır.

c. Pirquet testi :

Parm replantisında her türlü tüberküloz testinin B.C.G. tatbikatında kullanılabilirliği kibar edilmiş ve her menefekt (bütün memleketi) aynı test olmak üzere) bir istediği teşmülî seçmekte serbet bırakılmıştır.

Pirquet malzemesinde genel olarak konserve ve Alt tüberküloz kullandığı malzemeler. Bu malzeme ve Nürsün'ün her tüberküloz aşınan malzemesi (Çin, Kanada) malzemesi aynı zamanda bir kısımlar. İyice düşünülmesi ayarında tesadüf edilmiştir. İyice düşünülmesi ayarında tesadüf edilmiştir. İyice düşünülmesi ayarında tesadüf edilmiştir.



(Pirquet testi)

Pirquet testi bir malzemenin aşınan daha az işleme olduğu mahakkaktır. Lâkin bu tesadüfün de diğerleri (teşhîs edilen ve tatbikatında bu yüzden daha geniş bir yer tutan tarafları vardır. Yukarıda söylenildiği gibi Pirquet testi bir defada ve huşu bir alete fuzun malzemesinde birkaç rızık ile gerçekleştirilen ve müsbet bir veya mükerret enjektörün malzemesini taşımayan bir reaksiyondur. Bir B.C.G. kampanyasında bilhassa köylerle Pirquet testi tabii tutulanlar 48-72 saat sonra hemen istenazlı olarak kontrolü ancak bu basit şekilde görülür.

İyice reaksiyonda olduğu gibi burada da teknik bakımdan bazı malzemeler vardır. Nispeten tüberküloz damlacığı rubuk olmasını, çizimleri çok netli veya lüzumundan fazla işare yapmaları bunların başındadır. Aneak dikkatli bir takip ve alaka ile hız, emniyet kadar olan tatbikatımızda ileri sürülen bu gibi malzemelere nadiren tesadüf etmiş bulunuyoruz.

d. Traubusti testi :

1946 dâberi Finlandiya'da B.C.G. tatbikatında, İtalyanların Traubusti testinin değiştirilmiş bir metodu kullanılmaktadır.

Bruno Trambusti; 1929 da deri için 5 mm. olarak 1/10 tüberkulin solüsyonuna batırılmış bir şırınga iğnesinin sokulması usulünü ortaya koymuştur. Finlandiyalılar bu usulü aşağıdaki şekilde değiştirmişlerdir :

Küçük ve sulandırılmış bir damla Alt tüberkulin dirseğe yakın bir yerden kol cildine konur ve 12 numaralı boş bir şırınga iğnesi bunun içinden 5 mm. derinliğe sokulur. 2-3 çevirme hareketi yapılır ve iğne çıkarılır. Reaksiyon 72 saat sonra okunur. Husule gelen kırmızılık ve ortasındaki 5 mm. kutrundaki enfiltrasyon müsbet teamüle delâlet eder.

TÜRKİYE'DEKİ ARAŞTIRMALAR

Yukarda saydığımız ve umumî olarak B.C.G. kampanyası açılmış memleketlerde kullanılan bu muhtelif tüberkulin deneylerinin birbirine tercih edilecek noktaları bulunduğu gibi, mahzur teşkil eden, ve aksayan tarafları da vardır. Esasen Paris toplantısında OMS'un yetkili mütehasıslar komisyonu da bu noktaları göz önünde bulundurarak her memleketi teknik seçmekte serbest bırakmış ve bunun mesuliyetini de bir tek usule bağlamamıştır.

Memleketimizde deri içi B.C.G. faaliyeti 1948 senesinin sonlarında başlamış ve ilk olarak İzmir, İstanbul, Ankara, Bursa ve bazı sanayi müesseselerinde tatbikata geçilmiştir. Bu dört vilâyetten ilk ikisinde Mantoux tüberkulin testi, diğer ikisinde ise PA (= Alt tüberkulinle Pirquet) testi kabul edilmiştir.

Biz, Sağlık Bakanlığımızdan aldığımız öirektif üzerine şimdiye kadar 20 vilâyette B.C.G. ve tüberkulin tatbikatını bizzat mahallerine gitmek suretiyle düzenlemiş bulunmaktayız. Kayseri, Sivas, Tokat, Amasya, Samsun, Çorum, Yozgat, Kırşehir, Niğde, Seyhan, İçel, Konya, Bolu, Zonguldak, Çankırı, Kocaeli, Eskişehir, Balıkesir, Manisa ve Kütahya illerinde istisnasız olarak PA esas tutulmuş bulunmaktadır.

Bunlardan başka Ankara'nın kaza ve köylerinde çalışan seyyar ekibimiz de aynı esaslar dahilinde tüberkulin tatbik etmektedir.

Burada yayınladığımız bütün rakam ve tetkikler tarafımızdan takip ve kontrol edilmiş ve sonra mahallerinden istenilmiş faaliyete dayanmaktadır.

1947 senesindenberi çok yakından uğraştığımız ve tatbikatını takip ettiğimiz tüberkulin ve aşımın sevk, muhafaza v.s. formalitelerinin memleketimizde gösterdiği hususiyetlerden elde ettiğimiz tecrübeler bugünkü şartlar dahilinde, bize tüberkulin metodları arasında Alt tüberkulinle Pirquet usulünü tercih ettirmiştir :

1. Gerek ağızdan ve gerekse entradermal B.C.G. aşısının müddetli ve istihşal yerinden tatbikat alanına kadar mutlaka soğukta muhafazasının zarurî oluşu tesadüf edilen ilk zorluklardır. Nitekim en yakın merkezlere bile aynı uygun şartlarda ve müddeti içerisinde ulaştırmak kabul olancağı tecrübeyle anlaşılmıştır ki, aynı zorluklar (Mantoux gibi) müddetli olan tüberkulin nakliyatı için de bahis konusudur.

Alt tüberkulinde buna lüzum yoktur.

2. Ağız yolu B.C.G. aşısını zamanında ulaştırmaya muvaffak olabildiğimiz birçok doğumevleri ve doğum servisi bulunan hastanelerden aldığımız işlerde, mükerrer yazı ve talimatname gönderilmesine rağmen, personelin dikkatsizliği yüzünden, müddeti çoktan dolmuş serilerin de yeni doğan çocuklara verildiğini birçok defalar gördük. Aynı mahzur müddetli olan Mantoux tüberkülini için de varittir. Altı tüberkülin ise ne müddet meselesinde ve ne de saklama şartlarında diğeri gibi fazla bir atınaya ihtiyaç göstermez. Yeter ki tüberkülin şişesi enfekte edilmesin!

3. Türkiye nüfusunun mühim bir ekseriyetini teşkil eden köy ve kasaba halkı, kendilerinin herhangi bir hastalığını tedavi ettirmek için hekimden ısrarla "iğne" istedikleri halde, aşılamalarda bundan kaçmakta, bilhassa enjeksiyon sayısı taaddüt ettikçe bu kaçma nübeti de o derece artmaktadır.

Nitekim memleketimizde en çok muvaffak olmuş aşı tatbikatı, çiçek aşısı olmasına karşılık, 5 defada sıraya edilerek tamamlanan kızıl aşı hemen hemen tatbikat alanından kalkmış gibidir.

Bu bakımdan da biz halkımızın büyük bir çoğunluğunu tüberkülin denemesinden geçirmenin bir zaruret olduğunu düşünerek bunda en az ürkeklik uyandıracak bir metodu seçmek mecburiyetini hissetmiş bulunuyoruz.

4. Teknik mesele : Pirquet testinin diğerlerine nazaran tatbik eden ve edilen kimseler için hiçbir zorluğu olmadığı aşikârdır. Biz ve bizim gibi çalışanlar tatbikatta hususi bir çizme aleti dahi kullaumağa lüzum görmeden, toplu iğnelerle testin tekniğini tamamlıyor ve bunda herhangi bir aksaklık husule getirmiyoruz.

Ancak tüberkülin çizgileri yapıldıktan sonra kolun 5-10 dakika açık bırakılması gibi bir güçlük varsa da, okullardaki disiplin ve köylerdeki halkı gurup halinde bir araya toplamaktaki kolaylık bize bu hususta çok yardım etmektedir.

5. Memleketimizde tüberkülin ve hatta B.C.G. tatbikatında hekimlerden başka iaşık memurlarından da faydalanmak ve her bölgede tatbikata geçirirken aynı zamanda bu gibi personeli yetiştirmek ve tekniğe alıştırmak zarureti de vardır.

B.C.G. nin geçmişinde Lubeck hadisesi gibi, bir talihsizlik olduğundan, tüberkülin tatbikatından itibaren işin sonuna kadar bütün teknik işlerde azami titizlik ve her türlü emizlik şartlarına riayet etmek lâzımdır. Aksi takdirde B.C.G. ve tüberküline bağlı olunan ihtilâtlar bile derhal bunlara atfedilerek mücadelenin yürütmesine büyük bir engel eskil edebilir.

PA basit, enjeksiyonlarla tatbik edilen diğer metodlar ise yukarıda işaret ettiğimizütün incelikleri isteyen reaksiyonlardır. Bu sebeple tatbikata yeni başlayan yerlerimizde tüberkülin denemesinin şimdilik PA ile devamına lüzum vardır.



Türkiye'de ilk olarak Dr. Hüsamettin Kural tarafından Milli Mücadele yıllarında (1921) Ankara sanayi köhalarında olup yurdun mühtelif yerlerinden gelmiş bulunan hepisi 20-25 yaşında olmak üzere 486 kişiye küti reaksiyon tatbik edilişii ve bunların % 75'inden müsbet netice alındığı (Ankara Tıp Mecmuası sayı 1337 1921) inde neşre-dilmiştir.

Bundan sonra İstanbul'da 1927 esnasında Dr. Abdülkadir Lütfi tarafından Askeri Lise öğrencilerine tatbik edilen Pirquet'den % 92 müsbet netice alınmıştır.

Dr. Hüsamettin Kural evvelce yaptığı ve yukarıda tiktrediler ilk tetkikinden başka Bakanlık Müsteşarı iken 1955 yılında 15 vilâyetin 50 köyü ile bir şehrin bir mahalle-sinde 10.290 kişiye Pirquet tatbik ettirmiş olup bunlardan 9.847 si köy halkına, müte-bakisi ise şehir halkına aittir. Kontrol edilen 9.527 köylüden 3.903 ü (% 40,9) müsbettir. Bu araştırmalarda yaşlar üç gurupa ayrılmış olup bunlardaki müsbetlik nisbeti köy ve şehir halkına göre aşağıda gösterilmiştir :

| | Köy halkı | Şehir halkı |
|------------------------|-----------|-------------|
| 0— 7 yaşındakilerde | % 6.8 | %14.9 |
| 8—20 .. | %31.9 | %47.5 |
| 20'den yukarı yaşlarda | %67.6 | %75.6 |

Türkiye'de deri içi B.C.G. faaliyeti ile buna muvazi olarak tüberkülin araştırma mesaisi, verem savaş işlerinde bizlere her zaman önderlik yapan sayın hocamız Ord. Prof. Tevfik Sağlam'ın 1947 sonlarındaki hamlesi ile hızlanmış bulunmaktadır. Nitekim Enstitümüzde B.C.G. Servisinin açılmasında olduğu gibi, tüberkülin istihsalinde de Tevfik Sağlam Hocanın teşviki mühim rol oynamıştır.

Aşağıdaki cetvellerde görülen ve diğer yerlerden üstün bir sayı gösteren rakamlar, Profesör Sağlam'ın evvelâ Verem Savaş Derneğine ait bütün dispenserleri daha 1948 senesinde bu işle de vazifelendirmesi ve sonra da Dünya Sağlık Teşkilâtı ekibi ile işbir-liği yapması sayesinde husule gelmiştir.

Nitekim Dergimizin 1950, cilt 10, sayı 3 de yayınladığımız "Türkiye'de B.C.G. ap-sı" başlıklı yazımızda da, Türkiye'de ilk defa olarak deri içi B.C.G. aşısını 16.6.1948 tarihinde sayın hocamız Prof. Tevfik Sağlam'ın emrine gönderildiği belirtilmiştir. Esas-en aşağıdaki cetvellerde görülen 1948 yılı faaliyetinin mühim bir kısmı Hocaya ait olup diğerleri (yine aynı yazıda tarihleri ile birlikte neşredildiği gibi) İzmir'de Dr. Şebib Sa'ya, İstanbul'da Nurettin Onur'a ve Ankara Enstitümüz Aşı İstasyonu ile Verem Savaş Dispanserine aittir.

Bu kıymetli mesai sonunda aşağıda I No. lı cetvelde gösterildiği üzere bidayetden 1951 Aralık ayı sonuna kadar İstanbul'daki faaliyetin hülasası şudur :

| | |
|---------------------|---------|
| Tüberkülin denemesi | 230.537 |
| Kontrol edilenler | 225.588 |
| Müsbetler | 135.107 |
| Menfiler | 90.481 |

Bunların kontrol edilenlere göre müsbet nisbeti ise % 59,08 dir.

1950 yılında Ankara'da toplanan XI. inci Milli Tıp Kongresinde ise Prof. Nusret KARASU Ankara'da, Dr. Nesati ÜSTER Bursa'da, Dr. Nurettin ÖNÜR İstanbul'da ve Dr. Şebib SAYIŞ İzmir'de yaptıkları etüdüleri tebliğ ve sonra da neşretmiş bulunmaktadır.

Dr. KARASU'nun Ankara'ya ait verdiği rakamlar şunlardır :

a. Folia Kulejinde 356 kişiye küti reaksiyon tatbik edilmiş olup 48 saat sonra yapılan kontrolde bunlardan 274 kişide (% 77) müsbet ve 82 sinde ise (% 23) menfi bulunmuştur.

KARASU burada yaş zikretmemiş ise de bunların hepsi 18 yaşın üstünde yetişkin kimselerdir.

b. Ankara içinde ve civar birkaç köyde mevcut 36 ilköğretim okulunda 13.782 öğrenciye tüberkülin (Pirquet) tatbik edilmiş ve yapılan kontrolde umumi olarak % 37,5 müsbet ve % 62,5 menfi bulunmuştur.

c. İlk okul yaşından evvel Keçiören Çocuk Yuvasında :

| | |
|-----------------|--------------------------|
| 1—12 aylıklarda | % 16,5 Müsbet (43 bebek) |
| 2—4 yaşlarında | % 8,3 " (84 çocuk) |
| 5—7 " " | % 7,5 " (27 çocuk) |

bulunmuştur ki, neticenin tersine görüşünü Prof. KARASU aynı şu ifade ile izah etmektedir: "İlk yaş çocuklarının çoğu veremli ailelerden ayrılmış yavrular olduğundan, bunu müsbetten çıkarmak mümkündür. O zaman 2-7 yaş arasında bu nisbetin % 7,5-8,3 olduğunu kabul etmek lazımdır."

Dr. Nesati ÜSTER'in Bursa'da yaptığı araştırmaların neticesi şudur (Klinik derisi 1950, C. 8, sayı 11-12) :

a. Hepsı 15 yaşından aşağı olmak üzere 3.317 çocukta yapılan Pirquet testimülünden sonra bunlardan 1.364 (% 41) müsbet, 1.953 çocukta ise (% 59) menfi netice bulunmuştur.

b. On bir ilköğretim okulunun 3.003 öğrencisine yapılan Pirquet'den 1.254 ünde (% 41,45) müsbet görülmüştür.

Sınıflara göre yapılan inceleme neticesi aşağıdaki cetvelde görülmektedir :

| Sınıflar | I | II | III | VI | V | Yekûn |
|-----------------|-------|-------|-------|-----|------|-------|
| Müsbet sayıları | 856 | 661 | 661 | 506 | 379 | 3.064 |
| % müsbet | 32,26 | 39,33 | 43,77 | 49 | 60,4 | 41,47 |

c. 15 yaşından büyük 1.589 kişiye Pirquet yapılmış olup bunların yaşlara göre tevzii aşağıdaki cetvelde gösterilmiştir :

| Yaşlar | Müşbet | Menfi | Müşbetlik nisbeti % |
|---------------|--------|-------|---------------------|
| 16—20 | 331 | 109 | 75,23 |
| 21—30 | 386 | 85 | 86 |
| 30 dan yukarı | 621 | 57 | 91,6 |
| Yekûn | 1.338 | 251 | |

d. Fabrika işçilerinden (ekserisi gençler) olmak üzere 745 kişiye Pirquet yapılmış ve bunlar arasında % 80,54 müsbet bulunmuştur.

Umumî olarak Dr. Üstür 5.290 kişiye Pirquet tatbik edildiğini ve kontrol edilebilen 4.906 kişiden % 55 inde müsbet netice bulunduğunu bildirmiştir. Bu nisbetin %41 i çocuklarda müsbet olmasına karşılık kâhillerde % 84,2 dir.

Dr. Nurettin Onur İstanbul'da 24.105 kişiye tüberkülin tatbik etmiş olup bunlardan 18.864 kişiyi kontrol ederek neticeleri aşağıdaki cetvelde göstermiştir :

| Yaş grubu | Tetkik edilen şahıs | % menfi |
|---------------|---------------------|---------|
| 0—11 ay | 299 | 79,33 |
| 1—4 yaş | 1.196 | 71,23 |
| 5—14 „ | 9.852 | 51,84 |
| 15—24 „ | 3.098 | 19,11 |
| 25—34 „ | 2.026 | 7,94 |
| 35—44 „ | 1.199 | 6,25 |
| 45—54 „ | 808 | 4,20 |
| 55—64 „ | 288 | 5,20 |
| 65 den yukarı | 98 | 4,00 |

Dr. Onur aynı yaşta (14-20) bulunan şehir halkı arasında menfilik nisbetini % 29,36. muhtelif içiler arasında ise % 18-27 olduğunu bildirmiştir.

Yine XI. inci Millî Tıp Kongresinde Dr. Şebib Say İzmir'de yaptığı ve oldukça yüksek bir sayıya dayanan araştırmasının neticelerini tebliğ etmiştir:

a. Dr. Say 27.821 kişiye tüberkülin (Mantoux) yapmış olup bunlardan kontrol edilen 26.986 kişiden 6.559 (% 24,3) menfi ve 20.427 (% 75,7) kişide de müsbet bulmuştur.

b. Memleketimizin büyük şehirlerinde 22 yaşından yüksek kimselerde pratik olarak Mantoux menfi kimselere tesdüf edilmeyeceğini ileri süren Dr. Say 500 memurdan 2 sine menfi teşvül almışsa da bunları anergie-cutanéé telâkki etmektedir.



Biz kendi araştırmalarımızı iki esas materyele istinat ettirmiş bulunuyoruz :

1. B.C.G. tatbikatı kendileri tarafından idare edilen yerlerin bize yolladıkları istatistikleri bir araya toplamak.
2. Ankara kaza ve köylerinde faaliyette bulundurduğumuz gezici ekibimizle, B.C.G. tatbikatında müşterek çalıştığımız 20 vilâyetin mesaisini bir araya toplamak.

Eu araştırmalarına dayandığı rakamlar aşaşındaki cetvellerde gsterilmiştir :

CETVEL 1. 1948-1951 (1^o aşlık) yilinde 20 ilin sonuyl
müesseseleri ile 3 vilayetin tüberkülin faaliyetleri

| Yeri | Tüberkülin tatbiki (sayı) | Kontrol (sayı) | Müsbetler (sayı) | Menfiler (sayı) |
|--------------------------------|---------------------------------|-------------------|---------------------|--------------------|
| * İstanbul | 220.227 | 225.588 | 135.107 | 90.481 |
| Ankara | 51.771 | 21.649 | 18.782 | 2.817** |
| * İzmir | 47.795 | 46.977 | 33.116 | 13.861 |
| Bursa | 10.040 | 9.113 | 4.908 | 4.285 |
| Muhtelif sonuyl müe- seleri | 7.387 | 7.221 | 4.632 | 2.589 |
| Toplam | 327.530 | 310.618 | 196.545 | 114.075 |

*1 Bu ilin yordaki tüberkülin takibati Moutoux ağıdır.

**1 Menfi nisbetinin düşüklüğüne kontrolden geçirilen kemelerinin okseriyetinin kâhül içe-
lerin teall etmelerindedir.

CETVEL 11. Üçerle ekibinde Enstitü Ağı İstasyonunda müsterek
çalıştırmaz 20 vilayetin tüberkülin faaliyetleri

| Yeri | Tüberkülin tatbiki (sayı) | Kontrol (sayı) | Müsbetler (sayı) | Menfiler (sayı) |
|---------------|---------------------------------|-------------------|---------------------|--------------------|
| * Ankara | 179.038 | 158.980 | 68.494 | 90.486 |
| ** Adana | 12.854 | 11.733 | 5.629 | 8.104 |
| *** Kayseri | 13.973 | 10.177 | 4.073 | 6.104 |
| **** Kırşehir | 5.586 | 3.821 | 1.641 | 2.180 |
| Sivas | 23.954 | 21.372 | 10.339 | 11.033 |
| Samsun | 11.360 | 10.747 | 5.342 | 5.405 |
| İçel | 5.410 | 5.068 | 2.013 | 3.056 |
| Konya | 9.811 | 8.898 | 3.403 | 5.493 |
| Yozgat | 5.184 | 4.201 | 2.417 | 1.784 |
| Çorum | 11.881 | 10.724 | 6.300 | 4.424 |
| Çankırı | 1.469 | 1.415 | 389 | 1.025 |
| Tokat | 7.713 | 7.626 | 3.830 | 3.696 |
| Amasya | 9.390 | | 4.125 | 4.417 |
| Niğde | 15.503 | 11.913 | 5.537 | 6.405 |
| Esaişehir | 10.965 | 10.512 | 3.866 | 6.646 |
| Bolu | 3.867 | 3.665 | 1.335 | 2.230 |
| Zonguldak | 37.063 | 32.704 | 29.096 | 11.608 |
| Kocaeli | 8.548 | 7.838 | 2.756 | 5.082 |
| Balıkesir | 4.863 | 4.667 | 2.084 | 2.589 |
| Manişa | 4.507 | 4.300 | 1.663 | 2.633 |
| Kütahya | 2.340 | 2.171 | 928 | 1.223 |

(*) Ankara'daki faaliyet 1948 senesinde Enstitü Ağı İstasyonunda başlanmış olup bugüne
kadar Ayaz, Herparaz ve Çubuk ilceleeri ile Elimeent, Zir, Bağlum ve Halkayun bucakları ve
kayseri'deki umumiy takibata sonu ermiştir.

(**) Adana'da faaliyet 1949 yılında Verem Savaş Dispanzerinde başlanmış ve 1951 de diğer
sağlık teşkilatı ile umumiy takibata geçilmiştir.

(***) Kayseri'de faaliyet 1950 yılında Nulu, Nacl Verem Hastanesinde başlanmış ve 1951 yılında
diğer sağlık teşkilatı ile idrlikle umumiy takibata geçilmiştir.

(****) Kırşehir'de faaliyet 1956 yılında Verem Savaş Derneğinde başlanmış ve 1951 de diğer
sağlık teşkilatı ile umumiy takibata geçilmiştir.

Bu vilayetlerdeki tatbikatın mühim bir kısmı ilk okullar olduğu için buradaki menfi ve müsbetlik nisbeti hiçbir zaman vilâyetin umumî tüberkülin testi nisbetine tekabül etmez.

Buna göre 1948 senesi son aylarında başlayan deri içi B.C.G. faaliyeti gittikçe memleket dahilinde genişlemiş ve 1951 senesinin 11 inci ayı sonuna kadar yapılan faaliyet aşağıdaki III No. lu cetvelde bir araya toplanmış bulunmalıdır.

CETVEL III. Memleket dahilinde 1948-1951 (son 11 ay) içindeki tüberkülin faaliyeti

| Tüberkülin tatbiki (Sayı) | Kontrol (sayı) | Müsbetler (sayı) | Menfiler (sayı) |
|---------------------------|----------------|------------------|-----------------|
| 648.709 | 602.715 | 341.524 | 261.191 |

Yukarıda görülen 648.709 tüberkülin testinden 602.715 vaka 48-72 saat sonra kontrol edilmiştir. Her ne kadar kontrol neticesinde, umumî olarak ortalama % 45 gibi bir menfilik nisbeti alınmışsa da yukarıda da kısaca söylediğimiz gibi tatbikatın büyük bir kısmı ilk okullarda yapılmış olduğundan bu nisbeti bütün Türkiye halkına temsil etmeyi şimdilik mevsimsiz saymaktayız.

Bununla beraber bu rakamların içerisinde bize tamamen malûm köy ve şehir ilk okulları, köy halkı, köy enstitüleri, kasaba ve şehir halkı toplulukları, içiler çıkarılıp ele alınarak olursa bundan aşağıda izah edeceğimiz gibi mühim ve enteresan münâzarâ çıkarmak mümkün olacaktır.

I. İlk okullarda tüberkülin testi neticeleri (köy, kasaba ve şehir) :

Pirquet usulü ile tüberkülin testine tâbi tutulup kontrolları yapılan (54.239) ilk okul talebesinden (43.590) ı büyük şehirler (vilâyet merkezi), (8.369) ı kaza merkezi ve (2.280) i ise köy ilk okulları talebesidir.

Kontrolları yapılan 54.239 talebeden umumî olarak 17.108 talebe Pirquet müsbet (% 31,5), 37.131 talebe ise Pirquet menfi (% 68,5) dir.

Bu nisbet vilâyet ve kaza merkez ilk okulları ile köy ilk okullarına göre taksim edilecek olursa aşağıdaki IV No. lu cetveldeki neticeler elde edilmiş olur:

CETVEL IV. Vilâyet, kaza ve köy ilk okullarında umumî olarak tüberkülin testleri neticeleri

| İlk okullar | Kontrol edilen Pirquet sayısı | + | | - | |
|-----------------|-------------------------------|--------|------|--------|------|
| | | Sayı | % | Sayı | % |
| Vilâyet merkezi | 43.590 | 14.294 | 32,7 | 29.296 | 67,3 |
| Kaza merkezi | 8.369 | 2.370 | 28,0 | 5.999 | 72,0 |
| Köy | 2.280 | 444 | 19,4 | 1.836 | 80,6 |

Şehirden köye gidiği zaman artmakta olan menülük nisbeti arasında köy ve şehir halkının içinde buldukları sosyal şartların mühim bir rolü olduğu gibi, mahallin nüfus kesafeti ve bilhassa küçük veya büyük bir sanayi bölgesi gibi şartlar bu gibi nisbetlerin değişmesinde mühim bir amil teşkil etmektedir. Misal olarak, Ankara'nın tatmin edici rakama dayanan üç ilçesinin merkez ilk okullarındaki nisbetler nüfus sayısı ile birlikte mütalâ edildiği zaman nüfusun azalmasına muvazi olarak müsbetlik nisbetinin de azaldığı görülmektedir.

ÇETVELİ V. Ankara'nın üç ilçesinde merkez ilk okullarındaki tüberkülin testleri nisbetleri

| Kazandı adı | Nüfusu | Pirquet kontrolü yapılan talebe (sayı) | % + | % - |
|-------------|--------|--|------|------|
| Kırıkkale | 15.698 | 1.116 | 44,3 | 55,7 |
| Polatlı | 10.332 | 983 | 27,6 | 72,4 |
| Beypazarı | 5.930 | 677 | 18,6 | 81,4 |

Bu cetvelde en yüksek müsbetlik nisbeti gösteren Kırıkkale'nin, nüfusunun fazla oluşundan ziyade, bir sanayi merkezi olmasının tesiri muhakkaktır. Nitekim böyle bir nisbete nüfusu çok fazla olan büyük şehirlerde ve hatta vilâyet merkezlerinde dahî nadiren tesadüf edilir.

Tetkik ettiğimiz Ayaz ve Çubuk merkezlerindeki öğrenci sayısı çok düşük olduğundan bunlara neticesi yalınca umumî rakamlar arasında gösterilmekle iktifa edilmiştir.

Köyden kalabalık şehirlere doğru gidildikçe halk arasında olduğu gibi ilk okul talebeleri arasında da menülük nisbetinin düştüğüne yukarıda kısaca işaret etmiştik. Nitekim aşağıdaki VI No. lu cetvel tetkik edildiği zaman bu hakikat açık bir şekilde kendini göstermektedir.

ÇETVELİ VI. Nüfus sayısına göre ilk okullarındaki Pirquet müsbet ve müsbet nisbetleri

| İlk okulun yeri | Nüfusu | Pirquet kontrolü yapılan talebe (sayı) | % + | % - |
|----------------------|-------------------|--|------|------|
| 24 köy ile şubasında | 1.000 den aşağı | 2.280 | 19,4 | 80,6 |
| 9 kaza merkezinde | 10.000 den aşağı | 5.931 | 25,7 | 74,3 |
| 8 vilâyet merkezi | 10.000 - 20.000- | 5.903 | 29,0 | 71,0 |
| 9 vilâyet merkezi | 20.000 den yukarı | 37.687 | 33,4 | 66,6 |

İlk okullardaki tüberkülin (PA) testinin sınıflara göre incelenmesi:

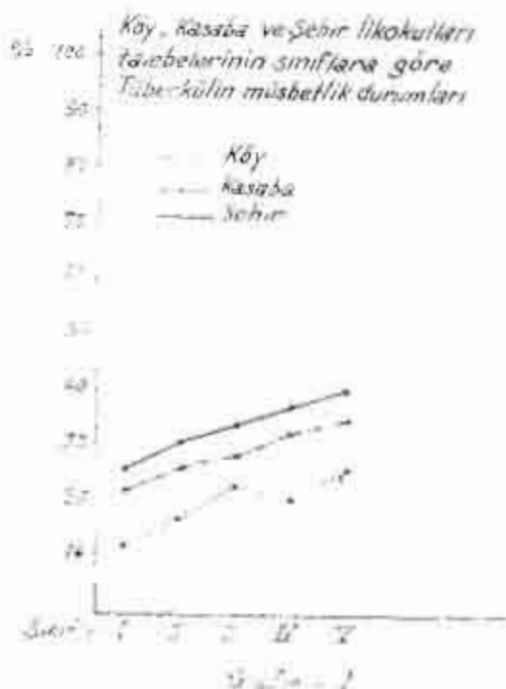
Türkiye'de ilk okullar 5 sınıflı olup bunlara 7 yaşını bitiren çocuklar alınmaktadır. Burada istatistiklerini neğrettiğimiz okulların sayısı 197 olup bunlardan 24 ü köyde, 29 u kaza merkezinde ve 144 ü de vilâyet merkezinde bulunmaktadır. Yukarıda yazıldığı

gibi Pirquet kontrolü yapılan talebe sayısı 54.239 olup, bunların sınıflara tevzii ile de her sınıftaki Pirquet durumunu aşağıdaki VII No. lu cetvelde görüyoruz:

CETVEL VII. Genel olarak Pirquet kontrolü yapılan ilk okulların sınıflarına göre müsbet ve menfi nisbetleri

| Sınıf | Talebe sayısı | % + | % - |
|-------|---------------|------|------|
| I | 14.245 | 25,1 | 74,9 |
| II | 12.319 | 29,6 | 70,5 |
| III | 10.576 | 32,7 | 67,3 |
| IV | 9.305 | 36,3 | 63,7 |
| V | 7.794 | 38,9 | 61,1 |

Buna göre yukarıda belirtildiği üzere bütün ilk okullardaki ortalama Pirquet menfi nisbeti % 68,5 iken, bu okullara talebenin girişinde bu nisbet yine ortalama %74,9 dur. Halbuki aynı talebe grubunun 5 senelik bir okul hayatından sonra bu nisbet % 61,1 e düşmüş bulunmakta ve buna mukabil birinci sınıfa giren talebelerin % 25,1 i müsbetken son sınıfta bu nisbet % 38,9 a yükselmiş bulunmaktadır. Bu durum şunu ifade etmektedir ki, ilk okul çocuklarının 5 senelik okul dışı ve içi hayatları sonunda primer enfeksiyona maruz kalma nisbeti % 14 dür.



Umumi olarak tetkik ettiğimiz bu durum köy, kaza ve vilayet ilk okullarına teşmil edilecek olursa aşağıda VIII No. lu cetveldeki mühim farklar karşısında kalmaktadır.

CEKVEI. VIII. İlk okul talebelerinin sınıf ve yaşlarına göre kontrol edilen Pirquet reaksiyonu neticeleri

| Pirquet kontrolü yapılan ilk okulların yeri | Sınıf : I Yaş : 7 - 8 | | Sınıf : II Yaş : 8 - 10 | | Sınıf : III Yaş : 10 - 11 | | Sınıf : IV Yaş : 11 - 12 | | Sınıf : V Yaş : 13 - 15 | | | |
|---|--------------------------|------|----------------------------|------|------------------------------|------|-----------------------------|------|----------------------------|------|-----|------|
| | - | % | - | % | - | % | - | % | - | % | | |
| Köyde | 522 | 87,3 | 58 | 12,7 | 418 | 94,7 | 26 | 5,3 | 312 | 79,9 | 79 | 20,1 |
| Kent merkezinde | 1099 | 77,5 | 306 | 22,5 | 1389 | 74,3 | 369 | 20,7 | 1294 | 71,8 | 474 | 28,2 |
| Vilâyet | 4722 | 73,9 | 1307 | 26,1 | 5607 | 89,0 | 654 | 11,0 | 4320 | 84,0 | 802 | 16,0 |

Köy ilk okullarındaki I inci sınıftaki müsbetlik nisbeti % 12,7 iken her sınıfta bu nisbet bariz bir artış göstererek son sınıfta % 26,1 e; ilçe ilk okullarında ise I inci sınıftaki % 22,5 müsbetlik nisbeti % 35 e ve nihayet vilâyet merkez ilk okullarında ise bu nisbet % 26,2 den % 40,6 ya kadar yükselmektedir.

Bu durum aynı sınıfta bulunan öğrencilerin yaşlarına göre de tetkik edildiği zaman aynı neticeye varılmaktadır.

İlk okullara yeni giren talebeleriz Pirquet müsbetlik durumu içinde buldukları sosyal şartlar, ruhunin bulayık hali ve nihayet bir sanayi müstakim ile derin temas halinde bulunması gibi mühim faktörlere bağlıdır. Nitekim yassayız tarzı oldukça iyi olan bazı küçük şehirlerde bu nisbet % 13 gibi düşük bir rakam gösterdiği halde, sanayi bölgesindeki Kırıkkale'de bulunan talebelere % 38,8 i müsbet Pirquet reaksiyonu göstererek mektebe girmektedir ve % 53,4 ile okuldan çıkmaktadırlar. Halbuki en yüksek nisbet gösteren Samsun merkezinde ilk okulların birinci sınıfındaki müsbetlik nisbeti % 33,8, son sınıfta ise aynı şekilde % 53,4 dır. Bu karşılaştırma bize şunu ifade etmektedir ki, bir sanayi şehri olan Kırıkkale'de çocuklar, en büyük nisbet gösteren Samsun'dan daha fazla enfekte olarak okula girmiş oluyorlar. (Okul çağından evvel primer enfeksiyona maruz kalma nisbeti.)

Bu hal Zonguldak'taki okul çağında bulunan talebelerde daha bariz surette kendini göstermektedir.

3.137 Pirquet kontrolü yapılan talebeden 2.063 müsbet (% 65,0), 1.074 menfi (% 35,0) dir. Burada Zonguldak nüfusunun Kırıkkale'ye nazaran daha yüksek olduğundan ziyade bölgenin kömür havzası olmasının mühim rolü vardır.

II. Köy Enstitülerinde tüberkülin denemeleri :

3.803 sayılı kanunla 1940 senesinde kurulmuş olan köy enstitülerinin gayesi, köyün sosyal, ziraat, eğitim, sağlık ve diğer meslek işlerini görececek kimseleri köy çocuklarından yetiştirmektir.

Bu enstitülere tam devreli köy ilk okullarını bitiren sıhhatli çocuklar alınır ve en az beş sene müddetle pratik ve nazari olarak tahsil gördükten sonra muayyen köy gruplarında çalışmak şartı ile, yetiştikleri sahâlarda vazifelendirilirler.

Biz, Türkiye'de mevcut köy enstitülerinden Sivas - Pamukçınar, Kocaeli, - Arifiye, Eskişehir - Çifteler ve Ankara - Hasanoğlu köy enstitülerinde 2.430 öğrencinin tüberkülin kontrolünü yapmış bulunuyoruz. Umumi olarak bu talebeden :

1.230 u tüberkülin müsbet (% 50,6), 1.200 ü tüberkülin menfi (% 49,4) bulunmuştur ki, bu nisbet köy enstitüsâ talebelerinin okula girdikten sonra maruz kaldıkları primer enfeksiyon neticesinde husule geldiğini aşağıdaki IX No. lu cetvel bize göstermektedir.

CETVEL IX. Pamukçınar, Arifiye, Çifteler, Hasanoğlu köy enstitülerinde kontrol edilmiş tüberkülin neticesinin yaşlara göre tesisi

| Yaş 12 | | Yaş 13 | | Yaş 14 | | Yaş 15 | | Yaş 16 | | Yaş 17 | | Yaş 18 | | Yaş 19 | | Yaş 20 | | Yaş 20 den yukarı | |
|--------|------|--------|------|--------|------|--------|------|--------|------|--------|------|--------|------|--------|------|--------|------|-------------------|------|
| - | + | - | + | - | + | - | + | - | + | - | + | - | + | - | + | - | + | - | + |
| 47 | 12 | 111 | 46 | 130 | 81 | 155 | 112 | 220 | 146 | 220 | 183 | 182 | 161 | 87 | 111 | 26 | 71 | 22 | 107 |
| % | % | % | % | % | % | % | % | % | % | % | % | % | % | % | % | % | % | % | % |
| 79,7 | 20,3 | 62,7 | 37,3 | 61,7 | 38,3 | 58,1 | 41,9 | 60,2 | 39,8 | 54,6 | 45,4 | 33,6 | 66,4 | 44,0 | 56,0 | 26,8 | 73,2 | 17,0 | 83,0 |

Bu cetvelin tetkikinden de anlaşılacağı üzere köy enstitülerine giren ve 12 yaşında bulunan köy çocukları, VIII No. lu cetvelde görülen köy ilk okulu talebelerinden 12 yaşında olanlarını tüberkülin durumuna tamamen tetabuk etmektedir. Nitekim 11-12 yaş arasında ve IV üncü sınıfta görülür tüberkülin müsbet nisbeti % 20,4, köy enstitülerinin I inci sınıfında 12 yaşındaki çocuklarda ise bu nisbet % 20,5 dir.

Aradaki sınıf farkının, sınıfta kalmak veya okula geç gitmek gibi rotarlardan öten geldiği aşıkardır.

Yaşlara göre olan yukarıdaki cetvelde bu suretle % 20,3 tüberkülin müsbet nisbeti ile enstitüye giren köy çocukları maruz kaldıkları enfeksiyon neticesi karşısında bir sene sonra müsbetlik nisbeti % 57,3, iki sene sonra % 47,9, 17 yaşında % 45,4, 19 yaşında % 56,0 ve nihayet 20 yaşında yukarıda ise % 83,0 gibi yüksek bir nisbete erişmiş bulunmaktadırlar.

III. Yurtlarımızdaki tüberkülin durumu :

B.C.G. faaliyetimizin şuana dahilinde birisi Ayaz - Zirkayı dışarı Eskişehir - Mahmutiye yetiştirme yurtlarını da tetkik etmiş bulunuyoruz. Bu yurtlarda kimsesiz, hemen tamamı sokaklardan toplandı 7-18 yaşlarındaki çocuklar bulunmaktadır. Bu iki yurtta Pirquet kontrolünden geçirdiğimiz 183 çocuktan 99 u müsbet (% 54,1) ve 84 çocuk ise menfi (% 45,9) reaksiyon vermiştir ki, bu nisbet aynı yaşdaki ilk okul öğrencilerine nazaran çok yüksek bulunmuştur.

Bu neticeyi, çocukların en küçük yaşlarda bile yaşadıkları sefil ve perişan hayatın taou bir neticesi olarak kabul etmek lazımdır.

IV. Türkiye halkı arasında tüberkülin denemeleri :

Yukarıda kısaca temas ettiğimiz gibi II No. lu cetvelde gösterilen umumî rakamlar içinde mühim bir çokluğu ilk okul öğrencileri teşkil ettiğinden bunların meydana çıkardığı tüberkülin nisbetleri, bölge halkının umumî durumunu ifade etmeyeceği aşikârdır.

Bu sebeple verdiğimiz rakamların toplamından müsbet veya menfi nisbetlerini çıkarılmaktansa, bunları, yaş guruplarına ayırdıktan sonra bu nisbetleri bu guruplar üzerinde mütalâa etmek daha doğru bir netice verecektir.

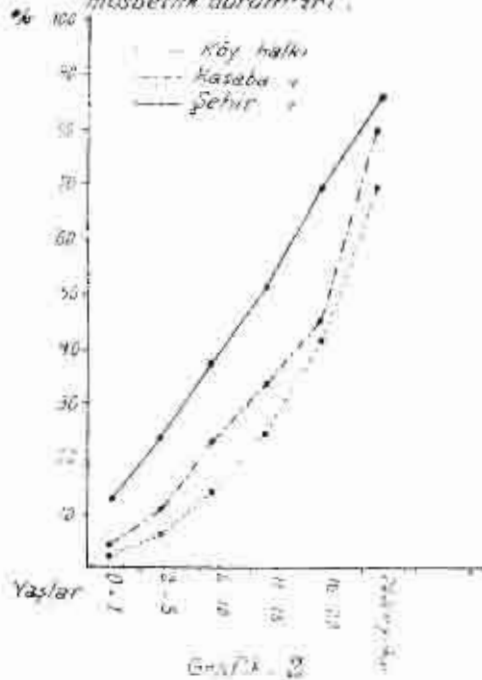
Elimizdeki rakamlar içinde umumî olarak köy, kasaba, ve şehirler halkının umumî tüberkülin durumunu ifade edebilecek sayılar aşağıdaki X No. lu cetvelde bir araya toplanmıştır.

CEZVELİ X. Köy, kasaba ve şehir halkının yaşlara göre tüberkülin nisbetleri

| Tüberkülin kontrolü | Y A Ş L A R | | | | | | | Yer |
|---------------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|------------|---------|-----|
| | 0 - 4 | 5 - 10 | 11 - 15 | 16 - 20 | 21 - 25 | 26 - 30 | 31 - 35 | |
| Yekûn | + | + | + | + | + | + | + | |
| Sayı | 39 353 | 540 9706 | 1386 9348 | 2359 7233 | 3111 4453 | 18933 8633 | | |
| % | 1.0 99.0 | 5.8 94.7 | 11.5 88.5 | 24.5 75.6 | 41.2 58.8 | 68.6 31.4 | Köy | |
| Sayı | 3 147 | 43 386 | 955 2966 | 1484 2087 | 256 313 | 1772 458 | | |
| % | 2.0 98.0 | 10.0 90.0 | 21.3 78.7 | 33.1 66.9 | 44.9 55.1 | 79.4 20.6 | İlçe | |
| Sayı | 475 3119 | 3238 10201 | 35936 59664 | 36505 36359 | 34903 14640 | 56859 9652 | | |
| % | 13.2 86.8 | 24.0 76.0 | 37.5 62.5 | 50.3 49.7 | 69.9 30.1 | 86.9 14.1 | İl | |

Bu cetvelin tetkikinden de anlaşılacağı üzere her yaş gurubunda tüberkülin nisbetlerin nisbeti köyden kasaba ve şehre doğru çok acık bir şekilde çoğalmaktadır. Bundan başka köy halkında 0-4 yaşında tüberkülin müsbet nisbeti % 1 den başlayarak köylerde bu nisbet % 68,6 ya; kasabalarda % 2 den % 79,4 e ve nisbet büyük şehirlerde % 13,2 den başlayan tüberkülin müsbetlik nisbeti, köylerde % 85,9 gibi en yüksek bir seviyeye erişmektedir. Bilhassa ilk yaşta büyük şehir çocuklarının tüberkülin müsbetlik nisbetinin % 13 den yukarı bir rakam göstermesi, ilk yaş enfeksiyonunun burada çok mühim bir rol oynadığını ifade etmektedir.

Köy, Kasaba ve Şehir halkının yaşlara göre tüberkülin müsbetlik durumları.



V. İşçi gruplarında tüberkülin denemeleri :

İstanbul'da Dr. Nurettin Öner tarafından işçiler arasında yapılan bir denemede selüloz, dokuma ve tütün işçileri arasında % 18,0-27,1 menfi tüberkülin tesamülü bulunduğunu yukarıda izah etmiştik. Bizim tetkik ettiğimiz 3.969 işçiden kontrol edilen 3.591 şahıs arasında 215 (% 6,01) menfi bulunmuştur. Yalnız Dr. Öner'in tetkik ettiği işçilerin yaşları 14-20 olduğu halde bizdekilerin hepsi 18 yaın üzerinde ki aradaki fark bundan ileri plnüktedir. Aynı şekilde Samsun tütün işçileri arasında menfilik nisbeti % 13,5 iken Dr. Öner'in tetkik ettiği İstanbul tütün işçileri arasında bu nisbet % 18,0 dir.

Teşekkür :

Bu mevzunin hazırlanmasında, her ay müzakerasına istatistikler gönderen İstanbul Verem Savaş Derneği, İzzair Buluşıcı Hastalıklar ve Çocuk Hastanesi ile Verem Savaş Derneği ve Lürsa Verem Savaş Hastanesi ile, Ankara Verem Savaş Derneğindeki sayın hoca ve arkadaşlarımıza, müşterek çalıştığımız 20 vilayetin sağlık müdürleri ile verem hastane ve dispanserlerindeki kıymetli arkadaşlarımıza ve son olarak da Enstitümüzün Aşı İstasyonu ile gezici ekiplerimde çalışan meslekdaş ve sağlık memurlarımıza burada teşekkürü bir borç biliriz.

1. Türkiye'de deri içi B.C.G. faaliyeti 1948 senesinin son aylarında başlamış olup 1951 yılı 11 ilci ayı sonuna kadar bütün memlekette yapılan tüberkülin tatbikatı neticeleri bir araya toplanmıştır.

Bu suretle İstanbul, Ankara, İzmir ve Bursa'dan başka Enstitümüz seyyar ekibi de dahil olmak üzere tatbikatta beraber çalıştığımız diğer 20 vilâyette, yukarıda söylediğimiz tarihe kadar (648.799) tüberkülini devreye yapılıp, bunlardan kontrol edilen (602.715) kişiden (341.524) ü müsbet ve (261.191) i menfi bulunmuştur.

Biz bu rakamların yüzde nisbetlerini alarak bundan bölge halkının umumuna teşmil edilecek katı bir netice çıkarmayı doğru bulmuyoruz; zira bütün memleketteki bu ilk tatbikat devresinde evvelâ ilk okullar ele alınmış olduğundan bu rakamların mühim bir ekseriyetini bu yaştaki çocuklar teşkil etmektedir.

2. İlk okullardaki tüberkülin testi neticelerini köy, kasaba ve büyük şehir olarak mütalâa etmiş bulunuyoruz:

a. Büyük şehirlerde tüberkülin (Pirquet) kontrolü yapılan (43.590) çocuk arasında menfi nisbeti % 67,3. kaza merkezi ilk okullarında Pirquet kontrolü yapılan (8.369) çocukta menfi nisbeti % 72,0, köy ilk okullarında aynı şekilde kontrol edilen (2.280) çocukta menfi nisbeti % 80,6 dir.

Kaza merkezlerinde nüfus arttıkça menfilik nisbeti düşmekte olup, hem nüfusu fazla (16.000'e yakın) hem de bir sanayi merkezi olan Kırıkkale'de bu nisbetin % 55,7 ye kadar düştüğü görülmüştür. Nitekim nüfus sayısına göre bu araştırmayı genişlettiğimiz takdirde :

| | |
|------------------------------------|--------------------------|
| Nüfusu 1.000 den aşağı köylerde | menfilik nisbeti % 80,6, |
| .. 10.000 kazalarda | % 74,3, |
| .. 10.000 - 20.000 olan yerlerde | % 71,0, |
| .. 20.000 den yukarı olan yerlerde | % 66,6 dir. |

İk. İlk okullardaki öğrencilerin tüberkülin menfilik nisbeti birinci sınıftan son sınıfa doğru gittikçe azalmaktadır.

| | |
|-----------------|--------------------------|
| I. inci sınıf | menfilik nisbeti % 74,9, |
| II. inci | % 70,5, |
| III. üncü | % 67,3, |
| IV. üncü | % 63,7, |
| V. inci | % 61,1, |

bulunmuştur ki, bu hal çocukların yaşlandıkça okul içi ve okul dışı primer enfeksiyona maruz kalma nisbetlerinin de arttığını göstermektedir.

Aynı şekilde köy, kasaba ve büyük şehirlerimizdeki ilk okul talebelerinin sınıf ve yaş üzerine tüberkülin (Pirquet) testi neticeleri bir araya toplanarak, metindeki tafsilatlı VIII No. lu cetvelde gösterilmiştir.

3. Köy enstitülerinin Pirquet durumu dikkatle tetkik edilmeğe değer bir şekil arz etmektedir :

Dört köy enstitüsünde Pirquet kontrolünü yaptığımız (2.430) talebeden genel olarak (1.230) çocuk müsbet (% 50,6) ve (1.200) çocuk menfi (% 49,4) netice göstermiştir.

Bu enstitülere yalnız köy ilk okullarını bitiren talebe alınmaktadır ki, esasen ekseriyeti 12 yaşında olan bu çocukların enstitüye girdiklerinde ortalama % 79,7 gibi bir menfi Pirquet nisbeti teabit edilmiştir. Bu nisbet her sene azalmakta olup 4-5 inci sınıfta menfilik nisbeti % 44 ve daha sonraki yaş ve seneelerde % 17 ye kadar düşerek enstitüden çıkmaktadırlar.

Bu nokta üzerinde esaslı bir surette durmak ve köy enstitülerine büyük bir yaşama şartı değiştirerek giren köy çocuklarının primer enfeksiyondan korumak yolunda ciddi tedbirler olmak lüzumuna kanız.

4. Köy, kasaba ve şehir halkı arasındaki tüberkülin (Pirquet ve Mantoux) nisbetlerini muayyen yaş gruplarına göre mütalâa ettiğimizde :

Köy halkında menfilik nisbeti 0-1 yaşında % 99 ile başlayıp 20 yaşından yukarıdakilerde % 31,4 e; kaza halkında bu nisbet 0-1 yaşında % 98 iken 20 yaşından yukarıdakilerde % 20,6 ya; şehir halkında ise menfilik nisbeti 0-1 yaşında % 86,8 iken 20 yaşından yukarı yaşındakilerde % 14,1 e düşmektedir. (Bunun tafsülü metindeki X No. lu cetvelde görülmektedir).

5. İnce gurupları arasında yaptığımız küçük bir araştırmada 18 yaşından büyük (3.591) işçide Pirquet menfilik nisbeti % 6,01 bulunmuştur.

Not :

Mesaince hazırlayıp mailbaya gönderdikten sonra dinle gelen, Dünya Sağlık Teşkilâtı Tüberkülin Müşaviri Dr. Etienne Bertel'ni "Dis-sonit için de tatte enstitülerinde en Turque" adlı araştırma raporundaki kelimelerine verilen rakamların ile birleşen 29 mite sayfasında neşrediliği görülmüştür. Bu rakamlar arasında Ankara şehrinin alt illerinde mahallî teşhi bulunan bazı müesseselere ait olup bilhassa bu tetkik enfekte mahallerde yapılmış olduğundan ilk yaşlardaki müsbetlik nisbetinin yükseldiği bundan iberi gelmiştir.

Dr. Etienne Bertel'ni neşrettiği rakamlar esasen neşir maksadı ile istenilmemiş olduğundan bu husus nazara alınarak alınmakatın gönderilme hükmündeki. Daha önceden böyle bir neşriyatla bulunmaları lüzü bildirilmiş olsa idi kelimelerin bu yazımızla yayımladığımız rakamlara dayanan geniş ve esaslı mütalâat yapmak mümkün olacaktı.

A TUBERCULIN SURVEY IN TURKEY

Niyazi ERZİN, M. D.

*Director of Turk. National Control Institute
of Hygiene, Ankara, Turkey*

H. Daver ÖZLÜARDA, M. D.

*Head of B. C. G. Vaccination Team of
Refiq Sarıhan Central Institute of
Hygiene, Ankara, Turkey*

Technique :

There are different techniques for testing tuberculin sensitivity such as the von Pirquet test with old tuberculin, the Mantoux test, the Moro's patch test, and the Trambusti test. All these possess advantages as well as disadvantages. Considering these points, the WHO expert committee at its meeting in Paris did not recommend any one standard method for the tuberculin test, but left workers free to choose the one most suitable for their own conditions.

Both the Mantoux and v. Pirquet tests have been used in this country, but we prefer the latter. Thus, this test is used exclusively by our B.C.G. team, which works in Ankara and the vicinity, and by B.C.G. stations which, following the direction of the Ministry of Health and Social Aid, have been opened by us in twenty provinces, namely Kayseri, Sivas, Tokat, Amasya, Samsun, Çorum, Yozgat, Kırşehir, Niğde, Söğüt, Iğel, Konya, Bolu, Zonguldak, Çankırı, Kocaeli, Eskişehir, Balıkesir, Manisa, and Kütahya.

The reasons for preferring the v. Pirquet test are as follows :

1) Mantoux tuberculin has a time limitation, while old tuberculin can be used almost indefinitely. Since transportation facilities in this country are far from ideal, Mantoux tuberculin has disadvantage in this respect.

2) We have ascertained that B.C.G. vaccine is, sometimes, used after its expiry date in some maternity hospitals in spite of this date being clearly expressed on the label. A similar drawback might obviously be anticipated with the Mantoux test.

3) Our experience in work on various public health problems is that the number of persons coming forward for vaccination, decreases with the number of injections required. For instance, vaccination against smallpox is the most successful in this country, while vaccination against scarlet fever frequently fails.

4) Injections have the effect of scaring some people. Since our object is to test as many people as possible, we preferred the more gentle method.

5) The technique of the v. Pirquet test is simpler than that of the Mantoux test. Quite a number of technicians are required for tuberculin testing in a large

survey such as we have undertaken. The technique of skin scarification is much more easily acquired than that of intradermal injection, and the operation of scarification takes less time.

6) One important disadvantage of the *v.* Pirquet test is the possibility that the tuberculin may be wiped off. This, we eliminated, by keeping tested people under observation for ten minutes after scarification.

Summary of Previous Tuberculin Surveys in Turkey :

1. Dr. Hüsamettin Kural (1) carried out the first tuberculin survey in Ankara in 1921. He tested 186 enlisted men aged 20-25 years coming from different parts of the country, of these 75 per cent reacted positively.

2. Dr. Abdülkadir Lütfi made a survey of pupils from the military lycée in Istanbul. He observed 92 per cent positive reaction.

3. Dr. Hüsamettin Kural conducted a survey when he was Under Secretary of the Ministry of Hygiene and Social Aid. The inhabitants of 50 villages and of one section of a large city, scattered over 15 provinces of Turkey, were tested. The number tested amounted to 10,290, of whom 9,817 were peasants. Out of 9,527 peasants, 3,905 or 40.9 per cent were tuberculin positive. The distribution of the reactors is shown in Table I.

Table I

| Age Group | Percentage of Positive Reactions | |
|-----------|----------------------------------|-------------|
| | in Villages | in the city |
| 0-7 | 6.8 | 11.9 |
| 8-20 | 31.9 | 47.5 |
| over 20 | 67.6 | 75.6 |

4. Ord. Prof. Dr. Tevfik Sağılam has been a pioneer in the control of tuberculosis in Turkey. He is President of the Istanbul Tuberculosis Association. Especially, since 1917 his stimulating effort has resulted in the establishment of a tuberculin laboratory in our Institute and the adoption of the method of intradermal B.C.G. vaccination.

The results of tuberculin tests obtained in the dispensaries of the Istanbul Tuberculosis Association are shown in the Table II.

Table II

Results obtained in the Dispensaries of Istanbul Tuberculosis Association

| | |
|---------------------------------------|---------|
| Number of tuberculin tested people | 425,583 |
| Number of positive reactions observed | 135,107 |
| Number of negative | 90,481 |
| Percentage of positive reaction | 59.08 |

5. Prof. Dr. KARAYI's observations were made in Ankara [2].

(a) 350 students between 18 and 25 years of age were tested in Police College, of these 274 (77%) reacted positively.

(b) 13,782 pupils belonging to 36 primary schools in the city of Ankara and neighbouring villages were tested, of these 37,5 per cent gave positive reactions.

(c) The results of tuberculin tests made in a children's institution in Keçiören are shown in Table III.

Table III
Results obtained in Keçiören Children's Institution

| Age groups | No. tested | Percentage positive |
|-------------|------------|---------------------|
| 1—12 months | 43 | 16,5 |
| 2—4 years | 84 | 8,3 |
| 5—7 " | 27 | 7,5 |

He correlated the high percentage of positive reactions in infants with the high tuberculous rate among their parents.

6. Dr. Nesat ÜSTER conducted a survey in Bursa [3].

(a) He tested 3,317 children under 15 years old, of whom 1,361 (41 percent) reacted positively.

(b) He tested 3,003 pupils belonging to 17 primary schools, of whom 1,254 (41,75 percent) reacted positively. The distribution of reactors within the five school grades is shown in Table IV.

Table IV
The Distribution of Reactors within the Five School Grades in Bursa

| Grades | I | II | III | IV | V | Total |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| No. tested | 256 | 661 | 601 | 506 | 379 | 3,003 |
| Percentage of reactors | 32,36 | 39,33 | 45,77 | 49,00 | 50,40 | 41,45 |

(c) 1,589 people over 15 years of age were tested. The age distribution of reactors is shown in Table V.

Table V
The age Distribution of Tuberculin Reactors in Bursa

| Age groups | No. of positive reactions | No. of negative reactions | Percentage of reactors |
|------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|
| 16—20 | 351 | 109 | 75,23 |
| 21—30 | 386 | 85 | 86,00 |
| over 30 | 621 | 57 | 91,60 |

(d) 745 workers were tested. Most of them were young people, 80.54 percent of them reacted positively.

7. Dr. Naciye Öner [5] conducted 23,095 tuberculin test in Istanbul. The results, which were controlled in the case of 18,364 persons, are shown in table VI.

Table VI
Age Distribution of Tuberculin Negative Persons in Istanbul

| Age groups | No. of persons controlled | Percentage of negative reactions |
|-------------|------------------------------|-------------------------------------|
| 0-11 months | 290 | 79.33 |
| 1-4 years | 1,196 | 71.23 |
| 5-11 " | 9,852 | 51.34 |
| 15-24 " | 3,990 | 19.11 |
| 25-34 " | 2,026 | 7.94 |
| 35-44 " | 1,199 | 6.25 |
| 45-54 " | 308 | 1.20 |
| 55-64 " | 228 | 5.20 |
| over 65 " | 90 | 3.00 |

The percentage of negative reaction is 16.27 among workers and 29.36 among the other persons in the same age group, i.e. 15-24 years of age.

8. Dr. Şehil Say [6] tested 27,824 people in Izmir by the Mantoux test; 20,137 persons out of 26,930 were positive (75.1 percent). Say believes that all people over 22 years of age living in cities are tuberculin positive when they are tested by the Mantoux test.

Our Results :

The data presented in this paper are obtained from three different sources.

1. Results obtained by our B.C.G. vaccination team working in different parts of Ankara province.
2. Results obtained in the B.C.G. vaccination stations established by us in 20 different provinces.
3. Results obtained to us by workers to whom we sent tuberculin and B.C.G. vaccine. Their work, however, is outside our control.

Table VII shows the overall results.

Table VII
Results of Tuberculin Tests in Turkey
Performed in 1948-1951 [*]

| Place | No. tested | No. of people controlled | No. of positive reactions | No. of negative reactions |
|--|----------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Istanbul (**) | 230,537 | 225,588 | 135,107 | 90,481 |
| Ankara | 31,771 | 21,639 | 18,782 | 2,857 (***) |
| İzmir (**) | 47,795 | 46,977 | 33,116 | 13,861 |
| Bursa | 10,040 | 9,193 | 4,908 | 4,285 |
| Some Factories | 7,387 | 7,221 | 4,632 | 2,589 |
| Central Institute of Hygiene B. C. G. vaccination Team and 20 vaccination Stations | 321,179 | 292,097 | 144,979 | 147,118 |
| Total | 648,709 | 602,715 | 341,524 | 261,191 |

[*] Only 11 months in 1951.

[**] The Mantoux tests.

[***] Most of tested people are adults.

As seen in Table VII, 602,715 tests out of 648,709 controlled after 48-72 hours. The percentage of negative reactions is 43. This cannot be accepted as an average figure for the whole population because most of the tested people are pupils in primary schools and are under 15 years of age.

The following data demonstrate the distribution of tubercular reaction in different groups:

I. Pupils of Primary Schools :

54,239 pupils in primary schools of cities, towns, and villages were tested, of these 17,108 (31.5 per cent) were tuberculin positive. Detailed information on the distribution of reactions is given in Table VIII.

Table VIII
Results of Tuberculin Tests among Pupils of Primary Schools

| Location of primary school | No. of test performed | Positive reactions | | Negative reactions | |
|----------------------------|-----------------------|--------------------|----------|--------------------|----------|
| | | No. | Per cent | No. | Per cent |
| Cities | 43,590 | 14,294 | 32,7 | 29,296 | 67,3 |
| Towns | 8,369 | 2,370 | 28,0 | 5,999 | 72,0 |
| Villages | 2,280 | 444 | 19,4 | 1,836 | 80,6 |

The difference in tuberculin sensitivity rates among different groups of people is related with the social condition of the people and the population density of their community. Tables IX and X exemplify these points.

Table IX

Relation between Population of Community and Tuberculin Sensitivity Rate

| Communities | Population of community | No. of tested pupils | Percentage of positive reactions | Percentage of negative reactions |
|-------------|-------------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 24 villages | Under 1,000 | 2,299 | 19,4 | 80,6 |
| 9 towns | Under 10,000 | 5,931 | 25,7 | 74,3 |
| 6 cities | 10,000-20,000 | 2,903 | 29,0 | 71,0 |
| 3 cities | Over 20,000 | 37,687 | 31,1 | 68,6 |

Table X

Results of Tuberculin Test in three Different Towns in the Province of Ankara

| Community | Population | No. of tested pupils | Percentage of positive reactions | Percentage of negative reactions |
|-----------|------------|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Kırıkkale | 15,698 | 1,146 | 44,3 | 55,7 |
| Polatlı | 16,332 | 943 | 27,6 | 72,4 |
| Beypazarı | 5,930 | 677 | 18,6 | 81,4 |

The percentage of reactors in Kırıkkale is high, in fact as high as in cities, because the town is an industrial centre.

The Distribution of Reactors among Grades of School Children :

Primary schools in Turkey have five grades and seven year old children are accepted in the first grade. The distribution of tuberculin reactors is seen on Table XI. These figures have been obtained from the pupils of 197 different grade school, of these 24 are in villages, 29 in towns, and 144 in cities.

Table XI

| Grades | No. of pupils | Percentage of positive reactions | Percentage of negative reactions |
|--------|---------------|----------------------------------|----------------------------------|
| I | 14,245 | 25,1 | 74,9 |
| II | 12,319 | 29,5 | 70,5 |
| III | 10,576 | 32,7 | 67,3 |
| IV | 9,305 | 30,2 | 69,7 |
| V | 7,794 | 38,9 | 61,1 |

It appears from Table XI that percentages of reactors are 25.1 at the beginning of school life, whereas at the end the value reaches 38.1. This indicates that 14 per-

cent of children acquire infection during their primary education, either in or out of school.

The difference in the tuberculin sensitivity rate among the pupils of village, town and city schools is shown in Table XIII.

Table XII
The Distribution of Tuberculin Reactions in Grade Schools

| Location of School | Grade I (age 7-8) | | Grade II (age 8-10) | | Grade III (age 10-11) | | | | Grade IV (age 11-12) | | | | Grade V (age 12-15) | | | | | | | |
|--------------------|----------------------|------|------------------------|------|--------------------------|------|----------|------|-------------------------|------|----------|------|------------------------|------|----------|------|------|------|------|------|
| | Negative | | Positive | | Negative | | Positive | | Negative | | Positive | | Negative | | Positive | | | | | |
| | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % | | | | |
| Village | 322 | 67,3 | 84 | 17,7 | 418 | 81,7 | 98 | 17,8 | 811 | 76,3 | 24 | 23,1 | 237 | 79,8 | 64 | 30,4 | 257 | 73,9 | 90 | 39,1 |
| Towns | 1599 | 77,5 | 496 | 22,5 | 1583 | 78,3 | 496 | 28,7 | 1201 | 44,5 | 474 | 29,2 | 977 | 87,3 | 471 | 32,5 | 829 | 65,0 | 438 | 26,9 |
| Cities | 8548 | 73,8 | 3027 | 28,2 | 8672 | 89,0 | 3022 | 31,0 | 6396 | 65,9 | 2866 | 24,1 | 4820 | 82,0 | 2825 | 39,0 | 3882 | 59,4 | 2495 | 40,6 |

The reactor rate in first grade pupils depends on their social condition and on the tuberculosis rate in their area. Thus, while reactor rate is 13 per cent in some small towns, it is 38,8 in Karakkale, a figure even higher than those of cities. For instance, Samsun is a large city, with a reactors rate of 33,8 per cent among first grade pupils, a rate higher in any other city. This demonstrates that tuberculosis is more prevalent in industrial centres than anywhere else. Figures obtained in Zonguldak, which is a coal mining city, are further evidence of this fact; for in this place 65 per cent of the pupil are tuberculin-positive.

II. Students in Teachers' Training Schools Situated in Rural Areas :

These schools were established in 1940 in order to train peasants children to be teachers in their own villages. Children who have graduated from primary schools are accepted in these schools for five years courses of training. Since these schools are situated in rural areas, the children spend a very large part of their time in schools. Hence it is in the schools that infection is mostly acquired.

We tested 2430 of the students in four of these schools, namely Arifiye, Çifteler, Pamukpınar, and Hasanoğlan and found that 50,6 per cent of them gave positive reactions. The age distribution of the reactors is shown in Table XIII.

Table XIII
The age Distribution of Tuberculin Reactors in Hasanoğlan, Pamukpınar, Arifiye, and Çifteler Teachers' Training Schools

| | Years of Age | | | | | | | | | |
|----------------------------------|--------------|------|------|------|------|------|------|------|------|---------|
| | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | av-r 20 |
| No. of tested students | 59 | 157 | 211 | 267 | 366 | 403 | 344 | 198 | 97 | 129 |
| Percentage of positive reactions | 20,3 | 37,3 | 38,8 | 41,9 | 39,8 | 45,4 | 56,4 | 56,0 | 73,2 | 83,0 |
| Percentage of negative reactions | 79,7 | 62,7 | 61,7 | 58,1 | 60,2 | 54,6 | 43,6 | 44,0 | 26,8 | 17,0 |

From Table XIII it may be seen that the tuberculin sensitivity rate among first class students is as low as that of fifth grade pupils in village primary schools. This figure reaches 83 at the end of school life.

III. Children in Homes for Wanderers :

In this category 183 children between 7 and 13 years of age were tested, with 54.1 per cent positive reactions. This high percentage is due to infection acquired outside the home.

IV. Whole Population :

Our results with different age groups are shown in Table XIV.

Table XIV

The Age Distribution of Reactors in Villages, Towns and Cities Age Groups

| Location | | 0-1 | 2-5 | 6-10 | 11-15 | 16-20 | over 20 | Total |
|----------|-----------------------|-------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|
| Village | No. tested persons | 3 669 | 10 255 | 10 934 | 9 594 | 7 594 | 27 566 | 69 612 |
| | Per cent positive | 1.0 | 5.3 | 14.5 | 34.5 | 41.2 | 68.6 | — |
| Towns | No. of tested persons | 150 | 429 | 3 921 | 4 471 | 569 | 2 230 | 11 770 |
| | Per cent positive | 2.0 | 10.0 | 24.3 | 33.1 | 41.9 | 79.7 | — |
| City | No. tested persons | 3 594 | 13 439 | 91 600 | 73 164 | 48 647 | 68 511 | 302 291 |
| | Per cent positive | 13.2 | 24.0 | 27.5 | 50.3 | 69.9 | 85.9 | — |

It is interesting to note that the percentage of positive reactions in infants living in cities is much higher than that in villages and towns, and this shows the necessity for spending more efforts in controlling tuberculosis in cities than in small communities.

V. Factory Workers :

In all, 3969 workers were tested, of whom 2591 were controlled, the tuberculin sensitivity rate being 93.99 per cent. This figure is higher than that obtained by Güner [5] in Istanbul. The difference is due, we think, to the differing ages of the people. Those tested by us were over 18, while Dr. Güner tested workers between 14 and 20 years of age. A discrepancy exists in results with tobacco workers. Güner obtained 46.5 per cent positive reactions, whereas our figure, for tobacco workers in Samson, was 87 per cent.

Summary :

1. Results are presented of tuberculin test performed from January 1948 to November 1951 by the B.C.G. vaccination team, the B.C.G. vaccination Stations in

20 provinces and independent organisations in Ankara, İstanbul, İzmir, and Bursa. Tuberculin tests numbering 710,752 were performed, of which 651,529 were checked. Positive reactions were given by 361,807 people, but this cannot be taken as the average tuberculin sensitivity rate for this country because most of the tested people were school children between 7 and 12 years of age.

2. Children tested with tuberculin are grouped in three separate categories; namely children of villages, towns, and cities respectively. The proportions of children not reacting to tuberculin were 67.3 in cities, 72.0 per cent in towns, and 80.6 per cent in villages. Thus, the tuberculin reactor rate is directly related to the population of towns, except in industrial centers like Kırıkkale where, for instance, only 55.7 percent of children are tuberculin-negative. It is observed that the number of positive reactions in school children increases steadily with age.

3. Results obtained in Teachers' Training Schools in Rural Areas indicated that whereas 79.7 per cent of children were tuberculin negative at the time of entry. Only 17 per cent of children were negative at the end of their school life. Since these schools are in rural areas children spend most of their life in the school, the indication is that the sources of infection in these schools are not well controlled.

4. That part of our survey dealing with the population as a whole demonstrates clearly that tuberculosis is not as prevalent in villages and small towns as it is in cities. Thus 99 per cent of village infants are infection-free, while in cities this rate is 86.8.

5. The tuberculin-positive reactor rate is higher in the working classes. Thus, we observed a rate of 93.99 per cent in workers over 15 years of age, while the rate in the same age group in cities is 85.9.

Acknowledgment :

We thank Prof. Dr. Teyfik Sağlam and our colleagues working in the following institutions: The İstanbul Tuberculosis Dispensaries of Tuberculosis Association, The Communicable Diseases Hospital in İzmir, İzmir Children's Hospital, The İzmir Tuberculosis Association, The Bursa Tuberculosis Association, The Ankara Tuberculosis Association. We also thank the heads of the Public Health Departments in twenty provinces where B.C.G. vaccination stations are established, those working in the Pilot Vaccination Station of the Refik Saydam Central Institute of Hygiene, and the sanitarians of our B.C.G. Vaccination Team.

Addendum :

After the completion of this paper, we received Dr. Etienne Berthet's book entitled "Dix-huit mois de lutte antituberculeuse en Turquie". The figures given by us

are published on page 29 of this book. The high percentage of positive reactions among children in Ankara does not reflect the true situation because they are not overall figures; but only ones obtained from some institutions. If Dr. E. Berthet had requested overall figures for publication, we would gladly have furnished them.

REFERENCES

- 1 — Kural, Hüsnü-ttin: *Akleri Top. Neuman* (1951)
- 2 — Karan, Nureti: Communication to the XI. Meeting of the Turkish National Medical Conference in Ankara, in 1959.
- 3 — Ülker, Nemat: *Klinik Derisi*. Vol. 8, No. 11-12 (1956)
- 4 — Öner, Nuretin: Communication to the XI. Meeting of the Turkish National Medical Conference in Ankara, in 1959.
- 5 — Say, Şebîh: *Ibid.*

KOBAYLARIN DENEYSEL RUAMINDA STREPTOMYCINE, SULFAMETHAZINE (SULMET) VE SULPHAMEZATHINE'LE MUKAYESELİ ÇALIŞMALAR

Turgut TULGA

Az. Vet. Mikrobiyoloji Enst., Anafik ve Kontrol Servisi Şefi, Vet. Fakültesi, İstanbul

Ruam (*Malleus*) bilinen zoonozların en tehlikelileridir. Epidemiyoloji bakımından primer olarak tek tırnaklı hayvanların bulaşıcı bir hastalığıdır. Çeşitli sebeplerle hastalıklı hayvanlarla temasta bulunan insanlara veya laboratuvarlarda hastalığın âmili olan *Malleomyces Mallei* kültürleriyle çalışanlara bulaşır ve ekseriya ölümlü sonuçlanır.

Hastalık tarihin çok eski çağlardan beri bilinmektedir. Milattan 450 yıl evvel Hippocrates ve bu tarihten yüz yıl sonra da Aristotle bu hastalıktan bahsetmişler ve hastalığa Aristotle tarafından, fena hastalık anlamına gelen *Malleus* adı verilmiştir. Milattan sonra dördüncü yüzyılda Apsyrus ve beşinci yüz yılda da Vegetius Ruamın bulaşıcı bir hastalık olduğunu bildirmişler ve hasta hayvanların izole edilmelerini tavsiye etmişlerdir. 18-19. yüzyıllarda hastalığın gerçek orijini üzerindeki görüşler birbirinden çok farklı olmuş, nihayet Almanya'da Loeffler ve Schütz (1882) ve yine aynı tarihlerde Fransa'da Capitain, Bouchard ve Charrin hastalığın âmili olan *Malleomyces Mallei*nin saf kültürünü elde etmeye muvaffak olmuşlardır. Bundan sonraki çalışmaların ağırlık merkezi, enfeksiyonun mihanikiyeti ile hastalığın diagnozu üzerinde toplanmıştır.

1890 yılında Helman ve Kalning *Mallei*ni istihsal etmişler ve böylece allerjik prensipler yönünden Ruamın diagnozunu sağlamışlardır.

Mac, Fadayan, Dedjulm, Schütz, Schubert, Pfeiler, Miesner, Schnürer, Lührs, M. Nicolle, Nocard, gibi bilginler de serolojik testlerin ruamın diagnozundaki mana ve değerleri üzerindeki etüdüleri ve hastalığın bulaşma yollarıyla enfeksiyonun mekanizması üzerindeki araştırmalarıyla korunma ve savaş yollarının ilk kurucuları olmuşlardır.

Ruamın yer yüzündeki yayılışı

Ondokuzuncu yüzyıldan evvelki tarihlerde Ruamın gerek hayvan ve gerekse insanlar arasında sebep olduğu telefata ait kayıtlara rastlamamaktayız. Bununla beraber, bu hastalığın dünyanın hemen her tarafında beygir toplulukları arasında yaygın bir şekilde hüküm sürmüş olduğu şüphe götürmez bir gerçektir. Atın başlıca harp silâhi olarak kullanıldığı eski çağlarda bir kitudan diğerine akın eden orduların hastalığın geniş ölçüde yayılmasına ve bu arada insanları da bulaştırarak kayıplara yol açmış olabileceğini düşünmek yerinde olur.

Güvenilir istatistiklere dayanan, aşağıdaki rakamlara kısaca bir göz atalım. Fransız ordusu 1835-1845 yılları arasında, her yıl hayvan mevcudunun yüzde beşini Ruamdan kaybetmiştir.

1886-1897 yılları istatistiklerine göre Almanya'da, beygirlerde 10.220, insanlarda da 20 Ruam vakası müşahade edilmiştir.

Felish, 1876-1886 yılları içinde Prusya beygirlerinde 17.047, insanlarda da 20 Ruam vakası tespit edildiğini bildirmiştir.

Davalos'un işaret ettiğine göre, Küba'da 1876 senesine kadar Ruam bilinmemekte imiş; fakat bu tarihlerde Kuzey Amerika'dan ithal edilen ruamlı bir beygir hastalığı bütün memlekete bulaştırmış ve iki sene içinde 18 insan ruama yakalanmıştır. Yine aynı memlekette 1888-1893 yılları süresince 89 kişi ruamdan ölmüştür.

İngiltere'de 1900-1910 yılları arasında 22.663 beygir Ruamdan öldürüldüğü halde, 1920-1925 yılları içinde bu miktar 93'e düşmüştür.

Birinci dünya savaşı Ruamın yayılma imkânlarını kolaylaştırmış ve savaş süresince Alman ordusu 13.766, Fransız ordusu da 20.585 beygiri ilâf etmek zorunda kalmıştır.

Mason'a göre aynı tarihlerde Kahire ve İskenderiye'deki beygir ve katırların yüzde yirmibeş, merkeplerin de yüzde biri Ruama musap bulunmakta imişler. Newyork Sağlık Müdürlüğü'nün raporlarına göre, bu şehirde 1920-1924 yılları arasında 406 insanda Ruam tespit edilmiştir.

1922 senesinde Rusya'daki bir yetimhanede beygir eti yiyerek ruama yakalanan 117 çocuk kurşunu dizilmek suretiyle öldürülmüştür.

Yukarıki rakamlar nazarı dikkate alındığında, hayvan ve insanlardaki Ruam vakaları arasında nispet bakımından büyük farklar görülürse de, bu gerçeğin tam bir ifadesi olamaz.

Robins'in (1906) de işaret ettiği gibi insanlardaki Ruam vakaları ekseriya başka hastalıklarla karıştırılmıştır. Osmanlı hükümeti zamanında Eskişehir'deki hara erleri arasında zuhur edip tevali eden çiçek telefatının tetkikine Osman Nuri Eralp memur edilmişti. Yaptığı incelemeler sonunda Eralp'ın, ağır kayıplara sebep olan bu hastalığın çiçek olmayıp Ruam olduğunu tespit etmesi unutulmıyacak olaylardandır (16, 26).

Ruamın beygirler arasında kronik ve yaygın bir şekilde hüküm sürdüğü bölgelerde insan ruamı da ekseriya kronik bir seyir takibi etmektedir. Netekim birinci Dünya Savaşında Almanlar esir aldıkları Rus askerleri arasında bir çok kronik ruamhılara rastlamışlar ve hatta bir kısmında hastalığın sifa ile sonuçlandığını müşahade etmişlerdir (12).

Mac. Fadayan daha 1905 yılında insanlarda da beygirlerde olduğu gibi diağnozu güçleştiren gizli enfeksiyonların olabileceğine işaret etmişti. Mc. Fadayan'ın bu görüşünü Babesin şu enteresan vakada teyid etmektedir. İki icabı atlarla çok sıkı temasta

bulunan biri Ruamdan başka bir hastalıktan ölüyor. Babes bu hastanın otopsisini yaptığı zaman iç organlarda ve bilhassa akciğerlerde kapsüllenmiş Ruam nodüllerinin mevcudiyetini görmüştür. Birinci Dünya Savaşını takip eden yıllarda, medenî memleketlerde yapılan sistematik Ruam mücadelesi hastalığın radikal bir şekilde eradikasyonunu sağlamıştır.

1936 yılında Almanya'da ve Macaristan'da 2, İtalya'da 20 vaka görülmüştür. Birleşik Amerika'da 1938 senesinde Herold ve Erikson yalnız bir insan Ruam vakası bildirmişlerdir.

Ruama halen en çok Rusya'da, Balkanlarda, Orta ve Yakın Doğu memleketlerinde, Asya ve Afrika'da rastlanmaktadır.

Ruamda Immunité

Ruamın tedavi edilebileceğini hayvanlar üzerinde yaptıkları deneylerle Bierbaum, Eberbeck ve Lührs daha 1919-1920 yıllarında göstermişlerdi. Sonra da bu buluşlar Curtis, Haubner, Bouley, Johné, Nocard ve Mrowka gibi araştırmacılar tarafından da teyit edilmiştir.

Şifayapmış hayvanların müteakip enfeksiyonlara karşı immün olup olmadıklarını Lührs kobaylar üzerinde araştırmış ve bu hayvanların yeni enfeksiyonlara karşı duyargan olduklarını görmüştür.

Nocard Ruamdan iyi olmuş üç heygiri per-oe olarak yeniden enfekte edebilmiştir. Hayvanlar hiç bir resistans göstermemişlerdir.

Lührs'ün deney ve müşahedelerine göre, ruamlı kısıraklar sağlam taylar dünyaya getirmekte ve bunların serumlarında doğumdan sonra altı haftalık bir süre içinde annelerinin serumlarındaki seviyede komplementi bağlayan antikorlar bulunmaktadır. Bu durumda olan dört tay tabii enfeksiyona maruz bırakılmışlar ve hiç bir mukavemet göstermeden hepsi tipik belirtilerle Ruama yakalanmışlardır. Aynı araştırmacı kobaylar üzerinde yaptığı deneylerle de benzeri sonuçlar almıştır. Bununla beraber Mogol Pony'leriyle Rus Panje'leri Ruama karşı bir ırk resistansına sahiptirler.

Figner, Sadowsky, Semner, Babes, Riegler, Podoska, Sacharow, Bonome, Vivaldi, Chenet, Galtier, Nicolle, Kleine, Pfeiler, Schütz, Waldman, Mohler, Eichhorn gibi araştırmacılar çeşitli hayvan türleri üzerinde aktif immunizasyon deneyleri yapmışlar ve bu amaçla, hazretle veya simik maddelerle öldürülmüş kültürler yahut da avirulan süşlar kullanmışlardır.

Levy, Blumenthal ve Marsser ruama karşı bir vaksen hazırlamak maksadıyla gli-serini ve üreden yararlanmışlardır. Cre ile hazırlanmış vaksene Farase adı verilmiştir.

Dedjulun, ruamlı bir bölgede 1000 baş beygiri Farase ile aşılamış ve bunları dört sene müşahede altında bulundurmıştır. Aşılanmış hayvanlarda hiç bir vaka tespit edilememiş olduğu halde, vaksen almayanların bazılarında Ruam vakaları görülmüştür.

Ruam üzerindeki çalışmalarıyla bir otorite olarak tanınmış Alman bilgini Lührs ise Farase üzerinde yaptığı deneylerden aldığı sonuçların elverişli olmadığını kesin olarak açıklamıştır.

Ruamda Tedavi

Veteriner Servisi bulunan memleketlerde ruamlı hayvanlar sağlık zabitanı hükümlerine göre derhal öldürülmekte iken de, insan ruam vakalarında hemen ekseriya tedavi cihetine gidilmiş ve değişik zamanlarda çeşitli tedavi metodları tatbik edilmiştir.

Eski ve yeni literatürlere göre, bazen çok iyi sonuçlar alındığı ve hastaların şifayapı olduğu ileri sürülmüştür.

Lokal deri ruamını şürürjik müdahalelerle tedavi edilebileceğini ve hatta spontan olarak iyi olabilen vakaların da bulunabileceğini ileri sürerler olmuştur (Zieler, Holmes, Buschke, Remy, V.S.).

Wiemann'ın bildirdiğine göre elinde ruam luayesi gösteren bir veterinerde derhal yapılan şürürjik müdahalelerle hayatı kurtarılmıştır.

Hindistan'da Lahor şehri veterineri Gaiger laboratuvar enfeksiyonuna yakalanmış ve 28 ay zarfında 45 defa operasyon masasına yattıktan ve sol kolu tamamiyle ampute edildikten sonra kurtulabilmiştir. Bu vakada tatbik edilen otovaksenden bir sonuç alınmamıştır.

Zieler ve Keruing bir insan ruam vakasında civa ve iyot tedavisinin hastanın genel durumu üzerinde müsaıt bir etki gösterdiğini ve fakat eras hastalığı tedavi etmediğini müşahede etmişlerdir.

Hallopeau ve Jeauzeme bir ruam hastasına altı ay içinde 700 gram potasyum iyodür vermişler fakat müspet sonuç alamamışlardır. Monneret ise dokuz aylık iyot küründen sonra tam şifa elde ettiğini bildirmiştir.

Krauz, Liqueur de Fowler ile iyi sonuç almıştır.

Salvarsan da insan ve deney maksadıyla beygir ruamında bir çok defa denenmiştir. Sabolotny salvarsan ve 205 Bayer ile hastalarını kurtaramamıştır. İnsanlarda şimik maddelerden haşka serum ve asitler de kullanılmıştır. Benome bir vakada mallein enjeksiyonlarıyla salihî hesule geldiğini görmüştür. Farase tatbikatından sonuç alınmamıştır.

Beuwersakji, M. Mallei kültürleriyle enfekte ettiği tavşan, koyu ve kedilerde salvarsanın etkisini incelemiştir. Kedi ve koyuylar üzerinde hiç bir kuratif etki göstermeyen salvarsan, tavşanları yüzde elli nispetinde kurtarmıştır.

Birinci Dünya Savaşı sırasında Lührs, Bierbaum ve Eberbeck müştereken üç sette müddetle ruamlı beygülerin tedavisi üzerinde çalışmışlar ve bu arada seroterapi, kemoterapi ve vaksinoterapiyi denemişler. fakat hiç bir vasıta kendilerini gayeye ulaştıramamıştır (12).

Memleketimizdeki çalışmalar

Türk veterinerleri de Ruam üzerindeki araştırmalardan uzak kalmamışlar ve hayatları pahasına da olsa yapılması lâzım geleni fazlasıyla başarmışlardır.

Memleketimizde M. Mallei kültürleri üzerinde ilk çalışmaları Adil bey yapmış ve bu arada yüzde üç nispetinde beygir serumu ihtiva eden distile suda M. Malleinin bir aydan daha fazla müddetle hayatîyetini muhafaza ettiğini tespit etmiştir.

Osman Nuri Erzalp ve Ahmet, beygir, merkep, dana, tavşan ve kobay gibi çeşitli hayvanlar üzerinde immunizasyon deneyleri icra etmişler, fakat hiç bir suretle müspet sonuç alamamışlardır (3).

Kemal Cemil Türkiye'de başladığı Ruam üzerindeki laboratuvar araştırmalarına gönderildiği Paris Pasteur Enstitüsünde Legroux'nun laboratuvarında devam etmiş ve Malleomyces Pseudomallei kültür filtralarının gerek M. Pseudomallei ve gerekse M. Mallei kültürlerini lize ettiğini ve bu litik prensibin pasajla ekzalte olduğunu müşahede ve tespit etmiştir.

M. Mallei kültürleriyle enfekte edilmiş kobaylarda litik prensiple tedaviye teşebbüs edilmişse de hayvanların kontrollardan evvel öldüğü ve bizatihi bu maddenin toksik bir etkiye sahip olduğu anlaşılmıştır.

Formollenenek etüve derecesinde bırakılmış ve böylece hem toksik ve hem de litik etkisi bertaraf edilmiş prensip litige, Legroux genel anlamda anabakteriyolitik, özel anlamda da Anamoryv adını vermiştir.

Kemal Cemil ve Legroux'ya göre anamoryv kobayları ruam enfeksiyonundan korumuş ve hastaları da tedavi edebilmiştir.

Kanaatimce, burada Prensip Litik adı verilen müessir madde bakteriyofajden başka bir şey değildir. Toksik testir, pasajla ekzalte olmuş bakteriyofajın lize ettiği ruam bakterilerinden açığa çıkan endo-proteinlerden ileri gelmiştir. Şu hale göre Anamoryv bir anabakteriyolitikten ziyade bir ana-endo-toksin olması gerekir.

K. Cemil Anamoryv'la kobaylar üzerinde elde ettiği müsaîit sonuçlardan ilham alarak, deneylerini merkepeler üzerine intikal ettirmiş ve maalesef bu esnada kendisi enfeksiyonu almıştır.

Topley ve Wilson gibi üstadların da işaret ettikleri üzere Bact. Tularensis haric, laboratuvarında M. Mallei ile çalışmak kadar tehlikeli olan başka bir hastalık âmili yoktur.

Aşağıda isimlerini verdiğimiz ilim adamları bu uğurda hayatlarını feda etmiş olanlardan ancak bir kaçıdır.

1 — Hoffmann : Viyana Hijyen Enst. asistanı.

2 — Kalning : Malleinin kâşifi.

3 — Utrecht ve Darneck : Darneck Çekodovakya'da Bruen şehrinin Vet. Fakülte-

ainde Ruamlı bir atın otopsisini yaparken ruama yakalanmış ve kartıyla birlikte ölmüştür. Kendi vasiyeti üzerine Darneck'in otopsisini yaparı Dr. Ulrecht de aynı feci akıbete maruz kalmıştır.

4 — Angelo : Monaco'da M. Mallei kültürlerini attenué ederken hastalığı almıştır.

5 — Momont : Paris Pasteur Enst. de Dr. Roux'unun yeğeni olup Mallein istihsalıyla görevlendirilmişti.

6 — Blanchard : Paris'te Vet. Sağlık Zabıtası servisinde çalışıyordu.

7 — Pompeo Gotti : Prag'da laboratuvar enfeksiyonuna maruz kalmış ve iki hastasıyla birlikte ölmüştür.

8 — Francesco Velutti : Bologna'da Vet. Kliniğinin direktörü bulunuyordu.

9 — Prof. Lingo Santi : Bologna Vet. kliniğini direktörü idi.

10 — Bnb. Ahmet ve asistanı Yzb. Hüdaî : İstanbul As. Vet. Tıbbi Okulunda Ruam üzerinde araştırma yaparlarken laboratuvar enfeksiyonuna maruz kalmışlardır (1929).

11 — Yzb. Kemal Cemil : Anamory üzerindeki çalışmalarına devam ederken hastalanmıştır (1934).

Son senelerin çalışmaları

Yukarıdaki açıklamalardan da anlaşılacağı üzere Ruam üzerindeki keşif araştırmalar daha ziyade birinci Dünya Savaşına tekaddüm eden senelere ve kısmen de bu savaşın bir kaç sene sonraki zamana inhisar etmiştir.

Araya uzun bir fasıla girdikten sonra Ruam ve yalancı ruam (Melioïdosis) üzerinde tam manasıyla etraflı ve zamanımızın icaplarına gelecek manasıyla uygun laboratuvar çalışma ve araştırmalarının Birleşik Amerika'da Camp Detrick'te bu işe tahsis edilmiş özel bir binada 13 hekim, veteriner ve teknisyen tarafından tekrar ele alınmış olduğunu görüyoruz.

Bu araştırmaların kısmen Mikrop Harbi konusuyla ilgili olan tarafları da vardır. Zira Birleşik Devletler Ordu Şimik Harp Taktik Servisinin (U.S. Army Chemical Warfare) mikrop harbi yönünden gerekli incelemelerini yapılmasını sağlamak amacıyla yukarıda adını bildirdiğimiz bölgede, 1944-1945 yılları içinde geniş kapasiteli bir takım tesisler kurmuş olduğunu yine literatürlerden öğrenmiş bulunuyoruz (19).

Camp Detrick'te Ruam üzerinde yapılan çalışmaların konumuzla ilgili olan kısımlarını kısaca gözden geçirelim.

Winston R. Miller ve arkadaşları (8, 17, 18) bazı sulfamitlerle bazı antibiyotiklerin M. Mallei üzerine olan etkilerini invitro ve invivo, yine aynı maddelerin M. Pseu-

domallei üzerine olan etkilerini de yalnız in vivo olarak incelemişlerdir. Bu maksatla Sodyum Sülfadiazin, sodyum sülfathiazole, Sulfamerazine, Sulfanilamide, Penicillin, Streptothricin ve Streptomycin'in M. Mallei üzerine olan bakteriyostatik tesirlerinin sınırlarını tespit ettikten sonra hemsterlerde tevlit ettikleri akut malleus ve melioidosis enfeksiyonlarında streptomycin, penicillin ve sulfadiazinin kurtarıcı kudretini aramışlardır.

Penicillin'le tedaviye alınan hayvanların hepsi şahitlerle beraber ölmüşlerdir. Bakteri enjeksiyonuyla beraber yani sıfır saatte streptomycin'le müdahaleye başlandığı ve ölüme kadar enjeksiyonlara aralıksız devam edildiği halde ölüm şahitlere nazaran ancak 76 saat geciktirilebilmiştir.

Enfeksiyondan 12 saat sonra streptomycin'le tedaviye alınan hemsterler ise şahitlere nazaran ancak 20 saat fazla yaşayabilmişlerdir.

Mikrop inokülasyonundan üç gün evvel başlamak ve enfeksiyondan 18 gün sonra-ya kadar aralıksız devam edilmek şartıyla yapılan streptomycin tatbikatı da deneye alınan hayvanların ancak yüzde otuzyedisini ölümden kurtarabilmiştir.

Sulfadiazin'le yapılan tedavi deneylerinden ise kısaca şu sonuçlar alınmıştır :

1 — Kültür inokülasyonundan 24 saat sonra başlamak ve yedi gün devam etmek üzere tedavi altına alınan hemsterlerden %30 u, enfeksiyondan 76 saat sonra tedaviye alınanlardan da % 50'si hayatta kalmışlardır.

2 — Enfeksiyondan 6 ve 24 saat sonra, günde iki defada tatbik edilmek ve aralıksız 20 gün devam etmek üzere yapılan sülfadiazin tedavisinden sonra hayvanların hepsi hayatta kalmışlardır.

Araştırmacılar, hemsterlerin akut Malleus ve Melioidosis enfeksiyonlarında tropoetik ajan olarak sülfadiazinin üstün bir etkiye sahip olduğunu ve tedaviye 7 gün yerine 20 gün devam edildiği takdirde şifa nispetinin % 50 den % 100 e yükselbileceği sonucuna varmışlardır.

Şifa ile sonuçlanan laboratuvar enfeksiyonları :

Camp Detrick'te, gerekli her türlü teknik kolaylıklarla düzenlenmiş Ruam araştırma laboratuvarlarında büyük bir titizlikle çalışan bu insanlar da kendilerini enfeksiyonlardan koruyamamışlardır.

Netekim 13 araştırmacıdan altısı Ruama yakalanmıştır (8). Bunlardan ikisi hekim, ikisi veteriner ve ikisi de, biri kadın olmak üzere laboratuvar teknisyenisidir. Bu duruma göre, araştırma yapan personelin % 46'sı laboratuvar enfeksiyonu almış demektir.

Bu altı vakadan yalnız ilk ikisinde müşterek bir laboratuvar kazasının vukua geldiği bildirilmektedir. Diğerlerinde enfeksiyonun hangi şartlar altında meydana geldiği hususu, hemen ekseriya olduğu gibi bu defa da layığıyla aydınlatılamamıştır.

Hastalar, kendi çalışmalarının verdiği sonuçlara göre sülfadiazinle tedaviye alınmışlardır. Çok enteresan bulduğumuz bu vakalara ait klinik ve laboratuvar görümlerinden, kısa da olsa bahsetmenin konumuzla ilgisi olduğu kadar, bu hastalık tehlikesiyle daima karşı karşıya bulunan laboratuvarcı ve klinikçilere de yararlı olacağını düşündük.

Altı vakadan ikisi haric, diğerlerinde enkubasyon müddeti kesin olarak tespit edilememiştir. Beş hastada röntgenle pulmoner lezyonların müşahede edilmiş olması bulağın aerogen olarak husule geldiği kanaatini kuvvetlendirmiştir.

Diagnoz bakımından yapılan bakteriyolojik araştırmalarla hiç bir vakadan *M. Mallei*'yi izole etmek mümkün olamamıştır. Hastaların kanlarından, boğaz lavajlarından ve kışeplerinden hemsterele yapılan enjeksiyonlar ve kültürler daima negatif sonuç vermiştir. Diagnoz daha ziyade, serolojik muayenelerle, intradermik olarak tatbik edilen mallein testine ve röntgen bulgularına istinat ettirilmiştir.

Bu hastalardan birincisi, bana Ruam üzerindeki çalışma ve klinik müşahade notlarını göndermek lütfunda bulunan Dr. W. R. Miller'in bizzat kendisidir. Hastalara 10-20 gün lük bir süre içinde total olarak 50-125 gram sülfadiazin tatbik edilmiştir.

İnitial doz olarak 4-5 gr. sulfadiazin per-os veya I. V. yolla verilmiş ve ondan sonra da her dört saatta 1 gr. üzerinden tedaviye devam edilmiştir. Bazı vakalarda residivler müşahede edilmişse de hastaların hepsi şifayapı olmuştur.

Sülfadiazinle tedavi edilmiş bu altı insan ruam vakasını takdim eden yazarlar, ruamın tedavisi problemi üzerinde ihtiyatı yine elden bırakmamakta ve kesin bir hükme varabilmek için görümlerin çoğalmasının gerektiğini bilhassa tebarüz ettirmektedirler.

Memleketimizdeki insan Ruam vakaları ve bazı görümlerimiz

Yapılan mücadelelere rağmen memleketimiz halk hayvanlarından Ruam maalesef henüz tamamiyle sökülüp atılamamıştır. Resmî kayıtlara bakarak Türkiye'de insan ruamı çok nadir görülen bir hastalık gibi ele alınırsa da gerçek durumun pek de böyle olmadığını kabul ettirecek sebepler vardır. Sağlık Bakanlığının istatistiklerine göre Türkiye'de son 10 sene içinde (1938-1948) görülen vakaların sayısı 18 dir. Halbuki yalnız son iki sene zarfında Ankara ili sınırları içindeki köylerden Nümüne Hastanesine yatırılmış dört hastada akut ruam arazi görülmüş ve klinik diaagnozlar As. Vt. Biyoloji Enst' de yapılan bakteriyolojik ve serolojik muayenelerle kesin olarak teyit edilmiştir.

Birinci hastada filyasyon çok muhtemel olarak kendi beygiridir. Zira kendi ifadesine göre, hastalanmadan 15 gün evvel hayvanı bakımsızlıktan (!) ölmüştür. Bu vaka literatüre streptomycin'le iyi olmuş had bir insan ruamı vakası diye geçmişse de, yine aynı makaleden öğrendiğimize göre hastaya 50 gr. streptomycin'den başka 60 gr. da sülfadiazin verilmiştir (23). Gerek Amerikan araştırmacılarının ve gerekse kendi laboratuvar deneylerimizin sonuçlarına bakarak burada şifayı sağlayan ilacın streptomycin'den ziyade sülfadiazin olması ihtimalini varit görmekteyiz. Belki kombine te-

davide bir rol oynamıştır. Bu hasta taburcu olduktan sonra altı ay müddetle ilgili hekimler tarafından müşahede altında bulundurulmuş ve bir hastalık hali tespit edilememiştir. Biz de 18 ay sonra mektupla kendisine müracaat ederek sağlık durumunu sorduk. Aldığımız cevaptan, hastaneden çıktığındanberi şikâyeti mucip bir durumu olmadan işyle meşgul olduğunu öğrendik.

Bunu takip eden vakalara ait klinik müşahedeler henüz ilgililerce yayınlanmamışsa da, bakteriyolojik muayeneler dolayısıyla hastalarla bizzat temasta bulunduğundan, tespit ettiğim bazı hususları açıklayacağım.

VII numara ile laboratuvar stok kültürlerimiz arasına ihâl ettiğimiz M. Mallei suyu genç bir nalbanttan izole edilmiştir. Hasta şifa ile taburcu edilmişse de ortalama 6-7 ay sonra tekrar hastaneye yatırılmıştır. Hastalıklı materyel almak için çağırıldığında, hastanın ileri derecede kaşektik bir durumda bulunduğunu ve yüzünün sol tarafında da geniş ve muhacem bir flegmonun mevcudiyetini gördüm. Röntgen bulguları da akciğerlerde lezyonların varlığına işaret ediyor ve hasta tahammülü güç ıztıraplar içinde kıvranıyordu. Sol tibianın lateral yüzünde yumurta cesametindeki acılmamış abseden punksiyonla aldığım materyelden kısa zamanda saf M. Mallei kültürünü elde etmeye muvaffak olduk. Serolojik testlerin sonuçları da hastalığın aktif bir safhada olduğunu teyit ediyordu.

Yapılan tedavilerle dış semptomlar kısa zamanda kaybolmuş ve bir salâh hali görülmüşse de, iç organlarda ve bilhassa karaciğerde teşekkül eden metastazik fuayeler neticesi hasta iki ay içinde ölmüştür.

VIII numaralı suş 14 yaşında (Protokol No.: 3268) bir erkek çocuğun yüzündeki ruam püstüllerinden izole edilmiştir. Çocuk hastaneye baş parmağındaki panaristen şikâyetçi olarak müracaat etmiş ve dış hastalıklar servisine yatırılmıştır. Yapılan müdahalelere rağmen hastalığın jeneralize bir durum alması ve çocuğun ifadesine göre de, parmağındaki lezyon teşekkül etmeden birkaç gün evvel köyde ağabeyiyle birlikte ölen atalarının derisini yüzmüş bulunması hastalığın Ruam olması ihtimalini kuvvetlendirmiş ve hasta intaniye servisine nakledilmiştir.

Materyel almak için hastanın yanına gittiğimizde çocuk ifade veremeyecek bir durumda idi. Bütün oynak yerlerinin şişmiş ve kızarmış olduğu göze çarpıyor ve bu nahiyelere el ile temas edildiğinde hasta iniltiyle cevap veriyordu. Yüzünde Malleus için karakteristik müteaddit püstüller mevcuttu. (Res. I). Püstül muhteviyatından saf M. Mallei kültürünü elde ettik.

Kan serumuyla yapılan serolojik muayenelerde bakteriyolojik bulgularla tamamiyle paralel gitti. Balazık hastalıklar servisinde yapılan iki aylık tedavi ve müşahede neticesi hasta taburcu edilmişse de, sonradan doktor arkadaşlardan hastanın, parmağındaki ilk fuayenin yeniden açılmış olarak servise müracaat etmiş olduğunu öğrendik.

Ankara Nüvuse Hst. Hariciye Kliniğinden 9 Ekim 1951 gün ve 13420 sayılı Prot. ile gönderilen H. Başaruna ait kan serumu ve absce muhteviyatı üzerinde yaptığımız ince-

lemelerle Ruam tespit ettik (Suş No: IX. H. B.). Tavsiyemiz üzerine bu hastaya yalnız, her dört saatta, bir gram sülfadiazine verilmiştir. Her zaman olduğu gibi bu vaka ile de bizzat ilgilenen hastane baş hekimi sayın Dr. Rüstü Çapçıdan öğrendiğimize göre, hasta, kısa zamanda şifa ile taburcu edilmiştir.

Bununla beraber, hayvan ruamında olduğu gibi insan ruamında da bir sterilizasyonun sağlanabildiği ve dolayısıyla tam şifanın teessüs ettiği hususunda, kısa zamanda kesin bir hükme varmak çok güçtür.

* Evvelce işaret ettiğimiz misallerden başka, Bollinger ve Forgeot insanda 11 ve 15 sene devam eden kronik ruam vakaları bildirmişlerdir.

Kendi çalışmalarımız ve görümlerimiz

Ankara Nümune Hastanesine gelen insan ruam vakalarıyla, laboratuvar muayeneleri bakımından ötedenberi ilgilenmekte ve hastaların ölümünü büyük bir teessürle takip etmekte idik. Yukarda kısaca işaret ettiğimiz hastanın tedavi edilebilmesi ve muhakkak bir ölümden kurtarılması, bizi bu konu üzerinde laboratuvar araştırmaları yapmaya sevketti.

Filhakika son senelerde sulfamitlerin ve harika ilaçlar diye anılan antibiyotiklerin keşfi ve bu alandaki süratli gelişmeler, enfeksiyöz hastalıklarla savaşta yeni ve ileri adımların atılmasına yol açmıştır.

Materyel ve Metodlar

Kullanılan antibiyotik ve sulfamitler :

Dihydrostreptomycin (Abbott). Sodium Sulfamethazine (Sulmet, Lederle), Sodium Sulphamezathine (I. Chemical).

Suşlar :

Son iki sene içinde ruamlı insanlardan izole ettiğimiz V ve VII numaralı Malleomyces Mallei suşlarıyla, yalnız invitro deneylere inhisar etmek üzere, virulansı çok düşük, I, II ve IV numaralı eski laboratuvar suşlarıyla çalıştık.

Invitro Metodlar

Streptomycin'in bakteriyostatik aktivitesi :

M. Malleinin 48 saatlik jeloz kültüründen tuzlu su ile santimetre kübde 80 milyon bakteri ihtiva edecek şekilde bir ana süspansiyon hazırlandı ve bundan, totalinin (10 cc.) santimetre kübünde 0,001-0,000 000 1 mg. bulunacak tarzda streptomycin ihtiva eden sığır eti buyyon tüplerine (9 cc., % 1 peptonlu, pH 7.6) birer santimetre küb ilâve edildi. Kontrollarıyla birlikte 37 derecelik etüve konan tüpler 24 saatte bir gözden geçirildi ve bu işe 16 gün devam edildi.

Öremeye delâlet eder bariz bir bulanıklık göstermeyen tüplerden 48 er saat aralıkla % 4 gliserinli buyyon, âdi buyyon, gliserinli patatesli jeloz ve âdi jeloz tüplerine iksir damla olmak üzere nakiller yapıldı ve her tüp ayrıca 14 gün süre ile etüvede bulundu.

Sonuç :

Streptomycin'in *M. Mallei* üzerine olan bakteriostatik aktivitesinin santimetre kübde (10 ünite) 10 mikrogramdan itibaren başladığını tespit ve müşahede ettik.

Aynı teknik şartlar altında Sulfamethazine ve Sulfamezathine'le çalışılmış ve bakteriostatik sınırlarının yüzde 10-25 miligramı arasında bulunduğu tespit edilmiştir.

Invivo Metodlar

Bütün invivo deneylerde 350-380 gram ağırlığında erkek kobaylar kullanıldı. Hayvanlar inokülasyona tabi tutuldukları suşa göre bir kaç seriye bölünmüşler ve her serideki kobaylar da mikrop inokülasyonu ile tedavinin başladığı an arasındaki zaman farkı bakımından gruplara ayrılmışlardır. Bu gruplara ayrıca birer enfekte kobay grubu ile ilaç kontrol grubu ilâve edilmiş ve her grub özel surette hazırlanmış kafelerde muhafaza edilmişlerdir. Gruplara tahsis edilen kobay adedi 8-11 arasında değişmiştir.

Kobaylarda deneysel akut Ruam enfeksiyonu husule getirmek için ruamlı insanlardan kısa zaman evvel izole ettiğimiz virülân V ve VII numaralı suşları kullandık. Bu maksatla 48 saatlik jeloz kültürlerinin tuzlu sudaki süspansiyonlarından Mestrasate eşeline göre ana dilüsyonlar ve bunlardan hareket edilerek de desimal dilüsyonlar hazırlanmış ve her bir dilüsyona da üç Petri kutusu tahsis edilerek gliserinli patatesli jeloz plaklarında bakteri sayımı yapılmıştır. Her kobaya 200-800 milyon canlı bakteri periton içi yolla inoküle edilmiştir.

Son çalışmalarına göre *M. Mallei* enfeksiyonlarına karşı en hassas laboratuvar deney hayvanının hamsterler olduğu anlaşılmıştır (17).

Kobaylarda bu bakımdan individual farklar vardır. Aynı miktarda kültür alan bir seri kobaydan bir kısmı 14-15 gün içinde akut ruam enfeksiyonundan öldüğü halde, bazılarında hastalık 25-100 gün süren bir seyir takip etmektedir. Yeni olmalarına rağmen elimizdeki suşları kobaylar üzerinde bir kaç defa pasaja tabi tutmak zorunda kaldık. Böylece esas deneylerde kullandığımız bakteri miktarı bütün kobaylarda 2-3 gün içinde *Orchitis Malleosa* teşekkülüyle müterafık olmak üzere akut malleus tablosu meydana getirmeye yeter geldi; hayvanların hepsi 12-15 gün içinde öldü. Bu miktarın 100-1000 misli az bakteri ihtiva eden inokulumlarla standart sonuçlar alınamadı ve ölüm 30-80 gün içinde yukarı geldi. Bu hayvanların çoğunda dış bakı ile tanınabilecek şekilde karakteristik orchitis tablosu teşekkül etmedi.

Ölen hayvanlardan otopsi ve çeşitli organlardan kültür ve mikroskopik muayeneler yapıldı.

Sonuçlar :

Kobayların deneysel akut ruam enfeksiyonlarında streptomycin'le tedavi :

I. seride V, II. seride de VII numaralı *M. Mallei* suşu kullanılmıştır.

Bütün deneylerde 24 saatlik doz olarak bir kilogram canlı ağırlık başına 28 mg. streptomycin hesap edilmiştir.

IA ve IB gruplarındaki kobaylara günlük 10 mg. lik doz, altıyar saatlik aralıkla dört

defada ve adale içi yoluyla, diğer gruplardaki kobaylara da on ikişer saat aralıkla iki defada ve deri altı yoluyla tatbik edilmiştir.

Tedaviye alınan bütün hayvanlarda *Orchitis Malleosa* teşekkül etmiş ve fakat kontrollardan farklı olarak, tedavi süresince fistülize olmamıştır. Bununla beraber hayvanların genel durumları progressif bir şekilde kötüleşmiştir. Streptomycin tatbikatına son verildikten 24 saat sonra testislerdeki iltihabi reaksiyon birdenbire şiddetlenmiş ve scrotum adeta patlayacak surette gerilmiştir.

Kontrollar dahil, ölen hayvanların ekserisinden kültür ve mikroskopik muayene yapılmış ve *M. Mallei* pozitif bulunmuştur.

II B grubundaki hayvanlara tedavinin son yedi günü, tatbik edilen streptomycin dozu üç misline çıkarılmışsa da, bir salâh hali teessüs etmemiş ve kobaylar birbirlerinin tüylerini yemeye başlamışlardır.

Genel olarak ölüm, kontrollara nazaran 1-3 gün geciktirilmiş, yalnız iki kobay 7. diğer bir kobay da 5 gün fazla yaşamıştır.

Tedaviye 12-14 gün devam edilmiş olup tafsilât I numaralı tabloda gösterilmiştir. İlaç kontrol kobaylarında her hangi toksik bir semptom tezahür etmemiştir.

TABLO : I

Kobayların akut Ruam enfeksiyonlarında Streptomycin'ün tesiri

| Deney | Kobay | İNOKULUM | | T E D A V İ | | | S O N U Ç | | |
|-------|-------|----------|-------------------|----------------------------------|----------------------|---------------------|-------------------|-----------------------|----------------------|
| | | | | Ted. ile enfeksiyon arası (saat) | 24 saatlik doz (mg.) | Tedavi süresi (gün) | Mortalite nisbeti | Ortalama ölümler günü | Yaşayanların yüzdesi |
| S | A | Suş | Bakteri miktarı | 12 | 10 | 12 | 10/10 | 16-22 | 0 |
| I | D | | | | | | | | |
| R | E | | | | | | | | |
| A | D | | | | | | | | |
| S | I | V | 2X10 ⁸ | 24 | 10 | 12 | 10/10 | 16-18 | 0 |
| I | B | | | | | | | | |
| I | C | | | | | | | | |
| I | D | | | | | | | | |
| II | A | VII | 4 | 12 | 10 | 14 | 10/10 | 17-18 | 0 |
| II | B | | | | | | | | |
| II | C | | | | | | | | |

Kobayların akut Ruam enfeksiyonlarında

Sod. Sulfamethazine (Sulmet) ve Sulphamezathine'le tedavi

Bazı teknik engeller sebebiyle, Streptomycin'le yaptığımız araştırmalara sulfamitleri iştirak ettiremedik. Ancak üç aylık bir fasıldan sonradır ki, bu konuyu ele almış bulunuyoruz.

Burada da 350-380 gr. ağırlığındaki erkek kobaylar kullanılmış ve İ. P. yolla enfekte edilmişlerdir.

24 saatlik doz olarak 1 kgr. canlı ağırlık başına, 330-660 mg. sod. sulfamethazine hesap edilmiştir.

I A grubundaki (tablo 2) kobayların her birine, enfeksiyondan 16 saat sonra initial doz olarak 0,250 mg. Sulmet enjekte (S. C.) edilmiş ve zerklere on iki saat aralıkla ve her defasında 0,125 mg. olmak üzere 14 gün devam edilmiştir.

I B grubundaki hayvanların tedavisine, enfeksiyondan 24 saat sonra başlanılmış ve initial doz olarak 0,125 mg. Sulmet zerkedilmiştir.

Altı saatlik fasıllarla dört defada verilen 0,125 mg. lık günlük doz hastalığın gelişmesini önleyememiş, bunun üzerine bu miktar tedavinin yedinci gününden itibaren bir misli artırılarak I. A grubundaki kobayların tedavi dozlarına eşit yapılmıştır.

Genel olarak tedavinin ilk günlerinde bazı hayvanlarda, orta şiddette Orchitis teşekkülü müşahade edilmişse de, inkişaf edememiş ve kısa zamanda sönüştür. Enfekte kontrollar tipik arazide 9-16 gün içinde ölmüşler, yalnız bir kobay 21 gün yaşamıştır.

I A grubundaki kobayların hepsi hayatta kaldıkları halde, I B grubundaki kobaylardan ikisi, enfeksiyonun 11 ve 12. günleri ölmüşler, yapılan kültür muayenelerinden pozitif sonuçlar alınmıştır.

Sodium sulphamezathine'le de Sulmet de olduğu gibi çalışılmış ve benzeri sonuçlar alınmıştır. Tafsilât 2 ve 3 numaralı tablolarda gösterilmiştir. Hayatta kalan 24 kobay sekiz ay müddetle müşahade altında bulundurulmuştur. Hayvanlar bu müddet içinde hiç bir hastalık belirtisi göstermemişler ve canlı ağırlıklarının da 250-300 gram arttığı görülmüştür. Sekizinci ay sonunda bu kobaylar kloroformla öldürülmüşler, her birinin ayrı ayrı otopsileri ve çeşitli iç organlarından da kültür deneyleri ve sağlam kobaylara zerkler yapılmıştır.

Otopsilerde hiç bir makroskopik değişikliğe rastlanmamıştır. Besi derecelerinin aşkâr bir şekilde normal olduğu müşahade edilmiştir.

Kültür ve zerk testleri hepsine, M. Mallei bakımından negatif kalmıştır.

TABLEAU 2

Kobayların deneysel akut Rumin enfeksiyonlarında Sod. Sulfamethazine (Sulmet) ile tedavi.

| Deney | Kobay | İNOKULUM | | T E D A V İ | | | S O N U Ç | | |
|-------|-------|----------|-------------------|----------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------|--------------------|----------------------|
| | | Suş | Bakteri miktarı | Ted. ile enfeksiyon arası (saat) | 24 saatlik doz (mg) | Tedavi süresi (gün) | Mortalite nisbeti | Ortalama ölüm günü | Yaşayanların yüzdesi |
| I A | 8 | VII | 8X10 ⁸ | 16 | 250 | 14 | 0 | 0 | 100 |
| I B | 11 | VII | 8 | 24 | 250 | 14 | 2/11 | 11-12 | 81 |
| I C | 11 | VII | 8 | — | — | — | 11/11 | 9-21 | 0 |

Kobayların deneyde akut Ruam enfeksiyonlarında Sül. Sulphamezathine ile tedavisi

| Deney | Kobay | INOKULUM | | T E D A V İ | | | S O N U Ç | | |
|-------|-------|----------|-------------------|----------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------|--------------------|----------------------|
| | | Suş | Bakteri miktarı | Ted. ile enfeksiyon arası (saat) | 24 saatlik doz (mg) | Tedavi süresi (gün) | Mortalite nisbeti | Ortalama ölüm günü | Yaşayanların yüzdesi |
| 1 A | 7 | VII | 8X10 ⁸ | 16 | 250 | 11 | 0 | 0 | 100 |
| 1 B | 7 | VII | 8 | — | — | — | 7.7 | 14.20 | 0 |

Özet ve karar

1 — Streptomycin, kobayların akut Ruam enfeksiyonlarında terapötik bir aktivite gösterememiştir.

2 — Bu konuda, Sulfamethazine ve Sulphamezathine, açıkça bir airtte müessir bulunmuşlardır. Ruamı insan ve beyirlerin tedavilerinde tecrübe edilmelidir.



Resim 1. 1. A. çocukta 12 gün süreli Ruam enfeksiyonu.
(Orjinali: Vakıfı Nispeti Hast. Prof. No. 3258)

Teşekkür

1 — Çalışmalarında gösterdikleri çok yakın ilgi ve takimleri dolayısıyla sayın hocalarım Bakt. Saâik Gören ve Bakt. Refik Yetkin'e şükranlarımı arz ederim.

2 — Deneylerimizde kullandığımız Streptomisini gönderen Abbot laboratuvarlarıyla, Sulinet adlı preparatı göndermek nezaketinde bulunan Lederle laboratuvarlarına teşekkür etmeyi bir lüzüm bilirim.

**EXPERIMENTAL STUDIES ON THE ACTION OF STREPTOMYCIN,
Sod. SULFAMETHAZINE AND Sod. SULFAMEZATHINE
ON GLANDERS INFECTION IN GUINEA PIGS**

(Summary)

Turgut TULGA

Vet. Biological Institute, Ankara

The male guinea pigs, weighing 350-380 grams, were infected by intraperitoneal injection with different *Malleomyces Mallei* Strains which were readily isolated from human cases.

The animals were divided into several series according to the strains with which they were inoculated and the animals within the same series were grouped according to the length of the time between the infection and the application of treatment.

1 — Treatment with Streptomycin :

The drug was given subcutaneously or intramuscularly in the proportion of 28 milligrams per kilogram of body weight per day.

According to this, some of the infected guinea pigs, the daily dose of 10 milligrams, were given at 6 hours intervals and some were given twice daily in doses of 5 milligrams.

The treatment was started 12, 24 or 48 hours after the infection and continued over a period of 12 and 14 days. The number of treated animals was 47. All developed orchitis malleosa, but no fistulization occurred as compared with non treated controls. However the general condition of the animals grew steadily worse and all died within 12 to 22 days. The 18 infected control animals died in 12 to 15 days.

2 — Treatment with Sodium Sulfamethazine (Sulmet) :

Sulmet was given subcutaneously in the proportion of 330 to 660 milligrams per kilogram of body weight per day.

A — Each of 8 guinea pigs was given 250 milligrams of Sulmet as an initial dose 16 hours after infection, and then 125 milligrams twice daily for 14 days.

B — Each of 11 guinea pigs was given 125 milligrams of Sulmet as an initial dose 24 hours after infection and then the daily dose of 125 milligrams was given in 4 doses with 6 hours interval.

At this mode of treatment did not prevent development of the disease, on the 7 th. day of treatment the dose was increased to the same level mentioned above in "A", namely 660 milligrams Sulmet per kilogram of body weight per day.

In spite of the fact that the guinea pigs in group "A" all remained alive, two of group "B" were dead on the 11 th. and 12 th. days of infection, 10 out of the 11 infected control animals died within 9-16 days and only 1 guinea pig remained alive for 21 days.

3 — Treatment with Sodium Sulphamezathine :

7 guinea pigs were treated 16 hours after infection in the same way as was done with Sulmet. Results obtained were similar to those in group "A".

24 surviving animals were held for 240 days for observation of any possible activation of latent infection. These guinea pigs had healthy appearance and each of them gained 250 to 300 grams during the 240 days held.

Survivors were killed and some important organs were cultured, no evidence of persistent infection was found.

Since 24 survivors were held for eight months and there was no pathological or cultured evidence of latent infection at autopsy, it was assumed that SODIUM SULFAMETHAZINE (SULMET) and SODIUM SULFAMEZATHINE were effective in the treatment of acute experimental glanders in guinea pigs. Streptomycin was not found effective in the treatment of this disease in guinea pigs.²

Acknowledgment

1 — Special acknowledgment is made to Bacteriologist Sadik Gören and Bakt. Refik Yetkin, for their interest and suggestions.

2 — The Dihydrostreptomycin was kindly furnished by Abbot Laboratories and Sulmet (Sod. Sulfamethazine) by Lederle Laboratories Division - American Cyanamid Company.

L I T E R A T Ü R

1. Anıl M., Meşke F. : Bir erkek insanın tıbbî anamnez ve fiziksel muayenesi, *An. D. M. K.* 1927.
2. Anıl M., F. Gören S., Yetkin R. : Zoonozlar hakkında bazı vakalar hakkında araştırma ve tıbbî An. Tıp. Br. 31, 1924, 985-987.
3. Erdiç, Ö. N., Anıl, M., Aksoy, İ. : İnsan kalbi testisi miyeli - Human heart testis myeloid neoplasm, *An. Tıp. M. K.*, 1928, 7.
4. Ferguson, P. : Maladie contagieuse des guinea-pigs, *Comptes Rendus*, 1925, 1.
5. Gray, P., Macdonald, M., Rybak, G., Lavigne, P. : Action de la streptomycine sur les bacilles non pathogènes, *Ann. Inst. Pasteur* 28B, 77, 210-211.
6. Gören, S., Yen, Z., Tulay, F. : Streptomycin'in tedavide etimmi bir insan Basso vakasında. Mikropazar araştırması. *Türk Hıvaz Tec.* 11, 15, 1948, 102, 17-21.

7. Howard, R., Newcombe and Staveris H. : Spontaneous Mutation to Streptomycin resistance and Dependence in *Escherichia coli*. *J. Bact.*, 1949, 57 : 505-511.
8. Howes, C., Miller, W. R. : Human Glaucoma, Report of 865 Cases. *Ann. Int. Med.*, 1947, 26 : 92-115.
9. Hall, H. T. : Disease transmitted from Animals to Man, 1947, 119-122.
10. Dutyr, Marek and Moustoger : Special Pathology and Therapeutics of the Blouse of the mouse Animals, 1949, 1 : 722-737.
11. Kowalski, J. : *Marce of humanitas antimicrobiosa*, *Biése para le Doctoral Vet., Fac. Nat. Vet. Alfert*, 1952.
12. Lüthje, C. : *Boz, Handbuch der Pathogenen Mikroorganismen*, 1923, VI, 1-112.
13. Lescuyer, R., Kowalski, J., Jérôme, P. : Immunisation des cadavres contre la marce, *Résumé des C.H. de St. de l'Académie de Sciences*, 1952, 154, 2088.
14. Mies, A. : Über einen Fall von Mollusca bei Menschen, *Zentralbl. Vet. K.*, 1942, 54.
15. Miniba, N. : *Hygie salkotommas kurse salkotommas kaszinas jostel*, *Deutsche T. Woch.* 1943, 37/38.
16. Miesner, R. : Die sialurid-echid-erkek- karaterisim blama vakasi, *Pulkinik*, 1942, 107.
17. Miller, W. R., Pannet, L., Gerzick, G., Turner, W. A., Hasebayer, T. : Studies on sialidase activity characteristics of *Malleomyces pallidus* and *Malleomyces parvum* (Moll.). *Virology and animal susceptibility*, *J. Bact.*, 1947, 55 : 127-135.
18. Miller, W. R., Pannet, L., Ingless, M. : Experimental chemotherapy in Glaucoma and Molluscoidosis, *American J. Hyg.*, 1948, 47 : 215-217.
19. Pichor, Ch. : *Epidemiologie Mollu To Orber*, *Schweizer Mediz.*, 1951, 29/1 : 54-57.
20. Pichor, Ch., Frenschel, A. : Streptomycine et bacille de la marce, *Les Cahiers de Med. Vet.*, 1950, XIX : 148.
21. Spletok, B., Grammat, F., Goss, F. : Etude sur quelques inhibitions de l'action de la streptomycine, *Ann. Biol. Pasteur*, 1949, 77 : 237-245.
22. Hager, L. : Action de la streptomycine sur la bactérie, *Ann. Biol. Pasteur*, 1949, 77/3 : 259-261.
23. Sotay, N., Faykay, Z. : Streptomycine ile tiz olmas her insani blama vakasi, *Türk Hiyen Tec. D. D.*, 1949, 9/2 : 9-13.
24. Sotolozog, N.S. : Zur Frage nach der diagnostischen Bedeutung der biologischen Reaktionen und Chemotherapie beim Molluscoidosis, *Zentralbl. B. Bakt.*, 1929, 93 : 168-175.
25. Schönfeld, W., Kramig, J. : Sulfamerids and Penicilline, 1948.
26. Tancman, Z. M. : *Insularim blama vakasi*, *Pulkinik, Arst beski*, 1942.
27. Tappin, W. W. C., Wilson, D. S. : *The Principles of Diet, and Immunity*, 1945, 1107-1114.
28. Vamberk, D. : Die Antibiotika unserer Penicilline, *Arzneimittel Forschung*, 1951, 2 : 82-88.
29. Wakhoun, A.S. : *Mikrosidal Antimikrobium und Antibiotik Substanz*, 1947.
30. Votchin, D., Boid, V., Vandelididze, R. J. : Streptomycin dependent Tubercle bacillus simple Method for Isolation, *J. Bact.*, 58 : 278-280.

CAMIMSİ SODİUM METAFOSFATIN FERRİK HYDRAT SOLÜNÜ PIHTILAŞTIRMASI ÜZERİNDE İNCELEMELER

Remziye S. HİSAR

Teknik Üniversite, Kınyalı Laboratuvarı, İstanbul

Giriş :

Camımsı sodyum metafosfatın albüminleri pıhtılaştırma iktidarı bu tuzun kâşifi olan Graham'dan beri bilinmekte ve bu hassadan faydalanılarak biyolojik vasatlardaki proteinleri gidermek için bu tuz, çeşitli titrajlarda en tesirli defekasyon vasıtalarından biri olarak kullanılmaktadır. Sodyum metafosfatın albüminler üzerindeki bu pıhtılaştırıcı iktidarına dair bir kaç kantitatif tetkik yapıldığı halde polyvalan (PO₄)⁻ anionunun başka pozitif soller üzerindeki pıhtılaştırıcı tesiri, elimize geçen literatüre göre, tetkik edilmemiştir. Biz bu çalışmalarımızda çok değerli (PO₄)⁻ anionunun tesirile pozitif ve hidrofob bir kolloid olan ferrik hidrat solünün hangi konsantrasyon şartlarında pıhtılaştığını ve hadisenin anionun polyvalansından beklenildiği gibi bir devrîlik gösterip göstermediğini araştırdık. Fakat, pıhtılaşmanın dakik ve kantitatif bir şekilde konsantrasyonla nasıl değiştiğini göstermek için en iyi usul, solün donuklaşma diagramının çizilmesiydi. Ancak bu tecrübeleri yaptığımız sıralarda, donuklaşmanın kantitatif tetkiklerinde kullanılan bir fotometremiz yoktu. Bu sebepten biz de sadece Michaelis'in kolloidlerin pıhtılaşmasında muhtelif değerli iyonların pıhtılaştırma iktidalarının mukayesesini imkânını veren ve pıhtılaştırıcı iyonun konsantrasyonu belli kıymetlerle azalan deney tüpleri seri usulünü kullandık. Vasıtaların iptidailiğine rağmen, ferrik hidrat solünün camımsı sodyum metafosfatla pıhtılaşmasında, (PO₄)⁻ anionunun konsantrasyonuna tâbi olarak bir devrîlik görülmekte, pıhtılaşma için bir optimum konsantrasyon sahası meydana çıkmakta ve diagramın umumi görünüşü, metafosfat eriyiğinin yaşı ile değişikliğe uğramaktadır.

Teknik :

1) Birbirinin aynı deney tüpleri serisi alınmış, birinci tüpe pıhtılaştırıcı tuzun eriyiğinden 9 cc., diğerlerinin hepsine de 9 cc. bidistille su konulmuştur. Bundan sonra ikinci tüpe 1 cc. metafosfat eriyiği ilâve edilerek iyice karıştırıldıktan sonra bundan alınan 1 cc. yanındaki ilâve edilmiş ve böylece konsantrasyonu N/1 den itibaren her tüpte 10⁻¹ azalan bir seri hazırlanmıştır.

2) Bu seride birinci tüpe 5 cc. metafosfat, diğerlerine 5 cc. bidistille su koyduktan sonra ikinci tüpe esas metafosfat eriyiğinden 5 cc. konularak karıştırıldıktan sonra bundan 5 alınarak yanındaki tüpe ilâve edilmiş ve böylece sonuncuya kadar devam edi-

lerak sonucundan 5 cc. atılmıştır. Böylece her haddi kendinden evvelkinin yarı konsantrasyonunda olan bir ikinci ve konsantrasyon fasülaları daha sık bir seri hazırlanmıştır.

III) Böylece hazırlanan tüplerden her birine pıhtılaşması tetkik edilecek olan ferrik hidrat solüsyonundan birer cc. ilâve edilmiş ve pıhtılaşmasını hangi tüplerde olduğu not edilmiş ve takribî bir mukayese olarak da yarım saat sonra her tüpteki pıhtının yüksekliği mm. lik bir cetvel ile ölçülmüş ve bulunan kıymetler, metafosfat konsantrasyonu, absisine tekabül eden ferrik hidrat pıhtısı mm. yüksekliğine gösterilmiştir.

Kullanılan esas mahlûller :

I. Ferrik hidrat solü. Ticari "Liquor Ferri Oxydati dialysati" eriyiği 10 defa bi-distille su ile temdit edilerek.

II. Ticari "Natrium metaphosphoricum 10/20" ile N 1 mahlûlü yapılarak teknik kısımda söylediğimiz şekilde çalışılmıştır.

Neticeler :

1) Konsantrasyonu N 10 azalan seri :

| | | | | | | | |
|--|-----|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Na ₂ (PO ₃) ₂ konsantrasyonu | N 1 | 10 ⁻¹ | 10 ⁻² | 10 ⁻³ | 10 ⁻⁴ | 10 ⁻⁵ | 10 ⁻⁶ |
| Ferrik hydratin pıhtılaşması | — | — | — | — | — | — | — |

Bu deneyler optimum pıhtılaşma konsantrasyonunun 10⁻³ civarında olduğunu göstermekte. Fakat konsantrasyon fasülalarının genişliği sebebiyle hadisede muhtelif pıhtılaşma bölgeleri olup olmadığı anlaşılamamaktadır. Konsantrasyon azalışı her tüp arasında 1/2 olan 18 hadlik seri, bu pıhtılaşmadaki devriliği meydana koymakta ve takribî bir ölçüsünü de vermektedir.

2) Her tüpün konsantrasyonu evvelkinin 1/2'si azalan seri :

| | | | | | | | | |
|---------------------------------|----|--------|-----|-------|------|-------|------|-------|
| Metafos. konsantrasyonu (N) | 1 | 2 | 1/4 | 1/8 | 1/16 | 1/32 | 1/64 | 1/128 |
| Fe (OH) ₃ pıhtısı mm | 5 | 2,5 | 5 | 3 | 2 | 1 | 1,5 | |
| C | 1 | 256 | 1 | 512 | 1 | 1024 | 1 | 2048 |
| mm | 5 | 15 | 20 | 26 | 30 | | | |
| C | 1 | 8192 | 1 | 16284 | 1 | 32568 | 1,65 | 36 |
| mm | 29 | 22,5 | 15 | 2,5 | | | | |
| | 1 | 130272 | | | | | | |
| | 0 | | | | | | | |

3) Pıhtılaştırıcı konsantrasyon bölgelerinin metafosfat mahlûlünün yaşı ile değişmesi :

2 No. daki deneyler aynı mahlûlün aynı sıcaklıkta bırakılan 6, 18 ve 30 günlük numunelerile tekrar edilmiş ve aşağıdaki cetvel ve diagramlarda gösterilen değişiklikler müşahade edilmiştir :

6 günlük N/2 metafos

| | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|------|------|------|-------|-------|
| C | 1/2 | 1/4 | 1/8 | 1/16 | 1/32 | 1/64 | 1/128 | 1/256 |
| mm | 2,5 | 1 | 2 | 6 | 10 | 15 | 20 | 32 |

| | | | | | | |
|----|-------|--------|--------|--------|--------|---------|
| C | 1/512 | 1/1024 | 1/2048 | 1/4096 | 1/8192 | 1/16384 |
| mm | 30 | 20 | 10 | 0 | 0 | 0 |

N/2 Metafosfat: 18 günlük

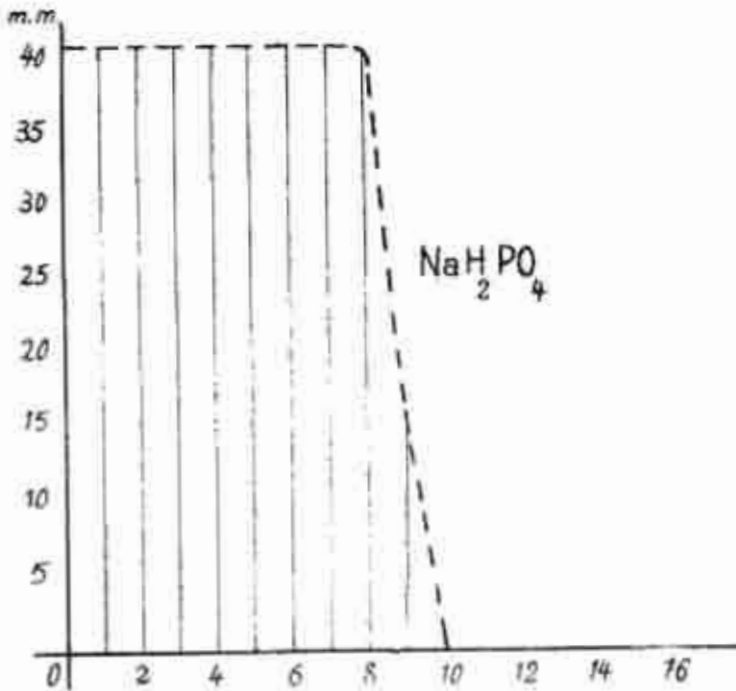
| | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|------|------|------|-------|-------|
| C | 1/2 | 1/4 | 1/8 | 1/16 | 1/32 | 1/64 | 1/128 | 1/256 |
| mm | 5 | 0 | 1 | 10 | 13 | 17 | 22 | 40 |

| | | | | | | | |
|----|-------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|
| C | 1/512 | 1/1124 | 1/2048 | 1/1096 | 3/8192 | 1/16284 | 1/32768 |
| mm | 32 | 22 | 11 | 0 | 0 | 0 | 0 |

N/2 Metafosfatı, 50 günlük

| | | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|------|------|------|-------|-------|-------|
| C | 1/2 | 1/4 | 1/8 | 1/16 | 1/32 | 1/64 | 1/128 | 1/256 | 1/512 |
| mm | 12 | 1 | 1 | 10 | 17 | 22 | 27 | 40 | 32 |

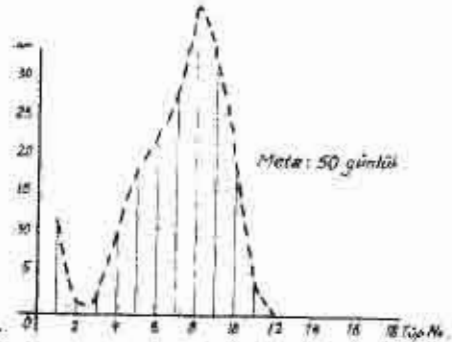
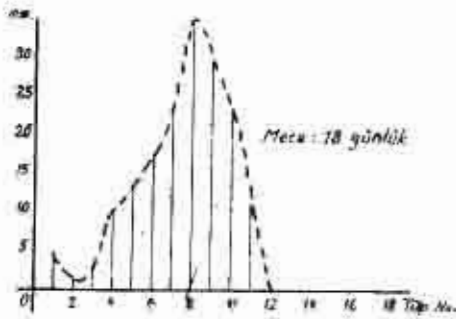
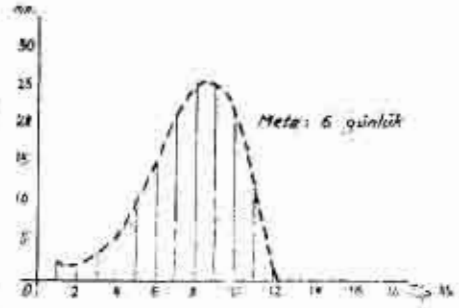
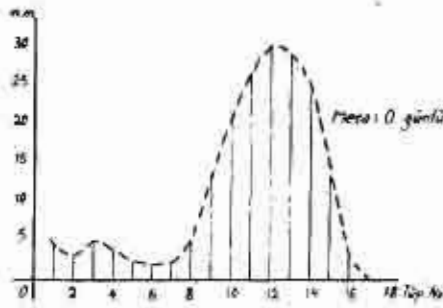
| | | | | | | |
|----|--------|--------|--------|--------|---------|---------|
| C | 1/1024 | 1/2048 | 1/4096 | 1/8192 | 1/16284 | 1/32768 |
| mm | 20 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |



Bu cetvellerden çıkarılarak aşağıda çizilen diagramların pıhtılaşma hadisesinin konsantrasyonla ve metafosfat eriyiğinin yaşa ile nasıl değiştiğini ancak kabaca gösterdiğine

tekrar işaret etmek lazımdır. Aşikârdır ki, hakiki ve dakik kıymetlerin tespiti için ölçülerin bu maksatlar için kullanılan bir fotometre ile tekrarı icap eder.

Kompleks bir anion olan ve sudaki eriyikleri tuzun preparasyon şartlarına göre az çok kolloidal karakterler gösteren camımsı sodium metafosfatın pozitif bir sol olan ferri hydroxyd üzerindeki pıhtılaştırıcı tesirinin bir değerli bir anionla, bilhassa aynı aileden bir tuz olan primer sodium fosfatla farkını belirtmek için bu tuzdan da aynı konsantrasyon hudutları arasında bir seri hazırlanarak (N/2 den başlayıp her tüp kendinden evvelkinin 1/2 si sulandırılmak suretiler) ferri hydratin pıhtılaşması tetkik edilmiş ve netice Grahamın tuzu ile elde edilen diagramlarla mukayese edilmek üzere yandaki şekilde gösterilmiştir.



Bu diagramların tetkiki, camımsı sodium metafosfatın ferri hydrat solü üzerindeki pıhtılaştırıcı tesirinin, bu tuzun eriyiklerinin yaşı ile oldukça değiştiği ve diagramlarda ilk bir kaç gün zarfında sola doğru bariz bir kayma olduğu müşahede edilmektedir. Bu da, kullandığımız tetkik vasıtasının iptidailiği göz önünde tutulacak olursa, çok polimerize bir molekül olan $\text{Na}_3\text{H}(\text{PO}_3)_2$ in suda eritildiği ilk günlerde, sabit bir bünyeye gelinceye kadar süratle depolimerleşmesine atfedilebilir. Hakikaten, bir haftadan sonra takriben iki aylık bir müddet zarfında tuzun pıhtılaştırma iktidarı takriben aynı konsantrasyon sınırları arasında kalmakta ve sadece diagramların şekilleri hafifçe değişmektedir. Bu değişiklik, yukarıda tekrar ettiğimiz üzere, ölçü tekniğimizin basitli-

ğinden ileriye gelebileceği gibi, adı sıcaklıkta da olsa, mahlûde hydratation mahsulü olarak teşekkül eden ($H_2P_2O_7$), ve (H_2PO_4), anionlarının eset miktarda mevcudiyetinden de ileriye gelebilir. Şurasına işaret edelim ki, kullandığımız mahlûllerde analiz miyarları, pyro ve ortofosfat ionlarının hissedilecek bir miktarda teşekkül etmediğini göstermiştir.

Özet :

Camımsı sodium metafosfat eriyikleri yalnız hidrofîl bir kolloid olan albuminleri değil, fakat pozitif ve hidrofob bir kolloid olan ferrî hydroxyd sollarını da pıhtılaştırmakta ve pıhtılaştırma sınırı taze mahlûllerde takriben 1/10000 N konsantrasyona kadar gitmektedir. Optimum pıhtılaştırma sahası takriben 1/5000 ile 1/8000 N arasındadır. Bir hafta adı sıcaklıkta bırakılmış eriyiklerde pıhtılaştırma sahası 1/65136 yerin 1/2048 doğru gerilemekte, yani anionun düşük konsantrasyonlardaki pıhtılaştırıcı etkisi azalmakta ve sonra 30 günlük bir fasda dahilinde bu "pıhtılaştırma eşiği" sabit kalmaktadır.

İstanbul Teknik Üniversitesi
Kimya Laboratuvarı

NOT : Bu çalışmada bir türlü konuları aynı yermis Herik Saydam derlece Hıfzıssıhha Enstitüsünde "Ornunkodisont Sıhhsinde amfiteat" ve "de selti vekteli olarak çözülmüş (1940-1941) çalışmalarında yapılmıştır.

Sur la coagulation de l'hydrate ferrîque colloïdal par le métaphosphate de Na vitreux

Résumé :

L'auteur a étudié dans le présent note le pouvoir coagulant du métaphosphate de sodium vitreux sur le sol "Liquor Ferrî Oxidati diluati" de commerce, et détermine le seuil de précipitation du métaphosphate vitreux et la variation de ce "seuil" avec l'âge de la solution. Les tables et les diagrammes dans le texte tire montrent que la zone optimale de précipitation pour les solutions fraîches se trouve environ entre 1/2000 - 1/8000 N, et elle se déplace avec l'âge de la solution de métaphosphate vers les zones plus concentrées et elle se fixe à la température ordinaire, après une semaine de la dissolution, aux environs de 1/2000 N.

Mme. Henziye Salih HİSAR
Laboratoire de Chimie de l'Université
Technique d'Istanbul

ESRARIN VE KENEVİRİN YAĞLI EKSTRE MAHLÜLLERİNİN DAYANIKLIĞI HAKKINDA DENEYLER

Doçent Dr. İzzet KATEMİR

Ankara Tıp Fakültesi Farmakoloji Enstitüsü

Onuncu Milli Türk Tıp Kongresinde (4-6 Ekim 1948) yapmış olduğumuz tebliğde Kastamonu'dan getirilmiş olan kenendir tohumlarıyla Kavaklıdere'de (Nümune A) ve Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü bahçesinde (Nümune B) yetiştirmiş olduğumuz kenendir bitkisinden petroleter ekstraksiyonu ile elde ettiğimiz 2 nümunenin ekstratlarının 20 gr. ağırlığındaki larelerde 15 mg. miktarının (20 gr. ekstre 1 cc. susam yağında mahlül yapılarak intraperitoneal zerkedilmek suretile) % 100 öldürücü tesir ettiğini ve bundan daha az olarak ve meselâ 10 mg. 20 gr. veya 5 mg. 20 gr. miktarlarının derecesine göre santral sisteminde felç tezahüratı ve ölüm de husule getirebildiğini tesbit etmiştik.

Kendimiz tarafından yetiştirilen kenendir bitkisinden elde olunan ekstratlerden başka mukayese edilmek üzere polis tarafından müsadere edilerek getirilen 4 esrar nümunesile de yapmış olduğumuz deneyler aşağı yukarı aynı ekstre miktarlarının bitkilerden elde ettiğimiz ekstratlar gibi tesir ettiğini de göstermişti. 1947 senesinde yapılan bu deneylerin neticesini toplu bir halde olarak tabela 1 de görmek mümkündür :

1947 senesinde esrar ve kenendir ekstratlarıyla yapılan deneylerin neticesi

| Fare sayısı | Zerkedilen miktar mg/20 g | Tesir neticesi | |
|-------------|---------------------------|----------------|-------------------------|
| | | Sağlam | Ölüm |
| 6 | 25 mg | — | 6 (1 - 2 saatte) |
| 6 | 20 mg | — | 6 (2 - 6 saatte) |
| 10 | 15 mg | — | 10 (4 - 10 saatte) |
| 8 | 10 mg | 3 | 5 (3 - 12 saatte) |
| 8 | 5 mg | 7 | 1 (24 saatte) |

TABELA 1

1947 ilkbaharında ekilen ve aynı yılın Ağustos ayında elde olunan kenevirlerle yapmış olduğumuz 21.11.1947 tarihli ve yukarıda tesir neticeleri bildirilmiş olan susam yağlı ekstre mahlüllerinden elimizde kalmış olan mahlüllerle halen (dört sene sonra) yapmış olduğumuz deneylerde yine fare deney hayvanı olarak kullanılmış ve her iki ekstreten 4'er fareye evvelce tesbit etmiş olduğumuz öldürücü doz (15 mg. 20 g.) intraperitoneal zerk edilmiştir. Her iki grup farelerin (iki grupta 8 fare) muntazaman muayeneleri yapılmıştır. Bu muayenelerde test olarak kullandığımız usullerden bir tanesi olarak şunu zikredebiliriz: Bu teste göre aşağıya doğru tutulmuş olan işaret parmağına karın ile sıkıca temas eden farenin bu vaziyette tutunması ve tırmanması kontrol edilmektedir. Bu vaziyette farenin ilk evvelâ tutunmasına yardım edilmekte ve bu vaziyette tutunmanın devamı ve parmağa tırmanma tetkik edilmektedir. Bu test normal olan fareler için de kolay bir hareket olmadığı için esrar tesirinin az miktarları bile bu suretle tesbit olunabileceği kanaatindeyiz. Yukarıda ekstre zerkleri yapılmış olan fareler arasından B grubundan bir tanesinde 48 saat sonra ölüm görülmüş ve ancak bu ölüme tekaddüm eden gün ve saatlarda santral sinir sistemine ait tesir tesbit olunamamıştır. Bu şüpheli ölüm dolayısıyla aynı bitki ekstresi tekrar öldürücü dozda olarak 8 fareye zerk edilmiş ve hiç bir farede esrar tesiri tesbit olunamamıştır. Bu netice evvelce hazırlanmış olan yağlı ekstre mahlüllerinin halen esrar tesiri gösterecek miktarda müessir madde ihtiva etmediğini gösterebilmektedir.

Evvelce yaptığımız deneylerde olduğu gibi bu sefer de elimizde bulunan 4 esrar numunesiyle aynı şekilde deneyler yapılmıştır. Bu esrar numuneleriyle yaptığımız petroleter ekstralarının tesir dereceleri sayfa 343'deki tabela 2'de gösterilmiştir.

Bu tabelaya göre 4 esrar numunesinin (a, b, c, d) muhtelif miktarlarda olmak üzere tatbik neticesinde 23 mg. 20 g. miktarında ekstre ile ölüm 4 farede 25-49 saat içinde, 15 mg. 20 g. ile 6 farede 2 tane-i toksik tesirden kurtulmuş olarak 4 tanesinde ölüm 49-89 saatta, 10 mg. 20 g. ve 5 mg. 20 g. tatbik edilen 8 farede hiç ölüm kaydolunmamış ve ancak toksik tesir 6-48 saat devam etmiştir. Tabela I ve II nin neticeleri kıyaslanacak olursa aşağıdaki netice çıkmaktadır:

Tabela I ve II neticelerinin tasduğızmesi

| Ekstre miktarı mg/20 g | 1947'deki ölüm ve toksik tesir müddeti | 1951'deki ölüm ve toksik tesir müddeti |
|---------------------------|---|---|
| 23 mg | Hepsi 1-11 saatta | Hepsi 25-49 saatta |
| 15 mg | Hepsi 2-6 saatta | Fas-risi 4-8 saatta ve kurtulmuş |
| 10 mg | Fas-risi 3-12 saatta ve kurtulmuş | Hepsi kurtulmuş, ancak 28 saat süre-i toksik tesir |
| 5 mg | İlk az 311 mg. 24 saatta | Hepsi kurtulmuş, 6 saat süre-i toksik tesir |

TABELA II

Esrar numunesi 20 g için Zerkten saorski saatlarda yapılan muayeneler
ve tatbik edilen yapılan (T=tutunma, Tr=Tirmanma)
fare sayisi ekstre

| a | b | c | d | mg | 1 saat | 3 saat | 6 saat | 20 saat | 28 saat | 48 saat | 72 saat | 96 saat |
|---|---|---|---|----|------------|------------|------------|------------|----------------|------------|------------|------------|
| 1 | | | | 15 | T. + Tr. + | T. 0 Tr. 0 | T. 0 Tr. 0 | T. ± Tr. 0 | T. ± Tr. 0 | Ölüm | | |
| 1 | | | | 15 | T. + Tr. + | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. 0 | T. + Tr. + | T. ± Tr. ± | Normal | |
| 1 | | | | 23 | T. + Tr. + | T. 0 Tr. 0 | T. 0 Tr. 0 | Felç | Ölüm | | | |
| 1 | | | | 23 | T. + Tr. + | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. 0 | T. 0 Tr. 0 | Ölüm | | | |
| 1 | | | | 23 | T. + Tr. + | T. + Tr. + | T. + Tr. + | T. 0 Tr. 0 | Ölüm (24 saat) | | | |
| 1 | | | | 23 | T. + Tr. + | T. + Tr. ± | T. + Tr. ± | T. ± Tr. 0 | T. 0 Tr. 0 | Felç | | |
| 1 | | | | 15 | T. + Tr. + | T. + Tr. + | T. + Tr. + | T. ± Tr. 0 | T. + Tr. + | T. + Tr. + | Felç | Normal |
| 1 | | | | 15 | T. + Tr. + | T. + Tr. + | T. ± Tr. 0 | T. ± Tr. 0 | Ölüm (25 saat) | | | |
| 1 | | | | 15 | T. + Tr. + | T. + Tr. + | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± | T. + Tr. + | T. + Tr. + | Normal | |
| 1 | | | | 15 | T. + Tr. + | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. 0 | T. ± Tr. 0 | Felç | Felç | | |
| 1 | | | | 15 | T. + Tr. + | T. 0 Tr. 0 | T. 0 Tr. 0 | T. 0 Tr. 0 | T. 0 Tr. 0 | Felç | | |
| 1 | | | | 15 | T. + Tr. + | T. 0 Tr. 0 | T. 0 Tr. 0 | T. 0 Tr. 0 | T. 0 Tr. 0 | Felç | | |
| 1 | | | | 15 | T. + Tr. + | T. 0 Tr. 0 | T. 0 Tr. 0 | T. 0 Tr. 0 | Felç | Felç | | |
| 1 | | | | 15 | T. + Tr. + | T. 0 Tr. 0 | T. 0 Tr. 0 | T. 0 Tr. 0 | Felç | Felç | | |
| 1 | | | | 15 | T. + Tr. + | T. 0 Tr. 0 | T. 0 Tr. 0 | T. 0 Tr. 0 | Felç | Felç | | |
| 1 | | | | 15 | T. + Tr. + | T. + Tr. + | T. + Tr. + | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± |
| 1 | | | | 10 | T. + Tr. + | T. ± Tr. 0 | T. ± Tr. 0 | T. + Tr. + | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± | Normal |
| 1 | | | | 5 | T. + Tr. + | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± | Normal |
| 1 | | | | 10 | T. + Tr. + | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± |
| 1 | | | | 5 | T. + Tr. + | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± |
| 1 | | | | 10 | T. + Tr. + | T. + Tr. + | T. + Tr. + | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± |
| 1 | | | | 5 | T. + Tr. + | T. + Tr. + | T. + Tr. + | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± | T. ± Tr. ± |

Höläsa

Evvelce yapılmış olan deneylere ilâveten halen yapmış olduğumuz deneylerden şı netice alınmıştır :

1 — Dört sene evvel yetiştirilmiş ve ekstrelerinin yağlı mahlülü yapılmış olan ke-nevir bitkisi mahlüllerinin tesirleri pratik bakımda tamamen ve

2 — Evvelki deneylerde kullanılmış olan aynı esrar nünuneleri ile dört sene sonra yapılan ekstrelerin tesirleri ehemmiyetli derecede kaybolmuştur.

Zusammenfassung

Usere jetzige Versuchen, im Vergleich mit den früheren, eragaben folgendes :

1 — Die vor vier Jahren gezüchteten u. hergestellten öligen Hanfextraktlösungen haben ihre Wirkungen praktisch vollkommen.

2 — Die aus den vierjährigen Haschischproben jetzt gewonnenen Extrakte haben ihre Wirkung erheblich verloren.



RHODOTORULA GRACILIS İLE YAĞ İSTİHSALI *

Dr. Nafise NOKAY

Florida University-İstanbul Mikrobiyoloji Departmanı*

Hülasa

Son zamanlarda mikroorganizmalarla şekerden yeme yağı yapılması, bilhassa sıkışık zamanlarda önem kazanan bir metot olarak ileri sürülmüş ve bu maksat için en uygun mikroorganizmanın *Rhodotorula gracilis* olduğu tesbit edilmiştir.

Bu çalışmanın gayesi, nütriyenler ilâve edilmeden hazırlanan melâş medyada *Rhodotorula gracilis* ile yağ sentezinin en uygun şartlarını araştırmaktır.

Bu maksat için submerged çoğalma metodu ve 24-25 °C. arasında bir çalışma temperaturu kullanıldı.

Şeker konsantrasyonu, pH ve inokülasyon miktarı değiştirilerek çalışıldı. En iyi sonuçlar aşağıki şartlarda elde edildi :

| | |
|--------------|------------------------------|
| Melâş şekeri | 10 gr. 100 cc. |
| pH | 5.0 — 5.2 |
| Inokülasyon | 100 milyon hücre cc. medyum. |

Bu şartlar altında şekerin yüzde 92'si beş günde sarfedildi. Sarfedilen 100 gr. şeker başına 27.4 gr. yağ elde olundu. ve neticede aşağıki noktalar tesbit edildi :

1. Başlangıçta büyük miktarda inokulum kullanılması yağın teşekkül etme zamanını kısaltıyordu.
2. Medyada yüzde 10 dan fazla şeker kullanıldığı zaman yağ teşekkül etme zamanı uzuyor ve hücrelerin yüzde yağ miktarı azalıyor.
3. İlk pH'nın 4.5-5.2 arasında değişmesi yağ teşekkülüne tesir etmiyor.
4. Mikroorganizmanın transferlerde melâş medyaya alıştırılması, yüksek şeker konsantrasyonlarıyla kısa zamanda çalışmayı sağlıyor.

Giriş

Şekerden yağ yapılması 19 uncu yüzyılın sonlarından beri bakteriyologları cezbetmiştir. Mayalarla ilk çalışanlar Nageli-Loew (1878), Gérard (1895), modlarla ilk çalışanlar da Belin (1926) ve Rockwell-O'Flaeherty (1931) olmuştur.

* Bu çalışmalar Florida Universitysünde, Dr. A.F. Nokay idaresinde, bir Master of Science derecesi testi olarak yapılmıştır.

Burada "yağ" kelimesi suda erimiyen, fakat eter ve diğer yağ eriticilerde eriyen, gıda evsafında madde mamasında kullanılmıştır.

Yağın biyosentezinde kullanılan muhtelif mikroorganizmalar ve tafsilât Tabela 1 de hülasa edilmiştir. Son zamanlarda muhtelif araştırmacılar *Rhodotorula gracilis*'in bu mikroorganizmalarda en elverişlisi olduğunu göstermişlerdir. Henrici bu mikroorganizmaya lükilerin *Fungi imperfecti* sınıfının *Rhodotorulaceae* familyasında gösteriyor. Bu familya *condiasızdır*. *pseudomycelia* bulunabilir, spor yapmaz, karotinoit boyaya teşkil ederek kırmızı veya turuncu renkte görünür. Bu lüya sayesinde muayyen dalga uzunlukları adanörle edilir ve çok muhtemel olarak bu adsorpsiyon, metabolizmalarındaki oksitleme-redukleme olayını sağlar. *Rhodotorula*'lar genel kontamine edicilerdendir. Toprakta her zaman taslanmazlar. Tabiatra buldukları yer malıeri değildir. Bunların karakteristiği medyada *faali asitlik* ve tuz miktarı ile alçak *azot* ihtiyacıdır.

Rhodotorula gracilis'de yağ teşekkülü ilk defa olarak Enebo ve Anderson tarafından yapıldı. Bu bulgılar neticede, azami olarak, kurutulmuş mayada yüzde 61 yağ elde ettiler. Bu miktar 18 yağ coefficient'ine eşittir. "Yağ coefficient" i terimi Rippel tarafından konulmuştur ve 100 gram şeker kullanıldığı zaman teşekkül eden yağın gram miktarını gösterir. Yukarıki araştırmacılar, çoğalmayı kolaylaştırmak için envert şeker kullandılar. Medyum şu terkipteydi: envert şeker 40 gr., NaCl 0.5 gr., $(NH_4)_2SO_4$ 1 gr., K_2HPO_4 1 gr., $HgSO_4 \cdot 7H_2O$ 1 gr., $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ 0.005 gr., yüzde 20 (25 cc.) bira wortu ve litreye tamamlanacak kadar su. pH H_2SO_4 ile 4.5 e ayarlandı. Klyver balonuyla çalışıldı. Bu şekildeki balon, litrede 5 gr. sülfat ve 2 gr. fosfat kullanılmasıyla, verimi artırdı ve yağ coefficient'i 20 ye çıktı.

Enebo ve Anderson'un bu çalışmalarını şöyle hülasalanabilir :

1. Azot ve fosforun azaltılması mayanın yağ miktarını çoğalttı. Medyumdaki minimum azot 100 gr. glukoz başına 0.6 gr. kadardı.
2. 50 litreyle çalışıldığı zaman yağ miktarı yüzde 50-60 arasında ve yağ coefficient'i 16-18 arasında idi. Germinasyon zamanı 15-16 saati ve protein miktarı yüzde 12-13 ü buldu.
3. Yağın teşekkül zamanı uzadıkça yağ coefficient'i azalmaya başladı.
4. *Gracilis*'de 1 gr. yağ teşekkülü için 4.5 gr. glukoz lazım geldi.
5. Azot ve fosfor miktarı çoğaldıkça, germinasyon zamanı ve mayanın yağ miktarı azaldı.
6. *Gracilis*'in mahdut azot ve fosforla ilium hülasasyonu şartlara uygun bulunmadı. Çoğalma zamanı 50-60 saate kadar yükseldi.

Son zamanlarda Pın, Andreasen ve Kolachov *Rhodotorula gracilis* ile yağ teşekkülü üzerindeki çalışmalarını nesrettiler. Bu çalışmalar şöyle hülasalanabilir :

1. Başlangıçta miküle edilmiş medyumu hücre sayısı cc. başına 5 milyon hücre idi.

2. İncüculum, agar slent'lerde 28°C. da, 48-72 saatte hazırlandı.

3. Üç cins medya denendi. Medyum II, 1 gr. KH_2PO_4 , 5 gr. Difco maya hülâsası, 20 gr. karbohidrat ve litreye tamamlayacak kadar sudan ibaretti, pH 6.0 a ayarlandı, bazı tecrübelerde şeker yerine, sulandırıldıktan sonra santrifüjlenerek temizlenmiş melâs kullanıldı.

4. Optimum miktarda hava geçirildi (dakikada bir hacim medyum başına 0.5-0.8 hacim hava).

5. Balonlar 27-29°C. optimum temperaturda inkübe edildi.

6. Melâs kullanıldığı zaman pH 4.6 dan, tecrübe sonunda 6.2 ye ve hücre sayısı da cc. başına bir milyara yükseldi.

7. Havalandırma, çalışma zamanını azalttı ve yağ coefficient'ini çoğalttı. Havalandırma yerine sallama yapıldığı zaman yağ coefficient'i 1/1 havalandırmanınkine eşit bulundu, fakat çalışma zamanı 40 saatten 60 saate yükseldi.

8. Optimum şeker miktarı 100 cc. de 4.4 gr. olarak bulundu. Yüksek şeker miktarları alçak yağ coefficient'i ve uzun zamana sebep oldu.

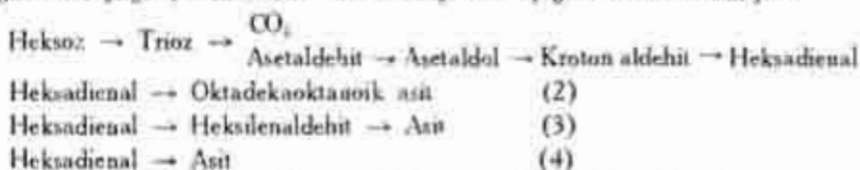
Yağın endüstrisi, özellikleri ve kimyası

Mikroorganizmalarla endüstriyel ölçüde yağ yapılması için üç esas metot¹¹ denenmiştir :

1. Tepsi metodu.
2. Döşeme metodu.
3. Submerged kültür metodu.

Rhodotorula gracilis için bu metodlardan en uygunu submerged kültür metodudur. Yağı mayadan ayırmak için mayalar, kumla karıştırılıp kurutulur veya kurutulmadan doğrudan doğruya sulu HCl ile ısıtılır, sonra eter veya asetonla ekstraksiyon yapılır. Elde edilen yağ, kullanılan mikroorganizmaya göre sıvık veya katı kıvamdadır. Sabunlaşma sayısı 162-238 arasında, iyot sayısı da 47-120 arasında değişir. Rhodotorula gracilis'in verdiği yağ zeytin yağı kıvamında idi.

Yağın biyosentezinde ilk basamak şekerlerden gliserin teşekkülü ve ikinci basamak da gliserinin yağa çevrilmesidir. Bu reaksiyonlar aşağıda hülâsa edilmiştir :



(2), (3) veya (4) - H_2 → Oleik asit - H_2 → Stearik asit.

Yukarıda görüldüğü gibi yağ sentezi hücrede büyük bir enerjinin biriktiğini gösterir. Yağ tahminen, şekeri 2.5 katı, proteinin de 1.5 katı enerjiye maliktir.

Teknikler

Bu tecrübelerde kullanılan *Rhodotorula gracilis* Dr. P. Kolachov (Joseph E. Seagram and Sons, Inc., Louisville, Ky.) ve melâs da U.S. Sugar Corp. (Clewiston, Fla.) tarafından gönderildi. Kültürün saflığı Gram boyanması ile tayin edildi, sonra maya, medyum I (Tabela II) terki bindeki agar slent'ine geçirildi. Melâsın bütün şekeri, glikoz cinsinden, yüzde 45.8 idi. Medyumun havalandırılması yuvarlak dipli, kısa boyunlu iki litrelik balonlarda yapıldı. pH Beckman pH metrestyle ölçüldü. Mayalar Neubauer sayma odacığı ile sayıldı. Mikroorganizmada yağ boyanması Sudan B siyahı ile yapıldı. Yağın hidrolizi için normal kloridik asit, ekstraksiyon için de eter ve Soxhlet aparatı kullanıldı.

Kültür Metotları : Orijinal kültür evvelâ medyum I terki bindeki agar slent'ine aşılandı ve bu aşılama, kültürü aktif halde muhafaza için, her hafta bir kere tekrar edildi. Mayanın 48-72 saatlik kültürleri agar slent'inden medyum II terki bindeki melâslı agar slent'ine geçirildi ve 48-72 saat oda temperaturunda inkübe edildi. Bu şekildeki 48-72 saatlik 4 transferden sonra kültürler esas tecrübe medyasını aşılamada kullanıldı.

Medyanın hazırlanması : Melâs medya aşağıdaki şekilde hazırlandı: 50 gr. melâs 100 gr. a sulandırıldı. 25 dakika, dakikada 2000 devirle santrifüjlenerek erimez maddele ri çöktürüldü. Sulu kısım ayrılarak istenilen yüzde şeker miktarlarına sulandırıldı. Medya, 15 lb. istim baskısında 30 dakika tutularak sterilize edildi.

İnokulumun hazırlanması : Agar slent yüzünde 48-72 saat büyütülmüş kültürler üzerine 100 cc. steril su konup çalkanarak mayalar suya alındı. Bu süspansiyonlar tecrübelerde inokulum olarak kullanıldı.

Kontaminasyon kontrolü : Tecrübe sonunda, medyada kontaminasyon tecrübeleri yapıldı. Moldları denemek için, bir damla kültür temiz bir lam üzerine konup mikroskop altında doğrudan doğruya muayene edildi. Bakterileri aramak için kültürde Gram boyanması yapıldı ve mikroskopla muayene edildi.

Yağ boyanması : Maya hücrelerinde biriken yağ, Sudan B siyahı ile boyanarak muayene edildi. Boyama için Burdon metodu ¹⁰ kullanıldı. Hücrelerde sitoplazma penbeye, yağ habbecikleri siyah-mavi veya gri-maviye boyandı.

Maya hücrelerinin sayılması : Her bir numunedan alınan kültür, volumetrik balon kullanılarak, sulandırıldı. Boya olarak metilen mavisi ilâvesinden sonra hücreler, Neubauer odacığı kullanarak sayıldı.

Mayanın kurutulması : Her tecrübeden sonra, balon muhtevast iki saat normal kloridik asitle kaynar su banyosunda hidrolizlendikten sonra sodyum hidroksit eriyiği ile pH = 7.0 a nötrüldü. Hücreler 30 dakika, dakikada 2000 devirle santrifüjlenerek ayrıldı, distile suyla yıkandı ve tekrar santrifüjlendi. Dişte toplanan hücreler ayrılarak evvelâ 80 C., sonra da 110 C. da, sabit ağırlığa kadar kurutulup tartıldı.

Yağ tayini : Kuru hücreler Soxhlet aparatında eterle 8 saat ekstraktlandı. Balonda kalan eter. sabit ağırlık elde edilinceye kadar 50°C. da uçurularak dipte kalan yağ tartıldı.

Envert şeker tayini : Medyumun melâs şekeri. 0.35N HCl ile 5 dakika su banyosunda kaynatılarak çevrildi. sonra şeker. Somogyi metoduyla¹¹ tayin edildi.

DENEYLER

Şeker konsantrasyonunun şekerin yağa çevrilme zamanına tesiri

Deney 1 : Yukarıda anlatıldığı gibi hazırlanan yüzde beş şekerli bir litre melâs medyumı, üç litrelik bir balonda sterilize edilip soğutuldu. pH sı 5.2 idi. pH ayrıca ayarlanmadı. Melâsta ziyadesiyle nütriyen bulunduğundan, nütriyen ilâve edilmedi. 48-72 saat melâslı agar üzerinde büyütülmüş kültürün yukarıda anlatıldığı şekilde hazırlanan süspansiyonu, steril şartlar altında bir litrelik medyuma aşılandı. Havalandırma, steril filtreden süzölmüş ve su buharıyla doymuş hava medyundan geçirilerek yapıldı. Bu sayede tecrübe esnasında medyumun hacmi sabit tutuldu. Aparatın kuruluşu şekil I de gösterilmiştir. Deney temperaturu 24-25°C. arasında değişti. Başlangıçta alınan nümunedeki cc. başına 18 milyon hücre yüzde beş şeker bulunmaktaydı. Tecrübe esnasında tümüne alınmasına ve analizine devam edildi.

Tecrübe neticesinde, başlangıçtaki şekerin yüzde 40'ını 48 saatte ve yüzde 62'sini 15 günde kullandığı, harvesting zamanında, yani yağ çıkarılmasına başlamadan evvel, maya hücrelerinin büyük bir küre şeklinde olduğu ve her hücrenin bir tek yağ yuvarlaklığı ihtiva ettiği görüldü. Bu kadar uzun bir inokübasyondan sonra hücrelerin muntazam kalışı ender bir olay olarak kaydedilmelidir. Uzun tecrübelerde, teşekkül eden yağın Rhodotorula gracilis tarafından enerji kaynağı olarak kullanıldığı kaydedildiğinden bu tecrübeye 15 gün sonunda nihayet verildi.

Yağ tayini için medyum, normal HCl ilâvesinden sonra istim banyosunda iki saat hidrolizlendi. Mayalar dakikada 2000 devirli bir santrifüj ile medyundan ayrıldı, distile suyla yıkandı, 24 saat 80°C. da ve sonra sabit ağırlığa kadar 110°C. da kurutuldu, tartıldı. Yağ Gray metoduyla, 6 saat eterle ekstraksiyon yapılarak tayin edildi. Neticeler Tabela III de görülmektedir.

Deney 2 : Metot umumiyetle birinci deneydeki gibidir. İki litrelik bir balon ve 500 cc. lik medyumla çalışıldı. Tecrübeye yüzde yedi melâs şekeriyle başlandı. Inokübasyondan sonra medyumun 1 cc. ünde 35 milyon hücre vardı. Yüzde beşten fazla şeker bulunduğu zaman çoğalmanın 72 saatten evvel başlamadığı görüldü. Beş gün sonra ilk yüzde yedi şekerin beşi kullanılmıştı. Deneye onbirinci günde son verildi, bu deneyde görülüyor ki, inokübasyonda kullanılan hücre sayısı birinci deneydekinden fazladır ve bu sebepten dolayı şekerin kullanılma zamanı kısalmıştır. Neticeler Tabela IV de gösterildi.

Deney 3 : Yukarıdakilerine benzeyen bir metot kullanıldı. Deneye yüzde on melâs

şekerli ihtiva eden bir medyumla başlandı. Maya hücrelerinin melâs şekerini kullandığı, fakat alçak şeker konsantrasyonlarında yağ veriminin daha yüksek olduğu, yüksek şeker konsantrasyonlarında "lag" fazının ve inkübasyon zamanının uzadığı görüldü. Neticeler Tabela V de gösterildi.

Bu deneyler teyidediyor ki, inokulum miktarının çoğalması inkübasyon zamanını kısaltıyor ve yüksek şeker konsantrasyonlarının kullanılmasını sağlıyor.

Inokulum miktarının şekerin yağa çevrilme zamanına tesiri :

Deney 4 : Bu deney için 500 cc. medyum iki müsavi kısma ayrıldı. Birinci 250 cc. ü iki litrelik yuvarlak dipli bir balona, ikinci 250 cc. ü de birinci balonun üzerine, şekil 2 deki gibi yerleştirilmiş olan bir damlama balonuna konuldu. Bir erlenmeyerde durarak (stationary) büyütülmüş kültürle inoküle edildi. İkinci 250 cc. de birinci balonun üzerine, şekil 2 deki gibi yerleştirilmiş bir damlama balonuna konuldu. Medyum başlangıçta, cc. başına 100 milyon hücre ihtiva ediyordu. Hava geçirerek yapılan 72 saatlik inkübasyondan sonra, hücre sayısı cc. başına 500 milyona yükseldi. 72 saat sonunda medyumun ikinci 250 cc. lik kısmı aşağıki balona geçirildi.

Bu tecrübeye şekerin kullanılması bakımından daha iyi bir sonuç elde edildi. Şekerin kullanılması beş günde tamamlandı. Büyük miktarda inokülasyonun çoğalmanın çabuk başlamasını sağladığı ve dolayısıyla da şekerin, evvelki deneylerden daha kısa bir zamanda kullanıldığı görüldü. Yağ coefficient'i bir yükselme gösterdi. Sonuçlar tabela VI da hülasa edildi.

Deney 5 : Deney 4 aynen tekrarlandı ve sonuçlar tabela VII de gösterildi.

Yüksek şeker konsantrasyonunun yağa çevrilme zamanını uzatması :

Deney 6 : Deney 4 ve 5. 'in 15 lik bir medyum kullanarak tekrarlandı. Görüldüğü bu şeker konsantrasyonu çoğalma başlaması için çok yüksektir. Medyumun 250 cc. lik kısmında, "lag" fazının tamamlanması 6-10 günde mümkün oldu. Şekerin kullanılması 17 günde bitti. Harvesting'de maya hücrelerinin, ilk tecrübelerdekiğin tersine olarak, yağla dolu olmadığı görüldü. Bir çok hücrelerde parçalanma başlamıştı, yağ coefficient'i çok düşüktü. sonuçlar tabela VIII de gösterildi.

pH'nin incelenmesi :

Deney 7 : Metot ve şartlar evvelki tecrübelerin aynı idi. Yalnız pH 4.5 a ayarlandı. Bunun neticelere tesiri görülmüdü. Sonuçlar tabela IX da gösterildi.

Sonuçların karşılaştırılması

Rhodotorula gracilis'in çoğalması ve yağ yapması üzerindeki yazılar gösteriyor ki, medyum I de glukoz şekerli kullanılmıştır^{1, 2, 3}. Melâsı ilk defa Pan¹², nütriyen ilavesiyle kullandı. Bu çalışmalarda yalnız melâstan, nütriyenler ilâve edilmeden hazırla-

nan medyanın kullanılması incelendi. Bu medya tabii daha ekonomik olacaktır. İlk iş olarak maya, muhtelif transferlerle medyum II terkiibindeki (tabela II) nüt्रीयeni melâs medyumuna alıştırdı. Sonra saf melâs medyaya gecirildi.

Deneyler oda temperaturunda yapıldığı için, 24-25° C. temperaturu alıştırmaya da aynı zamanda elde edildi. Teknik eksikliklerden dolayı maalesef çalışmalarda sabit bir hava miktarı ve optimum temperatur (28-30° C.) kullanılmadı. Bu çalışmalarla tesbit edilen avantaj, endüstride tavsiye edileceği gibi, büyük inokulum miktarları kullanılması olmuştur. Melâsli medyanın ilk pH'sı 5.0-5.2 idi. Son pH'lar 5.2 ile 7.0 arasında değişti. Deneylerin mukayesesi şekil 3 ve 4 de görülmektedir. Şekil 3 maya hücre sayılarını, şekil 4 de nihai yağ coefficient'ini ve kullanılmaması zamanla nasıl değiştiğini gösteriyor.

Deney 4 ve 5 şartları altında mevcut melâs şekerinin % 90-92 si kullandı. Bu miktarlar Pan'in elde ettiği % 56 dan ve muhtelif nüt्रीयenler ilavesiyle elde ettiği % 88.2 den daha yüksektir. Bu çalışmaların Pan'in neticelerine üstünlüğü mikroorganizmanın evvelâ melâs iyice alıştırulmasından ve büyük miktarda inokulum kullanılmasından ileri geliyor. Bu iki mühim faktör şekerin kullanılmasını çoğaltıyor. Pan'a göre *Rhodotorula gracilis* 100 cc. de 4 gr. şekeri 4 günde kullanıyor. Bu çalışmalarda ise (Deney 4 ve 5) 100 cc. de 10 gr. şeker 5 günde kullanıldı ve bu da yukarıdaki iki önemli faktör sayesinde elde edilmiştir.

Pan kurutulmuş mayada % 47.6 yağ ve 17.7 yağ coefficient'i elde etti. Bu çalışmalarda ise (Deney 4 ve 5) sade melâsli medya kullanarak, kurutulmuş medyada % 60.5 yağ ve 27.4 yağ coefficient'ine vardı.

Hüfâra, bu deneylerden elde edilen sonuçlara göre, *Rhodotorula gracilis* ile melâs şekerinden yağ yapılması mümkündür. Bu metot tabii kaynakların azaldığı zamanlarda mühimleşecektir.

B I B L İ O G R A F İ

1. Ples, H., Ogawa, O., ve Hoshizawa, W. Chem. Zvt., 62, 899, 123, 248 (1947).
2. Fink, J., Gassen, G., ve Schmidt, M. Zvt. Spektroskop., 65, 71, 81 (1951).
3. Kondo, I., Ishiguro, M., Ito, K. J. (1954).
4. Sauerbrey, R., J. Prakt. Chem., 57 (1905).
5. Pugh, E.L., Biochem. J., 20, 3 (1955).
6. Wild, G.L., J. Am. Chem. Soc., 66, 273 (1944).
7. Gaurin, A.V., Shukla, prapta and parimashastya, John Wiley and Sons, Inc., N.Y., p. 285 (1947).
8. Tinsley, L., Anderson, L.H., Arch. Biochem., 17, 382 (1940).
9. Scheraga, W., J. Am. Chem. Soc., 68, 2197 (1946).
10. Pugh, E.L., Life Journal on Yeasts, pubes. of Inst. of Microbiol., McGraw-Hill Book Co., Inc., N.Y., p. 28 (1948).
11. Sauerbrey, M., J. Prakt. Chem., 69, 666 (1905).
12. Pugh, E.L., Arch. Biochem., 25, 410 (1949).

TABLGA : I

Yağ biosentezinde kullanılan mikroorganizmalar ve İnfültü

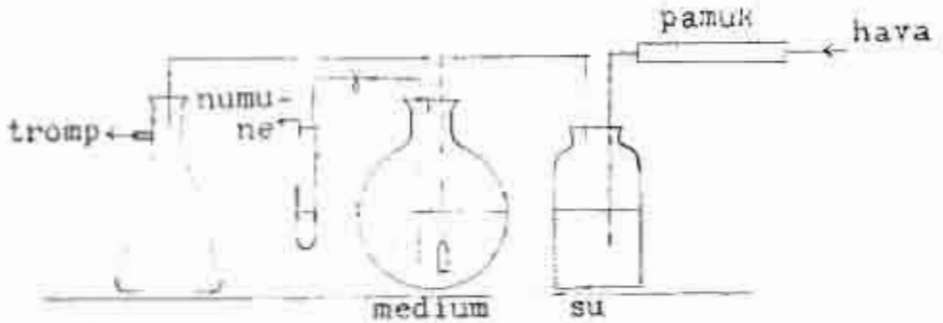
| Mikroorganizma | Çoğalma | Optimum temp., C° | Verim, gr. yağ/100 gr. kul. şeker | Maksimum verim zamanı, gün | Medyada ana madde % | pH | Literatür |
|--------------------------------|-----------|-------------------|-----------------------------------|----------------------------|---------------------|-----|-----------|
| Moyalar : | | | | | | | |
| <i>Endomyces venalis</i> | Sıhık | 15-20 | - | 10 | N+M | - | 1 |
| <i>Oospora (Oidium) lactis</i> | - | 25-30 | 14.3 | 6 | N+Ş+6 | - | 2 |
| <i>Rhodotula gracilis</i> | Submersed | 27-20 | 17.3 | 3 | N+ŞE 4 | - | 3 |
| <i>Torulopsis lipofera</i> | " | - | 14 | - | N+G 3 | - | 4 |
| Moldlar : | | | | | | | |
| <i>Aspergillus</i> | " | 30 | - | - | N+G 20 | - | 5 |
| <i>Penicillium javanicum</i> | " | 30 | 11 | 12 | N+G 20 | 4-5 | 9 |

G : glukoz ; M : nişasta ; N : amik ; Ş : şeker.

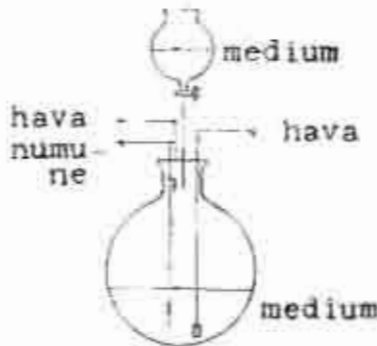
TABLGA : II

| Medyum I | gr/Litre | Medyum II | gr/Litre |
|---------------------|----------|---------------------|----------|
| Difko maya hülasası | 5.0 | Difko maya hülasası | 5.0 |
| Pepton | 5.0 | Pepton | 5.0 |
| Glukoz | 10.0 | Malas şeker | 40.0 |
| Agar | 20.0 | Agar | 20.0 |
| pH | 4.8 | pH | 4.8 |

Medyum İrkübi



Şekil I



Şekil II

| Kültürün ya- şını ka- manı gün | Total şeker | | Kullanılan şeker | | pH | Hücre sayısı ×10 ⁶ /cc. | Kuru ma- ya ağırl. * gr. | Kuru maya eğriği, gr. maya/100 gr. kur. şeker A | Gr. yağ/100 gr. kuru hücre B | Yağ, gr. | Yağ koefi- yenti AB/100 |
|--------------------------------------|-------------|--------|------------------|--------|-----|---------------------------------------|--------------------------------|--|------------------------------------|----------|----------------------------|
| | Gram | Yüzdde | Gram | Yüzdde | | | | | | | |
| Tabela III | | | | | | | | | | | |
| 0 | 30 | 5.0 | 0 | 0 | 5.2 | 18 | — | — | — | — | — |
| 2 | 30 | 3.0 | 20 | 40 | 3.2 | 50 | — | — | — | — | — |
| 9 | 26 | 2.6 | 21 | 48 | 3.2 | 80 | — | — | — | — | — |
| 15 | 19 | 1.0 | 34 | 62 | 5.2 | 1010 | 2.0 | 25.8 | 62.5 | 5.0 | 16.1 |
| Tabela IV | | | | | | | | | | | |
| 0 | 35 | 7.0 | 0 | 0 | 5.2 | 35 | — | — | — | — | — |
| 2 | 33 | 6.6 | 2 | 6.17 | 3.3 | 80 | — | — | — | — | — |
| 3 | 20.5 | 4.1 | 14.5 | 41.4 | 5.4 | 700 | — | — | — | — | — |
| 7 | 19 | 3.8 | 16 | 45.7 | 5.4 | 500 | — | — | — | — | — |
| 9 | 14 | 2.8 | 21 | 60 | 5.5 | 1385 | — | — | — | — | — |
| 11 | 10 | 2.0 | 25 | 71.5 | 6.5 | 1675 | 7.1 | 30.8 | 72.8 | 5.6 | 22.4 |
| Tabela V | | | | | | | | | | | |
| 0 | 50 | 10 | 0 | 0 | 5.2 | 38 | — | — | — | — | — |
| 1 | 50 | 10 | 0 | 0 | 3.2 | 38 | — | — | — | — | — |
| 3 | 40.5 | 8.1 | 9.5 | 19 | 5.3 | 200 | — | — | — | — | — |
| 5 | 22.5 | 4.5 | 27.5 | 55 | 5.9 | 1000 | — | — | — | — | — |
| 7 | 17 | 3.4 | 33 | 66 | 6.0 | 1315 | — | — | — | — | — |
| 8 | 11.5 | 2.3 | 38.5 | 77 | 6.3 | 1620 | — | — | — | — | — |
| 12 | 10 | 2 | 40 | 80 | 6.9 | 2400 | — | — | — | — | — |
| 13 | 7.5 | 1.5 | 42.5 | 85 | 6.4 | 2600 | 17.6 | 41.5 | 64.6 | 11.2 | 36.5 |
| Tabela VI | | | | | | | | | | | |
| 0 | 50 | 10 | 0 | 0 | 5.2 | 100 | — | — | — | — | — |
| 1 | — | — | — | — | — | 250 | — | — | — | — | — |
| 3 | — | — | — | — | 5.4 | 500 | — | — | — | — | — |
| 5 | 4.0 | 0.8 | 46.0 | 92.0 | 6.6 | 2400 | 27.8 | 45.4 | 60.5 | 12.6 | 37.4 |
| Tabela VII | | | | | | | | | | | |
| 0 | 50 | 10 | 0 | 0 | 5.1 | 95 | — | — | — | — | — |
| 2 | — | — | — | — | — | 350 | — | — | — | — | — |
| 3 | — | — | — | — | 5.6 | 630 | — | — | — | — | — |
| 4 | — | — | — | — | 6.0 | 2000 | — | — | — | — | — |
| 5 | 5.0 | 1.0 | 45 | 90 | 6.5 | 2300 | 26.9 | 43.1 | 59.8 | 12.6 | 37.0 |
| Tabela VIII | | | | | | | | | | | |
| 0 | 7.5 | 1.5 | 0 | 0 | 5.0 | 110 | — | — | — | — | — |
| 10 | 3.5 | 0.7 | 40 | 80.4 | 5.5 | 800 | — | — | — | — | — |
| 12 | 2.5 | 0.5 | 56 | 112.6 | 5.6 | 1500 | — | — | — | — | — |
| 15 | 17.5 | 3.5 | 37.5 | 75.0 | 6.0 | 2300 | — | — | — | — | — |
| 17 | 1.5 | 0.3 | 60 | 120 | 7.0 | 2500 | 12.7 | 21.2 | 63 | 8 | 13.25 |
| Tabela IX | | | | | | | | | | | |
| 0 | 7.5 | 1.5 | 0 | 0 | 4.5 | 98 | — | — | — | — | — |
| 10 | 36.5 | 7.3 | 38.5 | 77.0 | 5.0 | 800 | — | — | — | — | — |
| 13 | 32.5 | 6.5 | 42.5 | 85.0 | 5.5 | 1900 | — | — | — | — | — |
| 14 | 17.5 | 3.5 | 57.5 | 115.0 | 5.8 | 2300 | — | — | — | — | — |
| 16 | 15.0 | 3.0 | 60.0 | 120.0 | 6.0 | 2400 | — | — | — | — | — |
| 17 | 14.5 | 2.9 | 60.5 | 121.0 | 6.8 | 2400 | 12.6 | 20.9 | 63.5 | 8.0 | 13.25 |

FAT PRODUCTION BY RHODOTORULA GRACILIS

Various microorganisms have been employed in the biosynthesis of fat. Since several recent investigations indicate that *Rhodotorula gracilis* is most promising, this microorganism was used in this study.

The purpose of the work was to determine the most suitable conditions for fat synthesis by *Rhodotorula gracilis* in a molasses medium. The submerged growth technique, with aeration in round-bottomed flasks, was employed. All experiments were carried out at room temperature (24-25°C.) in molasses media; no additional nutrients were added.

The concentrations of sugar, the pH, and the amount of inoculum were varied. Best results were obtained with the following conditions:

Sugar concentration 10.0 per cent. by weight

pH 5.0 to 5.2

Inoculum 100 million cells per ml. of medium

Under these conditions, a sugar utilization of 92.0 per cent. in five days was obtained. The fat production rate was 27.1 grams fat per 100 grams sugar utilised. The following facts were established by this study: (1) Large inocula decrease the time of fat formation, (2) An increase in time required for fat formation, with a correlated decrease of cellular fat content, occurs with media having sugar concentrations greater than 10.0 per cent. and (3) If initial pH of the medium ranges between 4.5-5.2, there is no effect on fat formation.

ŞAP HASTALIGINDA MUAFİYETİN ANADAN CENINE INTIKALINE DAİR TECRÜBEVİ ARAŞTIRMALAR

Dr. Aral GÜRSEL

Kocaeli Kömürleşme Şubesi Şefi

Son

Gebe dışı kobayların aşılması *

Cilt altı yolu ile aşılarımızın zararsız oldukları anlaşıldığında, bunlarla gerek bir tek aşı ve gerekse 15 gün ara ile 1 cc. lik iki doz aşının tatbiki ile gebe olarak seçtiğimiz dışı kobayları immunize etmeye çalıştık.

Bütün bu muafiyet tecrübeleri 1, 2, 3 ve Weidmann aşıları ile mukayeseli olarak yapılmıştır. Muafiyete yatırılan bu hayvanlar doğurmalarından muayyen bir zaman sonra tarsus-metatarsus nahiyelerinden 2500 enfektan virus dozuna tekabül eden 0.5 cc. aktif virüs ile tecrübevi olarak enfekte edilmişlerdir. Doğuran anılarından bir kısmı bir tek aşı dozu almış bulunuyordu, bir kısmı ise muayyen bir zamandan beri iki aşı dozu almış bulunmaktadı. Daha şimdiden söylemeye değer ki, aşılanmış hayvanlardan hiç bir tanesinde bile jeneralize fevr aftöz görülmemiştir.

Bu şekilde enfekte edilen hayvanlar 8 gün müddetle mevzî veya umumi reaksiyon ve leziyon bakımından müşahedeye tabi tutulmuşlardır. Enfeksiyon tecrübelerine tabi tuttuğumuz kobaylarımız aldıkları aşı dozuna (bir veya iki) ve aşılardan sonra geçen müddete göre (8-15 gün) gruplara ayrılmış ve protokolları 12, 13 ve 14 numaralı tablolarda toplanmış bulunmaktadır.

Tablo No: 12

Bir tek aşı dozu alınmış ve 2500 enfektan virus dozu ile tecrübe edilen dışıler
Févrierin vaccine avec une seule dose de vaccin et épreuve
avec 2500 I.U. de virus actif.

| Kobay No | Aşı Dozu | Aşı Türü | Reaksiyon ve Leziyon | | | | | | |
|----------|----------|----------|----------------------|---|---|---|---|---|---|
| | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 1-1 | 0-1 | 1 | + | + | + | + | + | + | + |
| 1-2 | 1-2 | 1 | + | + | + | + | + | + | + |
| 1-3 | 1-3 | 1 | + | + | + | + | + | + | + |
| 1-4 | 1-4 | 1 | + | + | + | + | + | + | + |
| 1-5 | 1-5 | 1 | + | + | + | + | + | + | + |
| 1-6 | 1-6 | 1 | + | + | + | + | + | + | + |
| 1-7 | 1-7 | 1 | + | + | + | + | + | + | + |
| 1-8 | 1-8 | 1 | + | + | + | + | + | + | + |
| 1-9 | 1-9 | 1 | + | + | + | + | + | + | + |
| 1-10 | 1-10 | 1 | + | + | + | + | + | + | + |
| 1-11 | 1-11 | 1 | + | + | + | + | + | + | + |
| 1-12 | 1-12 | 1 | + | + | + | + | + | + | + |
| 1-13 | 1-13 | 1 | + | + | + | + | + | + | + |
| 1-14 | 1-14 | 1 | + | + | + | + | + | + | + |
| 1-15 | 1-15 | 1 | + | + | + | + | + | + | + |
| 1-16 | 1-16 | 1 | + | + | + | + | + | + | + |
| 1-17 | 1-17 | 1 | + | + | + | + | + | + | + |
| 1-18 | 1-18 | 1 | + | + | + | + | + | + | + |
| 1-19 | 1-19 | 1 | + | + | + | + | + | + | + |
| 1-20 | 1-20 | 1 | + | + | + | + | + | + | + |

1. Şahımlanmış
2. Şahımlanmış
3. Şahımlanmış

*1 Türk İhtis ve Tarıhi Dergi, Ergisinin Cilt XI, sayfa 1, sayfa 81 ve cilt XI, sayfa 2, sayfa 205 den devam.

Bir tek aşı dozu almış olan ve aşıdan 10-15 gün sonra enfeksiyon tecrübelerine tabi tutulan hayvanlarımızdan, tablodan da anlaşılacağı üzere hiç bir tanesinde bile ilk günlerde husule gelen lokal aftların umumileşmediği görülmektedir. Bunlarla beraber enfekte edilen şahit (aşılınmamış) kobaylar ise hepsi daha 48 ncı saatten itibaren umumi araz göstererek müşahede müddeti olan 8 gün içerisinde ölmüşlerdir.

İki doz aşı alan kobaylara gelince bunlardan da bir kısım ikinci aşısı aldıktan 8 gün sonra (Tablo 13) ve bir kısmı da 15 gün sonra (Tablo 14) tecrübeyi enfeksiyona tabi tutulmuşlarsa da bunlarda da hiç bir hastalık jeneralizasyonu görülmemiştir.

TABLO No: 13

Bir tek aşı dozu aldıktan 8 gün sonra tecrübeye tabi tutulmuşlardır.

Enfeksiyon tecrübeye tabi tutulan şahit ve aşılanmış kobayların hayatları.

| Kobay No | Yaş | Aşı | Tarihler | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|-----|-----|----------|---|---|---|---|---|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | | | | | | | | | | |
| 1 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 13 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 15 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 16 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 17 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 18 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 19 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 20 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

TABLO No: 14

Bir tek aşı dozu aldıktan 15 gün sonra tecrübeye tabi tutulmuşlardır.

Enfeksiyon tecrübeye tabi tutulan şahit ve aşılanmış kobayların hayatları.

| Kobay No | Yaş | Aşı | Tarihler | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|-----|-----|----------|---|---|---|---|---|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | | | | | | | | | | | |
| 1 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 13 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 15 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 16 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 17 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 18 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 19 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 20 | 10 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Aşılanmış hayvanlardaki enfeksiyon tecrübelerinin neticelerini hülâsa edecek olarak aşağıdaki hususların bariz olarak göze çarptığını görürüz :

1 — Kullandığımız muhtelif aşılardan (1 ve 2 numaralı formollü aşılarla formollü ve alünlü 3 numaralı aşı ve Waldmann aşısı) herhangi birini ile aşılanmış olursa olsun ve aşı dozu ne olursa olsun kobaylardan hiç bir tanesinde jeneralize bir fevri aftöz görülmemiştir. Bazı hayvanlarda lokal reaksiyonların bile görülmemiş olmasına rağmen şahit olarak kullanılan hayvanların tamamında daha 48 ncı saatten itibaren jeneralizasyonlar husule gelip bunların hepsi müşahade müddeti olan 8 gün zarfında ölmüşlerdir.

2 — Tecrübe hayvanlarında göz çarparek derecede şahsi istidatların mevcudiyeti de görülmektedir.

3 — Bu şahsi istidatlar nazara alınarak bir doz ve iki doz ile muafiyete yatırılan hayvanların muafiyet derecelerinin hemen hemen aynı olduğu görülmektedir. Bu husus hiç olmazsa tecrübelerimizde bunu göstermiş bulunmaktadır.

4 — Formollü aşilar, formollü alünlü aşıya ve hatta Waldmann aşısına nazaran daha iyi neticeler vermektedir.

Aktif muafiyetin anadan ecüne intikaline dair araştırmalar

Laboratuvarımızda hazırladığımız aşlarımızın Waldmann aşısı ile mukayeseli olarak bütün muafiyet deneylerini yaptıktan ve anaların muaf olduklarını tesbit ettikten sonra, bunlardan doğan bütün yavrular, tarsus ve metatarsus nahiyelerinden olmak üzere intradermik yol ile en az 2500 enfektan aktif virus dozu ile tecrübevi olarak enfekte edilerek bunlardaki muafiyet derecesi denenmiştir.

Aynı yaşta fakat aşılanmamış analardan doğan bir seri yavru da bunlarla beraber şahid olarak enfekte edilmiştir.

Enfekte edilen bütün yavrular 8 gün müddetle lokal ve jeneralize lezyonlar bakımından müşahede altına alınmıştır. Bütün bu tecrübeleri ihtiva eden hayvanlara ait kısaltılmış protokollar aşağıdaki tablolarda toplanmış ve annelerin muafiyetleri için kullanılan aşı ve bunların almış oldukları dozlara göre sıralanmış bulunmaktadır. Diğer taraftan aynı tablolarda annelerin aldıkları tek veya çift aşı dozu tarihi ile doğum tarihi arasında geçen zaman ve yavruların yaşları da gösterilmiş bulunmaktadır.

TABLO No: 17.

Muafiyetin anadan ecüne intikaline dair araştırmalar, anaları bir tek aşı dozu olan bulunan yavrular doğurduklarından müteakik zamanlarda sonra 2500 enfektan aktif virus dozu ile denenmiştir.

Recherche sur la transmission de l'immunité active de la mère au jeune (Les mères ayant reçu une seule dose de vaccin). Les jeunes sont épruvés dans des délais différents avec 2500 doses infectantes de virus actif.

| Zaman (Gün) | Yaş (Gün) | Aşı (Dose) | Zaman (Gün) | Yaş (Gün) | Aşı (Dose) | Kardiyalite ve nefritis muafiyetleri | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|-----------|------------|-------------|-----------|------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|---|---|---|
| | | | | | | Görüşülen ve kaydedilen enfeksiyonların sayısı (0-12) | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | | |
| 1-2 | 42-74 | 50 | 50 | 7 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 42-75 | 50 | 7 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 42-76 | 50 | 7 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 42-77 | 50 | 7 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 42-78 | 50 | 7 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 42-79 | 50 | 7 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3-4 | 42-80 | 50 | 7 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 42-81 | 50 | 7 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 42-82 | 50 | 7 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5-6 | 42-83 | 50 | 7 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 42-84 | 50 | 7 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 42-85 | 50 | 7 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7-8 | 42-86 | 50 | 7 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 42-87 | 50 | 7 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 42-88 | 50 | 7 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 9-10 | 42-89 | 50 | 7 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 42-90 | 50 | 7 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 42-91 | 50 | 7 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Hemokoriyal plasentalı olan kobaylarda, muafiyet sırf plasenta yolu ile intikal etmekte ve bunlarda süt ve kolostrum'un muafiyetin yavruya intikalinde hiç bir rolü olmadığı L. Schneider ve J. Szatmary'nin yapmış oldukları aşağıdaki klasifikasyondan da anlaşılabilir.

L. Schneider ve J. Szatmary plasenta teşekkülâtı bakımından hayvanları dört büyük gruba ayırmaktadırlar :

1 nci grup: — Epithelio-chorial plasentalı hayvanlar (7 tabakalı plasenta) ki bunlar arasında kısırak, domuz, inek, keçi vardır. Bu teşekkülâtta bir plasenta permeabl olmadığından bu hayvanlarda antikorlar bu nesic tabakasını geçemediklerinden, bunlardan doğan yavrular da plasenter bir muafiyet görülememekte ve bunların yvraularının muafiyetleri ancak kolostral olabilir.

2 nci grup: — Syndesmo-chorial plasentalı hayvanlar (Beş tabakalı plasenta): — Koyun. Bunlarda plasenta pek az permeabl olduğundan bunların yavrularındaki muafiyet de hemen hemen tamamen kolostraldır.

3 ncü grup: — Endothelio-chorial plasentalı hayvanlar (dört tabakalı plasenta) — köpeklerde olduğu gibi. Bunlardaki plasenta permeabl olduğundan antikorlarda bu plasentayı kolaylıkla geçmekte ve bunların yavrularındaki muafiyet daha ziyade plasenter olup kolostral muafiyet pek azdır.

4 ncü grup: — Hemochorial plasentalı hayvanlar (iki tabakalı plasenta) — Kadin, tavşan, kobay, farede olduğu gibi. Bunlarda kolostral muafiyet tamamen sıfırdır ve muafiyet yalnız plasenta yolu ile intikal etmektedir (J.L. Mc Girr).

Bu hususta bazı müellifler tarafından yapılan müşahedeleri de kaydetmeden geçmiyeceğim :

Römer (1905) kobaylarda difteri anatoksininin ve Vaillard (1896) tifo agglütinlerinin mamer yol ile intikal etmediğini müşahede etmişlerdir. Remlinger 1889 da Cholera vibriyonu agglütinlerini üzerinde yapmış olduğu araştırmalarda da aynı neticeye varmaktadır. Daha sonraları B. Ratner, Jackson ve H. C. Gruhl (1927) tetanoza karşı immünize edilen kobayların sütünün, muaf olmayan analardan doğan yavruları tetanoza karşı korumadığını bildirmişlerdir.

Tecrübelerimizde de anadan yavruya intikal eden muafiyetin sırf plasenter olduğunu yapmış olduğumuz pek mahdut tecrübelerle görmüş bulunuyorsak da, bunu katıyetle isbat edecek miktarda tecrübeleri henüz tamamlamamış bulunduğumuzdan burada bundan bahsetmiyeceğim.

Pasif muafiyetin intikaline dair araştırmalar

Aktif muafiyetin aneden yavruya intikalini tesbit ettikten sonra, aynı intikali pasif muafiyet üzerinde de araştırmayı münasip gördük. Bu tecrübeler için evvelce

lardan doğan yavrularda husule gelen muafiyet formollü ve alan annelerden doğan yavrularınkine nazaran bir miktar daha hafif olarak görülmektedir.

Anadan intikal eden muafiyetin devam müddeti:

Anadan yavruya muafiyetin intikali böylece tesbit edildikten ve buna emin olduğundan sonra ve muafiyetin de pasif bir muafiyet olması lâzım geleceği düşünülerek, bunun ne kadar zaman devam edeceğini araştırmak üzere elde mevcut muaf olarak doğan kobay yavrularından bir kısmını daha uzun müddet muhafaza ederek bu hususta da bazı araştırmalar yapmış bulunuyoruz.

Bu tecrübeler arasında elde ettiğimiz neticeler aşağıdaki 17 numaralı tabloda toplanmış bulunmaktadır.

TABLO No: 17

| Yavruların Yaşları | Yavruların Sayısı | Yavruların Yaşları | Yavruların Yaşları | Yavruların Yaşları | Yavruların Yaşları | Yavruların Yaşları | Yavruların Yaşları | Yavruların Yaşları | Yavruların Yaşları | Yavruların Yaşları | |
|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | | | | | | | | | Yavruların Yaşları | Yavruların Yaşları |
| 1-10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 11-20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| 21-30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| 31-40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 |
| 41-50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| 51-60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| 61-70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 71-80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| 81-90 | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 |
| 91-100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

17 numaralı tablonun tetkikinden, aşlanmış analardan doğan yavruların muafiyetlerinin doğumdan 43 gün sonra dahi oldukça kuvvetli olduğu kolayca anlaşılmaktadır. Halbuki ise tecrübeye giren kobaylarla aynı yaşta olan şahitler hemen 48 nci saatden itibaren jeneralizasyonlar yaparak 4-ncü ilâ 7-nci gün arası hepsi ölmektedirler.

Anadan yavruya intikal şekline gelince bugüne kadar literatürlerde görülen müşahedelere göre :

TABLO No: 6

Anneleri 15 gün süre ile ikinci doğuş aşısı olan yavrularla deney.

Recherches sur la transmission de l'immunité active de la peste (ayant reçu deux injections de vaccin à quinze jours d'intervalle) au jeune. Les jeunes sont éprouvés dans des délais différents avec 2000 doses de virus actif.

| Sıra No | Doğum Tarihi | Aşı Tarihi | Aşı Miktarı | 1. Deney | | 2. Deney | | 3. Deney | | 4. Deney | |
|---------|--------------|------------|-------------|----------|--------|----------|--------|----------|--------|----------|--------|
| | | | | Zaman | Netice | Zaman | Netice | Zaman | Netice | Zaman | Netice |
| 1 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 2 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 3 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 4 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 5 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 6 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 7 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 8 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 9 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 10 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 11 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 12 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 13 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 14 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 15 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 16 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 17 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 18 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 19 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 20 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 21 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 22 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 23 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 24 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 25 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 26 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 27 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 28 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 29 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 30 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 31 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 32 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 33 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 34 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 35 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 36 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 37 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 38 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 39 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 40 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 41 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 42 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 43 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 44 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 45 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 46 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 47 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 48 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 49 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 50 | 27-27 | 27-27 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |

Yukarıdaki tablolara neticelerin hülasa edecek olursak :

1 — Yataz doğumdan 24 saat evvel aşılandı bir anneden doğan 62-74 numaralı yavru hiç bir mukavemet göstermemiştir (esasında bütün annesi hiç aşılanmamış olarak sayılmaktadır). Bu yavru kontrol deneylerinde jeneralizasyon yaparak 5. ve 6. gün gün ölmüştür. Doğumdan 6-13 gün evvel aşılanan diğer bütün annelerden doğan yavrular virus serisine karşı oldukça bariz bir mukavemet göstermişlerdir (bunlardan da bazılarıda tekil reaksiyonlar görülmüş ise de hiç bir jeneralizasyon kaydedilmemiştir). Bu sonuçları yataz sahih olarak kullanan köbey yavrularının tamamında 48 saatte jeneralizasyonlar husule gelerek müşahedelen 3. ve 7. gününü arası beşisi ölmüşlerdir.

2 — İki doz aşı olan annelerden doğan yavrulardaki muafiyet nisbeti bir tek aşı olan annesi aşılanmamış annelerden doğan yavrularınkinden azıncaya hiç bir fark göstermemektedir.

3 — Kullandığımız mühtelil aşıların husule getirdikleri muafiyet işlerine gelince, yukarılarda da işaret etmiş olduğumuz gibi alınıcı aşı ile Waldmann aşılarını alan ana-

M.M. G. Ramon ve E. Lemetayer tarafından 1942 yılında hazırlanmış ve kurutulmuş bir beygir antiaphteux serumu kullanılmıştır. Bu serum, taze vaziyette iken 0,2 cc. si 150 enfektan virüs dozunu nötralize ve 0,3 cc. si de tecrübe enfeksiyonuna karşı kobayları koruyabilir vaziyette imiş.

Taze vaziyette iken titre edilmiş bulunan bu serum kullanmazdan evvel biz de bir defa titre etti. Titraj protokolları Türk İjyen ve Tecrübi Bioloji Dergisinin XI nci cilt, 2 numaralı sayısının 209, 221 nci sayılarında bulunmaktadır.

17-XI-1948 de 8 adet gebe kobay aldık. Gebelikleri ilerlemiş bulunanlara serumumuzdan cilt altına 2 cc., gebelikleri fazla ilerlememiş bulunanlara da 1 cc. zerk ettik. Bu sonunculardan bazı kobaylar doğurdukları zaman ikinci serum enjeksiyonunu da almış bulunmakta idi.

Aşağıdaki tablonun tetkikinden de anlaşılacağı üzere pasif immünizasyona tabi tutulan gebe kobaylarımızdan ancak iki tanesi ikinci serum zerkini almış bulunmaktadır. Diğerleri hepsi 14 gün içerisinde doğurmuş bulduklarından ikinci zerk alamamışlardır. Maalesef immünize edilmiş kobaylarımızdan da iki tanesi doğurmazdan evvel öldüklerinden ve bir tanesi de sıkı yapmış bulduğundan bu tecrübemizi ancak 10 adet yavru üzerinde yapmış bulunmaktayız. Bu 10 yavru da ancak 5 muaf anadan doğmuş olduklarından her ne kadar kat'i olmazsa dahi bir netice çıkarmaya kâfi gelmektedir.

Yeni doğanların tecrübevi enfeksiyonlarına gelince bunlar ya doğdukları gün ve yahut da en fazla 24 saat sonra yapılmıştır. Alınan neticeler her ne olursa olsun, tam bir netice çıkarmak için kâfi görülmemektedir, ancak elde edilen neticeleri de 18 numaralı tabloda toplamış bulunuyoruz.

| Annelerin 2500 D.3. serum mikali. Dosis de serum reçuedi par 3. miler. | | Annelerin N.1. N.2 de 1/2 miler. | Yavruların N.1. N.2 de 1/2 miler. | Serumlarının W. gum arasin da geçen zaman Defai. guf. 2000 de Serum mikali de 1. serum mikali. | Dagum. Çizim arasin da geçen zaman Defai. guf. 2000 de Serum mikali de 1. serum mikali. | 2500 D.3. aktif virus ile edilen yavruların müşade- desi. Observation des jeunes inocu- lez avec 2500 D.3. de virus actif. | | | | | | | |
|---|------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---|--|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Ser. 10. de 2. miler. | L. de 2. miler. | 21-81 | 63-98 | 24 ^h 300 ^t | 24 ^h 300 ^t | L | L | L | + | | | | |
| | | 63-81 | 10-99 | 7 guf. (100 ^t) | 12 ^h | L | L | L | L | ? | o | + | |
| | | " | 83-99 | " | 12 ^h | L | L | L | + | | | | |
| | | 63-88 | 98-68 | 11 | 24 ^h | L | L | L | + | | | | |
| Biter de 10. 10. miler. Dosis de serum reçuedi par 3. miler. | L. de 10. miler. | 63-82 | 98-75 | 2 | 12 ^h | L | L | L | L | + | | | |
| | | " | 98-76 | 2 | 12 ^h | L | L | ? | ? | ? | + | | |
| | | " | 98-77 | 2 | 12 ^h | L | L | L | L | + | | | |
| | | 63-90 | 98-78 | 3 | 12 ^h | L | L | L | o | o | o | o | o |
| | | " | 98-79 | 3 | 12 ^h | L | L | L | ? | o | + | | |
| Babiller. Temozins | L. de 10. miler. | - | 0-99 | - | - | L | o | G | G | + | | | |
| | | - | 98-67 | - | - | L | L | G | G | G | + | | |
| | | - | 98-70 | - | - | L | G | G | G | G | + | | |
| | | - | --- | - | - | L | G | G | G | G | G | G | + |

Serumlardan annelerin kontrolü. Control des mères serumisées.

| | | | | | | | | | | | | |
|-------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 21-81 | - | - | - | L | L | G | G | G | G | G | G | + |
| 63-88 | - | - | - | L | L | L | G | G | G | G | G | G |
| 63-81 | - | - | - | L | ? | o | o | o | o | o | o | o |
| 63-82 | - | - | - | L | ? | o | o | o | o | o | o | o |
| 63-90 | - | - | - | L | L | ? | o | o | o | o | o | o |

Çalışmalarımızın 18 numaralı tablosunun tetkiki ile pasif antikorların dahi anadan cenine intikal ettiği aşikâr olarak anlaşılmakta, zira pasif olarak immünize edilen analardan doğan yavruların hiç bir tanesinde hayatlarının ilk günlerinde hastalık jeneralizasyonu ve sekonder aftlar görülmemiştir. Yalnız pasif olarak immünize edilen analardan doğan yavrularda teşekkül eden primer aftlar aktif muaf analardan doğan yavrulara nazaran daha uzun sürmekte ve tecrübeye bulunan yavru kobaylarımızın birçoğu müşahede müddeti zarfında ve sekonder aftlar teşekkül ettirmeden ölmektedir. Bunlardan yalnız bir tanesi, yani 63-88 numaralı hafif muaf bir anadan odğan 98-69 numaralı yavruda geç teşekkül eden bir jeneralizasyon görülmüştür.

Tecrübelerimizde pasif muafiyete yatırılan analar yavruları ile birlikte tecrübe enfeksiyonuna tabi tutulmuşlardır. Bu tecrübe enfeksiyonunda ancak 15 günden fazla bir zamandan beri serumlanan analarda bir jeneralizasyon görülmüştür. Buna rağmen bunlarda da yine muayyen bir mukavemet göze çarpmakta zira sekonder aftlar geç teşekkül etmekte olduğu gibi ölümler de gecikmektedir. Halbuki ne şahit olarak kullanılan kobaylarda daha 48 nci saatten itibaren jeneralizasyonlar husule gelmekte ve bunlar kısa bir müddet zarfında ölmektedirler.

Her ne kadar bu tecrübelerimiz pek mahdut bir kobay adedi üzerinde yapılmış ise de, bunlar bize, kobaylarda pasif antikorların da anadan yavruya geçtiğini göstermekte ve heterolog antikorların devam müddeti hakkında yeniden teyid edici fikirler vermektedir. Tecrübelerimizdeki pasif muafiyet ancak 15 gün kadar kısa bir müddet devam etmekte ve ondan sonra hayvanlarımızın mukavemeti göttükçe azalmaktadır.

Serovaksinasyonla muafiyetin anadan cenine intikaline dair tecrübevi araştırmalar

Yukarılarda izah ettiğimiz muafiyet intikal tarzlarından ayrı olarak kobaylarımızdan bir kısmını serovaksinasyonla immünize ederek bu şekil muafiyetin intikali ve kuvveti hakkında da bazı araştırmalar yaptık.

Analara 1 cc. veya 2 cc. 1/10 sulandırılmış kuru serundan verilerek ertesi günü 1 cc., 2 cc. veya 3 cc. aşı verilmiş bulunmaktadır. Tecrübevi enfeksiyonlara karşı serovaksinasyonla immünize edilen kobaylar da fevkalâde bir mukavemet göstermişlerdir.

Bunlardan doğan bütün yavrular, doğumlarının ertesi günü 2500 enfektan virus dozu ile tecrübe edilmişlerse de, o sıralarda kobaylarımız arasında muhtelif sebeplerden dolayı bir mortalite mevcut olduğundan elde edilen neticelerimiz oldukça karışık bir vaziyet almıştır.

Bütün bunlara rağmen, serovaksine edilen kobaylarımızın da yavrularına bir muafiyet intikal ettirdiklerine dair netice çıkarmak cesaretini bize vermiştir. Serovaksine

yavrulardaki muafiyet, aktif olarak immünize edilen ve serumlanan analardan doğan yavrularınkine nazaran hafif bir düşüklük göstermekte idi. Fakat bu, bir tek aşı dozu ile yapılan anatoksi serovaksinasyonlarda da hemen hemen her zaman müşahade edilmiş bir husustur.

Neticeler

Şap hastalığı muafiyetinin ana dâvâsı cenine intikaline dair Türk İjyen ve Tecrübi Biyoloji Dergisinin Cilt XI, sayı 1, sahife 61; cilt XI, sayı 2, sahife 209 ve bu dergide neşrolunan bütün çalışmalarımızdan elde edilen neticeleri aşağıya çıkarıyorum :

1 — Beş yıldan beri buzlukta ve glişerimli tınapon mayı içerisinde, kobay afilları halinde (+2° - -4°) saklanan bir şap virüsü, hayatîyetini muhafaza etmektedir. Virülansını kaybetmiş olan bu virüs birakı pasaj sonra başlangıçtaki virülansını kolaylıkla kazanabilmektedir. Yeniden virulan hale gelen bu materyelin 1.250.000 den 0.5 cc. sini kobaylara taban dermama zerk etmekle 48 saat zarfında jeneralizasyonlar husule getirebilecek aktiviteye sahip olmaktadır.

2 — Virülansı arttıran bu materyelden hareket ederek ve gerek formol ve gerekse hararetin mütenazıp tesirleri altında, cilt altı yolu ile tamamen virulan, intradermik yol ile de çabuk iyileşebilen lokal afillar teşekkül ettiren bir aşı, kolaylıkla elde edilmektedir. Aşımızı yalnız cilt altı yolu ile kullanmayı düşündüğümüzden detoksikasyonu daha ilerilere götürmeğe lüzum görmedik.

3 — Hiç olmasa çabuk çalışmalarımızdaki neticelere göre aşya muafiyet yardımcı olarak alını şö potas ilâvesi bunun immunizant kıymetini düşürmektedir.

4 — Muafiyet tecrübelerinde elde ettiğimiz neticelere göre bir tek aşı dozu zerk ile 2 doz zerk arasında hiç bir fark görülmemektedir.

5 — İlerlemiş gebelik devirlerindeki kobaylara zerk edilen aşılarımız gayet iyi üpörite edilmiş ve hiç bir sıkı vakarı husule getirmemiştir.

6 — Muhtelif aşılarla immünize edilen anaların muafiyeti yavrulara muntazam bir surette intikal etmektedir. Bu husus, bu gibi analardan doğan yavruların daha ilk doğuşlarından itibaren tecrübe edilmesi ile anlaşılmuştur. Doğurmalarından en aşağı 6 gün evvel aşılanmış gebelerden doğan bütün yavrular aktif virus enfeksiyon tecrübelerine karşı gayet iyi mukavemet etmişlerdir. Halbuki ise aynı yaşta olup şahit olarak kullanılan yavruların hepisi jeneralize bir hastalık yaparak 3 ücü ilâ 7 ücü gün arası ölmüşlerdir.

7 — İki aşı dozu alan analardan doğan yavruların mukavemeti bir tek aşı dozu alan analardan doğan yavrularınkine nazaran hiç bir yükseklik farkı göstermemektedir.

8 — Formollü aşı ile immünize edilen analardan doğan yavruların muafiyeti alünlü veya Waldmann aşısını alan analardan doğan yavrulara nazaran daha yüksek ve daha net olarak görülmektedir.

9 — Aktif immünizasyonla anadan yavruya intikal eden muafiyet oldukça devamlıdır ve yavrularda 43 gün sonra dahi oldukça yüksek nispette bulunmakta ve yavruyu enfeksiyona karşı korumaktadır.

10 — Pasif immünizasyonla intikal eden muafiyete gelince —burada da muafiyet anadan yavruya intikal etmekte ve heterolog olan antikorların devam müddeti ortalama 15 gün devam etmektedir. Bu müddet sonuna doğru hayvanların mukavemeti gittikçe düşmektedir.

11 — Bu çalışmalarımızı böylece neticelendirdikten sonra gayet tabiidir ki, işimizi bitirmiş olmaktan henüz çok uzaktayız. Bundan sonra intikal eden muafiyetin kolostal mı yoksa plasental mı olduğu üzerinde bu intikalde sütün rolü üzerinde durmak icap etmektedir. Bu hususlar yeni araştırmalarımıza birer mevzu teşkil edecektir. Bütün bunlara rağmen çalışmalarımız şunu göstermiştir ki, analardan ceninlere intikal eden muafiyet gerek intikal hızı ve ananın muafiyet derecesi, gerekte intikal eden muafiyetin devamı bakımından umumî kaidelere tamamen uymaktadır.

Umalım ki, kobaylar üzerinde yapmış olduğumuz bu preliminer tecrübeler, yeni araştırmacılar için ehli hayvanlar ve bilhassa sığırlar üzerinde yapılacak yeni tecrübeleri kolaylaştırmış ve yol açmış olsun.



RECHERCHES EXPERIMENTALES SUR LA TRANSMISSION DE L'IMMUNITE ANTI-APTHEUSE DE LA MERE AU JEUNE

D. Aral GÜRSEL

Fin

Vaccination des femelles en état de gestation

Nous étions assurés de l'innocuité de notre vaccin injecté par voie sous-cutanée, nous avons cherché à immuniser des femelles cobayes en état de gestation avancée à l'aide d'une ou deux injections sous-cutanées, de 1 cc. de vaccin, effectuées à quinze jours d'intervalle.

Ces différentes femelles sont vaccinées à l'aide du vaccin No. 1, avec le vaccin formolé No. 2, ou avec ce dernier vaccin additionné de 7 % d'alun (vaccin No. 3), ou enfin avec le vaccin Waldmann.

Après un délai variable après l'accouchement, toutes ces femelles sont éprouvées par injection intradermique au niveau de la région tarso-métatarsienne, au moyen de 0,5 cc. d'une dilution de virus correspondant à 2500 doses infectantes. Certaines des femelles avaient reçu une seule injection de vaccin au moment de la mise bas, d'autres avaient reçu la deuxième injection de virus un nombre de jours variable. A noter qu'aucune lésion de fièvre aphteuse n'a été observée après la vaccination.

Les animaux ainsi éprouvés, sont observés durant 3 jours, du point de vue des lésions locales ou généralisées. Le protocole de ces divers essais et les résultats enregistrés sont rassemblés dans les tableaux Nos. 12, 13 et 14 du texte turc, dans lesquels nous avons séparé les sujets vaccinés au moyen d'une seule injection de ceux ayant reçu deux doses de vaccin. Nous indiquons d'autre part dans ces tableaux le délai qui sépare l'injection unique ou la deuxième injection de l'inoculation d'épreuve.

En résumé :

1^o - Aucun des cobayes vaccinés avec les divers vaccins que nous avons utilisés (vaccin formolé : échantillon No. 1 et échantillon No. 2, vaccin formolé aluné, vaccin Waldmann) n'a présenté de généralisation à la suite de l'inoculation d'épreuve pratiquée 3 et 15 jours après la vaccination.

Certains n'ont même pas présenté de lésion locale, alors que tous les témoins ont fait une généralisation en 48 heures avec mort du 5^e au 8^e jour.

2^o - Il y a entre les animaux des différences individuelles appréciables.

1^o — Compte tenu de ces différences individuelles l'immunité réalisée avec une injection du vaccin est au moins égale à celle obtenue dans les conditions de notre expérience, avec deux injections.

1^o — Nos échantillons de vaccin formolé sans alum ont donné de meilleurs résultats que notre échantillon alumé ou que le vaccin Waldmann.

Recherches sur la transmission de l'immunité active de la mère au jeune

Tous les nouveaux-nés de mères immunisées activement au moyen des divers vaccins déjà énumérés sont éprouvés par inoculation intradermique de 2500 doses infectantes au niveau du tarse.

Des jeunes cobayes strictement de même âge et issus de mères non vaccinées sont éprouvés de la même façon et servent de témoins.

Tous ces sujets sont observés durant 11 jours du point de vue des réactions locales ou générales spécifiques. Nous avons rassemblé dans le tableau N^o. 15, l'ensemble des résultats de tous ces essais. Les sujets sont répartis suivant la nature du vaccin utilisé pour vacciner les mères, suivant qu'ils ont reçu une ou deux injections de vaccin. Nous avons indiqué d'autre part le nombre de jours qui séparaient l'injection unique ou la deuxième injection de l'accouchement, ainsi que l'âge des jeunes au moment de l'épreuve.

En résumé :

1^o — A la lecture du tableau N^o. 15 du texte turc, il est aisé de se rendre compte que seul le cobaye 62-74 issu d'une mère vaccinée 24 heures avant l'accouchement (ne pouvant donc pas être considérée comme effectivement vaccinée), ne présentait aucune immunité; il fit une généralisation à l'épreuve et mourut le 5^èm. jour. Tous les autres cobayes, dont les mères avaient été vaccinées 6 à 13 jours avant l'accouchement, ont présenté une résistance très nette à l'épreuve (une lésion locale au plus chez certains sujets, mais sans généralisation,) alors que tous les jeunes cobayes témoins de même âge (19 sur 19) ont présenté une généralisation en 48 heures avec mort du 3^èm. au 7^èm. jour.

Il y a donc eu dans tous les cas transmission de l'immunité de la mère au jeune et cette immunité du jeune s'est montrée surélevée.

2^o — L'immunité des jeune cobayes issus de mères ayant reçu deux doses de vaccin, n'est pas supérieure à celle des jeune issus de mères vaccinées au moyen d'une seule dose.

3^o — Ici encore nous constatons la même différence d'activité, déjà signalée plus haut, des vaccins que nous avons utilisés; les jeunes issus de mères vaccinées au moyen du vaccin alumé ou du vaccin Waldmann ont une immunité moins élevée que celle des jeunes issus de mères vaccinées avec notre vaccin formolé.

Durée de l'immunité transmise

Un certain nombre de cobayes ont été conservé un nombre de jours variable avant d'être éprouvés, afin de rechercher la durée de leur immunité.

Nous donnons dans le tableau No. 17 du texte ture les résultats enregistrés au cours de ces essais.

A la lecture de ce tableau il est aisé de constater que l'immunité des jeunes issus de mères vaccinées est durable et qu'elle est encore très manifeste chez les cobayes les plus âgés soit 43 jours. Ils ne font en effet qu'une lésion locale bénigne, d'apparition tardive parfois, et toujours fugace alors que tous les témoins présentent une génération en 18 heures suivie de mort du 4^e au 7^e jour.

Recherches sur la transmission de l'immunité passive

Après avoir constaté la transmission de l'immunité active de la mère au jeune, nous avons jugé utile de faire la même recherche sur la transmission de l'immunité passive. Pour ces expériences nous avons employé un sérum antiaphteux sec de cheval préparé d'avance par MM. G. Ramon et E. Lemetayer en 1942, et qui à l'état frais neutralisait 150 doses infectantes de virus à la doses de 0,2 cc. et prévenait à la dose de 0,3 cc. l'infection aphteuse enregistrée chez les cobayes d'épreuves.

Avant d'employer ce sérum sec pour immuniser passivement nos femelles pleines, nous l'avons titré de nouveau et nous avons trouvé que ce sérum conservé au frigorifique durant 7 ans à l'état sec n'avait rien perdu ni de son pouvoir neutralisant ni de son action préventive.

Le 13. 11. 1948 nous avons pris 8 femelles pleines. Celles qui sont déjà avancées sont injectées sous la peau avec deux cc. de ce sérum. Celles qui sont peu avancées reçoivent un seul cc. et certaines une deuxième injection.

A l'examen du tableau No. 18 du texte ture on peut voir que seulement deux de nos femelles immunisées passivement avec ce sérum ont reçu une deuxième injection. Les autres ont mis bas avant le délai de 14 jours. Malheureusement deux de nos cobayes ainsi immunisés sont morts avant de mettre bas et une autres femelle a avorté. Dans cette expérience nous n'avons donc pu expérimenter que sur 10 jeunes issus de cinq femelles cobayes, ce qui peut être suffisant pour pouvoir tirer une conclusion.

Pour les nouveaux-nés, ils sont éprouvés au plus un jour après leur naissance ou dans la même journée. Les résultats que nous avons obtenus, quoiqu'il en soit, ne sont pas assez satisfaisants pour pouvoir permettre une conclusion. Les résultats sont montrés dans le tableau No. 18.

A l'étude de cette partie de nos travaux on peut constater qu'il y a également

transmission des anticorps passifs de la mère au jeune, car aucun des jeunes nés de mères passivement immunisées dans les premiers jours de leur infection expérimentale ne présente d'aphtes secondaires. Ici les aphtes primaires forment plus longtemps que chez ceux qui étaient nés de mères activement immunisées. La plus grande partie de nos jeunes cobayes infectés expérimentalement meurent pendant le délai des expériences sans former d'aphtes secondaires. Un seul sujet 98-69 issu de la mère 63-88 ayant une faible immunité a présenté une généralisation tardive.

Les mères ont été éprouvées en même temps qu leurs jeunes. Cette épreuve n'est suivie d'aucune généralisation, sauf chez celles qui sont sérumisées depuis plus de 15 jours, mais celles-ci ont cependant encore une certaine résistance car elles ne présentent que tardivement à l'épreuve les aphtes secondaires, alors que les témoins font une généralisation en 48 heures, généralisation suivie de mort rapide.

Si ces expériences portent sur un faible nombre de sujets, elles permettent cependant de contrôler le passage, chez le cobaye de la mère au jeune des anticorps passifs ainsi que la durée de l'immunité passive chez ces sujets (anticorps hétérologues) qui est d'environ une quinzaine de jours. La résistance des sujets s'affaiblissant ensuite progressivement.

Recherches sur la transmission de l'immunité anti-aphteuse par séro-vaccination

Nous avons également fait quelques essais de séro-vaccination anti-aphteuse avec recherche de la transmission de l'immunité de la mère au jeune.

Les mères ont reçu 1 ou 2 cc. de notre sérum sec dilué à 1 p. 10 et le lendemain 1-2 ou 3 cc. de vaccin. Ces sujets éprouvés par la suite ont présenté une résistance parfaite à l'épreuve.

Tous les jeunes issus de ces mères ont été éprouvés au moyen de 2500 doses infectantes le lendemain de leur naissance; malheureusement nous avons eu à ce moment pour des causes diverses, de la mortalité sur nos sujets en expérience ce qui a faussé certains de nos résultats.

Malgré ceci nous sommes en droit de conclure que nos femelles séro-vaccinées, ont transmis à leurs jeunes une immunité qui apparaît légèrement inférieure à celle enregistrée sur les jeunes issus de mères vaccinées ou sérumisées.

Ceci a été très souvent constaté dans les «séro-vaccinations» autoviviques avec une seule dose de vaccin.

Conclusions

De l'ensemble de nos recherches nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1^o — Un virus aphteux (aphtes pléocytaires de cobayes) conservé durant cinq

ans au frigorifique à -2° , -4° , dans milieu tamponé glycéro-sé garde encore sa vitalité.

2° — Nous avons pu, relativement facilement, après quelques passages sur cobayes, lui faire récupérer sa virulence première. Son activité est alors telle qu'une dilution au 1:250.000, injectée sous le volume de 0,5 cc. dans le derme plantaire, donne une généralisation en 48 heures.

3° — Partant de ce virus, nous avons pu facilement obtenir, par l'action mécanique du formol et de la chaleur, un vaccin totalement avirulent par voie sous-cutanée et ne donnant par voie intradermique qu'une aptite locale fugace. Le vaccin que nous désirons obtenir devant être utilisé exclusivement par voie sous-cutanée, nous n'avons pas cru utile d'en pousser plus loin la detoxication.

5° — L'addition d'alun à notre vaccin a provoqué, dans les conditions de nos essais, une baisse du pouvoir immunisant.

6° — Les résultats que nous avons enregistrés n'ont pas été meilleurs avec deux doses qu'avec une seule dose de vaccin.

7° — L'injection de notre vaccin à des femelles pleines, vers la fin de la gestation, a été très supportée par ces sujets.

L'immunité des mères a toujours été transmise aux jeunes. Nous l'avons décelée sur les jeunes cobayes dès le premier jour. Tous les nouveaux-nés issus de mères vaccinées au moins six jours avant la mise bas ont présenté une résistance très nette à l'épreuve virulente, tandis que tous les jeunes cobayes témoins de même âge, ont fait une généralisation de fièvre aphteuse en 48 heures avec mort du 3e au 7e jour.

8° — L'immunité des jeunes issus des mères ayant reçu deux doses de vaccin n'est pas supérieure à celle des jeunes issus des mères vaccinées au moyen d'une dose.

9° — Les jeunes issus de mères vaccinées au moyen de notre vaccin formolé, ont une immunité supérieure à ceux issus des mères vaccinées au moyen du vaccin aluné ou du vaccin Waldmann.

10° — Cette immunité transmise par l'immunisation active de la mère est durable et elle est encore manifeste chez les cobayes 13 jours après leur naissance.

11° — Quant à l'immunité transmise par l'immunisation passive de la mère, nous avons pu contrôler le passage chez le cubaye de la mère au jeune des anticorps passifs, ainsi que la durée de l'immunité passive chez ces sujets (anticorps hétérologues), qui est d'environ une quinzaine de jours. La résistance des sujets s'affaiblissant ensuite progressivement.

12^e — Certes, il nous reste encore à établir le part de l'immunité colostrale et de l'immunité placentaire, ainsi que le rôle du lait, dans la transmission de l'immunité antiaphtheuse, chez le cobaye, de la mère au jeune; cela fera l'objet de nouvelles études. Toutefois nos recherches montrent que ce passage obéit aux lois générales de la transmission de toutes les immunités de la femelle à sa progéniture; tant en ce qui concerne la rapidité de la transmission et le taux d'immunité du jeune par rapport à celui de la mère, qu'en ce qui regarde la durée de cette immunité.

Espérons que nos recherches préliminaires sur le cobaye permettront et faciliteront d'autres recherches sur les espèces domestiques et plus particulièrement sur les bovidés.

L I T E R A T U R E

- 1 — Gaffron (L.A.) — *Chirurg. (W. J.), Phila. Med. J., ex. Exp. Path.* 1935 — 17-187.
- 2 — Hore (T.K.), *Deut. Tierarztl. Wochenschr.* 1929 — 7 1992. Pz. 752.
- 3 — Lemetayer (E.), *Cont. mémo. de l'Acad. 1943 à Paris, Publ. de l'Acad.*
- 4 — Lemetayer (E.), Nisid (L.), Girard (H.), Cottazier (E.) et Joubert (L.) — *Bull. Ac. Vét.* 1947 — 29. No. 2.
- 5 — Lemetayer (E.), Nisid (L.), Girard (H.) et Cottazier (E.) — *Bull. Ac. de Méd.* 1947
- 6 — Magnesson (H.), *Bull. Soc. Vet. Ind. Exp.* 1930. 3. P. 5.
- 7 — H. 1-7. 40.
- 8 — Magnesson (H.), Thomsen (O.A.) — *Acta Path. et Microbiologica Scand.* 1924:3-737.
- 9 — Ministry of Agriculture and Fisheries
 Fifty Progress Report on the Foot and Mouth Disease Research
 Committee — London, 1925.
- 10 — Second House Research Committee — London, 1927.
- 11 — Fourth House Research Committee — London, 1931.
- 12 — Fifth House Research Committee — London, 1937.
- 13 — Mouson — *Bericht de Med. Vet.* 1929 — 10-13.
- 14 — Mouson — *Bull. Off. Int. Epiz.* 1929 — 2-340.
- 15 — Nagel (H.), — *Deut. Tierarztl. Woch.* 1937 — 45-251.
- 16 — Penzance Trade — *Zentral. für Bakteriologie und Infektionskrankheiten.* 1937-149-150.
- 17 — Penz (H.) — *Archiv für Wissenschaftliche und Praktische Tierheilkunde.* — 1929-61-65.
- 18 — Rabier (H.), Jackson (H. G.) et Girard — *Journal Immunology.* — 1927-14-249, 257, 275, 291 et 303.
- 19 — Schaper (A.) — *La Nature* N. 3158. 1938.
- 20 — Schmidt (H.), Jensen — *Bull. Off. Int. Epiz.* 1928 — 2-192.
- 21 — Terni — *Chirurgia Veterinaria, Milan.* — 1916 — 20-277.
- 22 — Wahlmann (H.) — *Rapport à la Réunion générale du Comité de l'Off. Int. Epiz.* 1935-340.
- 23 — Vahne (H.), Carro (H.) — *B. U. Ac. Sciences.* — 1925-152-167.

KÜÇÜK TRAUMALAR VE BUNLARIN TETANOS HUSULÜNDE ÖNEMİ — PROFILAKSİDE TETANOS ANATOKSİNİNİN YERİ VE DEĞERİ

Dr. Feridun TIMUR

Tekirdağ Şişhane Hast. Dahiliye Müdürlüğü

Küçük, sathi ve ehemmiyetsiz yara ve berelerden sonra tetanosun zuhur edebileceği klâsik bilgilerdendir. Bu traumaların bazan diken veya kıymık yararı, sinek veya böcek sokması olabileceği de mülmumdur. Hatta bazen trauma o kadar ehemmiyetsizdir ki, şahsın dikkat nazarını bile çekmez ve o zaman tetanos "idyopatik" adını alır.

Her günkü tecrübelerimiz, bu klâsik bilgi ve görgülerci teyideder mahiyettedir. Böyle olmakla beraber, zamanımızca gerektiği kadar dikkat çekmeyen ve meselenin arzettiği ehemmiyet ve şümul nisbetinde üzerinde durulmayan bir nokta varsa o da bu küçük, aşında zararsız traumaların son yıllarda geniş ve derin yaralardan ziyade tetanosa müncer olan traumaları teşkil ettiğidir. Nitekim, birçok memleketlerde ve bil-hüsa sivil halk arasında, bu küçük ve sathi yaralardan sonra tetanos görülmesi birkaç senedir artmışa benziyor (1, 2).

Son yıllar içerisinde Hastanemizde tedavi edilen tetanos vakalarını incelerken, hastalığa sebep olan çeşitli traumaları tasnif ettiğimiz zaman, vakaların büyük bir çoğunluğunda bu traumaların basit ve zararsız yara ve berelerden ibaret olduğu bizim de dikkatimizi çekti (Tablo 1).

TABLO 1.

| Yaralayan Üstü | Yaralanan Nahiye | Vaka sayısı |
|---------------------------------------|-----------------------------------|-------------|
| Çiğit | Ayak tabanı | 9 |
| Kıymık | Ayak tabanı veya A. parmağı | 3 |
| Diken veya çalı | Ayale veya bacak | 8 |
| Buçak | Ayak | 1 |
| Çam | Ayak | 2 |
| Meybul | Ayak | 2 |
| Hafif sıyrık (?) | El ve ayak | 2 |
| Müşahede kayıtlı yok | " " | 3 |
| Yara, ber, yok (Idyop. Tetanos) | " " | 12 |

12

Son 11 yıl içinde Hastanemizde tedavi edilen 56 tetanos vakasının 42 sinde (yani % 75 inde veya toparlak hesap 3-4 ünde) tetanos ufak, ehemmiyetsiz ve hattâ (amaçsız) zararsız addedilebilecek traumalardan sonra zuhur etmiştir. Bu 42 vakanın 12 sinde hiçbir trauma yoktu veya o kadar önemsizdi ki, hastalar bunu bir türlü hatırlayamamışlardır. 56 tetanostan geriye kalan 14 üne sebep olan traumalar beiki tetanos

yapan klâsik traumalara biraz daha yaklaşıyorlar. Mamafih birkaçı hariç, bunlar da nihayet önemli yara olmaktan bir hayli uzaktırlar (Tablo II).

TABLO II.

| Yaralanın Üzümü | Yaralanın Nahiye. | Vaka sayısı |
|---------------------|------------------------------|-------------|
| Belli değil | Bacaktaki ufak yara | 1 |
| Al hissesi | Ayaktaki esik | 1 |
| Taş | Kaş üzerinde ufak yara | 2 |
| Taş | Başta ufak yara | 1 |
| Taş | Ayak veya A. parmağında esik | 2 |
| Belli değil | Belde ufak yara | 1 |
| Artrit Tb. Pistüllü | Dirsekte | 1 |
| Diken (?) | Tabanda ufak çibuk | 1 |
| Bombu (x) | El ve kolda harabiyet | 1 |
| Doğum | | 1 |
| Yeni doğan | | 1 |
| Orak | Ayak parmağında kesik | 1 |

14

Bu 14 vakanın (x) ile işaretisine Hastaneye girdiği zaman 3.000 Ü. lik tetanos serumu yapılmış; eli ile ön kolu çok harap olduğundan, ampüte edilmişti. Tetanos, ampütasyondan ancak bir ay sonra klinik tezahürleriyle meydana çıkmıştır. Tetanosun burada ilk trauma sırasında aldığı enfeksiyondan mı, yoksa evinde devam ettiği pansuman gerektiği şekilde yapamaması neticesi ikinci bir bulaşmadan mı olduğunu kestirmek oldukça zordur. Geriye kalan 13 vakaya antitoksin yapılmamış ve hattâ en basit bir pansuman bile ihmal edilmiştir.

Diğer taraftan Hastanemizin son 3,5 yıllık istatistiklerine bakılırsa görülür ki, türlü sebep ve şartlar altında yaralanmış ve bir kısmının yarası harp cihazlarına çok benzeyen 1576 yaralının yalnız birinde, (x) işaretisinde, tetanos görülmüştür. Bunların 1072 sine (yani % 68,03 üne) 3.000 Ü. lik serum tatbik edilmiş, gerisine (yani % 31,97 sine) yara vaziyetinin icap ettirdiği tarzda pansuman yapılmakla iktifa edilmiştir. Çoğunun yarası yaygın, derin, nekrozlu, girintili çıkıntılı ve iltihaplı olan bu yaralıların yalnız bir tanesinde tetanos zuhur etmiş olması basit bir tesadüf eseri olarak telâkki edilmemelidir. Antitoksik serumun ve iyi bir yara pansumanının burada büyük rol oynadığına şüphe yoktur. Fakat bizim üzerinde durmak istediğimiz nokta bu değildir.

Yukarıki iki tablo açıkça gösteriyor ki, hiç değilse Trakya mintakasında, yaralar tarafından gerekli ihfâ tedbirlerin alınmasında kusur edilmeyen büyük, geniş ve derin yaralardan ziyade, ekseriya tentür diyot sürmeyi bile ihmal ettirecek kadar ehemmiyet verilmeyen ve çoğu gözden kaçan ufak, cüzi, önemsiz yara ve beteler tetanos teşekkülünde başta gelen traumaları teşkil etmektedir. Mümkündür ki, diğer mintakalarda da yapılacak incelemeler bizimkine benzer neticelere varınsın.

Bilindiği gibi tetanos meydana gelmesi için tetanos sporları veya basilleri ile bulaşmış bir yara ile beraber spor veya basillerin üremesini kolaylaştıran nekroze olmuş doku parçaları, yabancı bir cisim ve piyogen bakteriler gibi bazı faktörlerin iştirakine

de lüzum vardır. Yarayı mutlak büyük ve derin olması icap etmez. Kaldı ki bir diken, kıymık veya nâh bir cismin yaptığı yaranın içinde yabancı cisim ve küçük de olsa süpürasyon hemon daima mevcuttur. Öte yandan yaranın dışı, bu küçük cerrahlarda çarezsiz kapandıktan sonra tetanos basıline gelmesi için zamanla önce amümbi şartları bu küçük yaralarda helki de derin ve yığılı olanlarından daha kolayca tesadüs edilebilir. Bu küçük yaralar, ebmunâyet ihmalineyle yüzde doksan dokuz tesadüs görmedikleri gibi tetanosun klinik belirtileri meydana çıkıktan sonra bile, her üçü tokatın müdahalelerine, bele arınları ve tabakları nazari olan kimselerin, kolayca bulunup ayılamayacağı ve hattâ mevcudiyetleri ile meydana konulmuş olarak "infektif tetanos" denilmekle yetinileceği muhtakkak yoldur. Tetanos etiotokam kolimes toksinlerin en kuvvetlilerinden biri olduğuna göre, her diken veya kıymık yerinde hasıl olan pek sızı mikrobalarında da hastalığın en ağır şekilde tezahür etmesine kâfi gelebilir.

Sünbe yok ki, kıymık, diken, gıcık gibi v.b. gibi cisimleri hastalığıyla hasıl olan yara ve bereler pek çok; buna mukabül bu kabül yaralarda tetanos yapmaları nispeten azdır. Nicolauer basılı hayvan ve insan dişkilerinde bol miktarda mevcuttur. İnsan dişkilerinde, her değışse bazı mertebe: tuzlu sırasında, % 25 gibi her bir sayılır bir nisbete varıyor (3). Fakat, m. o. l. atlarla gibi tetanos oja kimselerin derisi üzerinde bile tetanos basillerine rastlamak mümkün olabiliyor (4). Bu itibarla tetanos basili, sporlu ve sporuz şekliyle tabiatla çok yaygın her yerde bulunmaktadır. O halde, cerrahi gayelerle tevlid edilen cerrahlardan dışarda ve bilhassa gübreli yerlerde husule gelen yaraların hepsi değışse bile büyük bir kısmı teorik olarak tetanos basili veya sporları ile buluşmuş telâki edilebilir. Buna rağmen tetanos vakalarının sayısal bütün dünyada büyük bir azalmış bulunmaktadır. Çünkü surası muhtakkaktır ki, dokularında tetanos mikrobulunu barındıran her yaralının mutlaka tetanosa yakalanması icap etmez. Bu da bazılarının iddia ettiği gibi bazal bir bağımsızlıktan ileri gelebilir (Evans). Fakat bazal bağımsızlığı meydana koyacak veya bunun yetisi yetinmeyeceği kestirilmeye yarayacak pratik bir usul bulununcaya kadar, bu kabül ehemmiyetsiz yaralar karşısında bekim büyük bir vicdan mesuliyeti altında kalmaktadır. Geniş bir yaraya serum yapmak âdet olmuştur. Fakat ufak bir diken veya kıymık hattı diye hekime başvuranların sayısı az olduğu gibi, bunlar arasında —bir diken veya kıymık için!— tetanos serumu yaptırmak gibi bir külfete kolay kolay razı olanlarını bulmak imkânsız değışse bile her haldede pek zordur. Sonra, rasgele serum yapmak pratik bir usul olmadığı gibi bunun kendine göre bazı malizurları, hattâ tehlikeleri de vardır.

Normal insuların kanlarında dolayan muhtemel tetanos antitoksini güveninceyle tetanostan korunmak gayesiyle aktif bir immünite yaratmak bugün için en doğru ve en emin yoldur. Bilhassa 2. Dünya Savaşında tetanos toksoidi ile alınan parlak neticelere rağmen bu usul her nedense bizde hâlâ gerektiği kadar ilgi toplayamamıştır. Halbuki askerler, rehberler, çocuklar gibi sık sık ve ciddi surette yaralanmaları her an mümkün olan insularında tetanos toksoidi ile sağlanan aktif immünite sayesinde menelikotimizde olan hayli kibarlık bir yokum tutan tetanos vakalarının azalacağını hiç şüphelenmemelidir.

Tetanos toksini ile tetanosu karşı aktif immünite ilk defa insanlara 1927 yılında Ramon ve Zoeller tarafından muvaffakiyetle verilmiştir (5). Halen kullanılan iki nevi tetanos toksoidi vardır. Bunlardan biri adi, yani formalinle muamele edilerek elde edilen toksoid; diğeri ise alun ile presipite edilerek hazırlanan toksoiddir. Bu ikinci tip toksoid, şüphelerde daha kuvvetli antikor uyandırmaktadır. Bizde de yapılan hayvan deneyleri, deneyci Lüben bu hususları bir kere daha teyid etmiş bulunuyor (6). Memleketimizde Refik Saylan Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsünde hazırlanan tetanos toksoidi birinci tip, yani adi olmaktadır. Her iki toksoid de **antitoksik bir aşıdır**, yani doğrudan doğruya Cl. tetani'nin üremesine mâni olmaz.

Tetanos aşısı ile tetanos serumu birbirinin yemi tutmaz, olsa olsa birbirini tanımlar. Verdikleri muafiyet derecesi, bunun devam müddeti ve koruma kabiliyeti bakımlarından antitoksik serumla anatoksini arasında bazı esasi farklar mevcuttur. Meselâ 3.000 Ü. lik bir tek serum zerkinden sonra teessüs eden immünite bazılarına göre 10 (7), bazılarına göre 30 gün kadar devam eder (8). Serum tatbikiinin bir iyiliği çok kısa zamanda uzviyete kıli miktarda antitoksin ahal edilebilmesidir. Halbuki mevcut muafiyeti kamçılamak maksadıyla Ramon'un tabirince "injection de rappel" şırıngasından sonra kau serumunun antitoksin titresi ancak 5 gün sonra yükselmeğe başlar ve tedricen artar. Serumun tesiri ortalama 2 hafta sürmesine mukabil aşı ile sağlanan muafik 4-5, hattâ Ramon ve Zoeller'e bakılacak olursa 6-7 sene devam eder. Bu itibarla bazı hallerde ilk zerkten 10-12 gün sonra ikinci bir serum zerk-i icap edebilir. Bu hâlde bazı postserik tetanosun zuhur etmesine mâni olmaz.

Tetanos aşısının tatbik şekli memleketten memlekete değişiyor. Ramon üç haftalık aralıklarla 1 cc. lik üç zerk yapılmasını tavsiye etmiştir. Bizde aşının yaş farkı gözetilmeksizin, 2-3 haftalık fassıllarla 1, 2, 2 cc. lik üç enjeksiyon halinde tatbik edilmesi tavsiye ediliyor. Toksoidle sağlanan muafik derecesi zamanla azalır. Bu sebepten tetanosa karşı iyi bir tarzda korunmaları için primer immünizasyondan sonra ağılların vakit vakit yeni zerklerle korunmaları şerhaleltedir. Tavsiye edici toksoid zerklerine Fransızlar "injection de rappel", Amerikalılar "stimulating dose" diyorlar. Bir yaralanma vukuunda yapılan toksoid enjeksiyonuna ise Amerikalılar "emergency stimulating dose" adını veriyorlar.

Pratik bakımdan çok önemli bir nokta da, evvelce tetanosa karşı aşılanmış olan bir şahısta "injection de rappel" ile mevcut immünite derecesi çok fazla yükseldiği gibi aynı şeyiz organizmaya girmiş olan tetanos toksini ile de vukua gelmesidir (9). Bunun nispeten ve önemli şurasıdır ki, "injection de rappel" yapılması hâlde, fazla miktarlarda olmanın şartıyla, yara yerinde hâzıl olan toksin otomatik bir tarzda vücutta antitoksin yapımını kamçılayacak, böylece serum veya "injection de rappel" yapılması da kandaki antitoksin miktarı tetanosun klinik belirtileriyle meydana gelmesini önleyecektir. Şu halde ufak ve ehemmiyetsiz yaralarda "injection de rappel" den sakınmaz ederek iyi bir yara bakımını yapmakla iktifa etmek mümkündür. Eğer yara tetanos bakterileri ile tiva ediyorsa, bunları yaptırdığı toksini kandaki antitoksin tādil etmeğe yetebilir.

Yok eğer yara orta veya ağır yaralar grubuna giriyorsa mevcut muafiyet bir "injection de rappel" ile uyandırılmakla beraber aynı zamanda hastaya münasip miktarda anti-toksik serum da yapılabilir. İngiliz ordularında daha ziyade böyle mikat bir tedavi tatbik edilmesine mukabil Amerikalılar daha ziyade "emergency stimulating dose" yapmakla iktifa etmişlerdir. Aldıkları parlak neticelerden aşşğıda bahsedeceğiz. Anatoksin ile antitoksini aynı zamanda yapmakla birbirlerini taciil etmelerinde korkmağa mahal olmadığı iyice anlaşılmiş bulunuyor. In vitro olarak ikisi karıştırılırsa hazırlanan birleşik maddenin ümmünite tevliid etmek hassasından mahrum olduğu halde bu iki madde aynı zamanda fakat başka başka yerlere şırınga edilirse böyle bir hâdise cereyan etmiyor ve anatoksin yalviz başına zerkedilmiş gibi muafiyet veriyor. Böyle olmakla beraber şırınganın da unutmamak lâzımdır ki, aynı zamanda çok fazla miktarlarda tetanos serumu şırınga edildiği takdirde vücutta anatoksini bir dereceye kadar da olsa nötralize edilmesi mümkün görölmektedir. Bu noktalara dikkat ederek yapılan mikst tedavi zararlı değıl, aksine çok iyi neticeler vermektedir.

Tetanos aşısı tanııamen zararsızdır. Allerjik reaksiyonlar görölebilsen de bunlar pek çok değıldir. Bu reaksiyonlar 2. zerkten sonra zuhur eder ve anatoksinin bizzat kendisinden değıl, fakat, Cl. tetani'nin kültür ortamının hazırlanmasında kullanılan Witte peptonundan ileri gelir ki, pepton yerine sindirime tabii tutulmuş sığır etinden yapılmış etisyu kullanmakla kolayca bertaraf edilebilir. Whittingham gibi 60.000'e yakın aşı tatbik etmiş yazariar istatistiklerinde sıcak % 0,003 anafilaktik şok tesbit edebilmişlerdir (10). Halen bu reaksiyonlar daha da azalmıştır. Nevrit, polinevrit, radikülit gibi asabi bir hastalık ile inustarip olanlara aşı yapılmamalıdır.

Ramon ve arkadaşlarının genüç yayımlarına rağmen 2. Dünya Savaşına geliuceye kadar aşının koruyucu değıeri hakkında iyimser olanların sayısı nisbeten azdı. Son Dünya Savaşında edinilen geniş tecrübeler bu şüphelerin yersez olduğunu acığa koymuş bulunuyor.

2. Dünya Savaşında 1939-1945 yılları zarfında anatoksin tatbiki sayesinde Avrupa ve Afrikada çarpışan İngiliz birlikleri arasında görölen tetanos vakalarının sayısı, yeni silâhların son derece tahrip edici olmalarına rağmen, pek düşük olmuştur. Nitekim Batı cephesinde 103.000 yaralı arasında yalnız 6 tetanos zuhur etmiştir ki, bunlardan üçünün aşlanıp aşılanmadıkları şüphelidir (11). 1914-1918 Dünya Savaşında aynı cephe üzerinde çarpışan birlikler arasında, prevantif olarak serum tatbik edilmesine rağmen, 1000 yaralıda 1,5 nisbetinde tetanos görölmüşken 2. Dünya Savaşında bu nisbet 1000 de 0,06 ya düşmek suretiyle tetanos musablığı evvelkine nazaran 25 defa azalmış oluyor. Bu azalmada anatoksin tatbikinin hissesi çok büyük olmuştur.

2. Dünya Savaşına katılan Amerikan Ordularında tetanos aşısı mecburi tutulmuştur. Aşılama, Ramonun 1927 de ileri sürdüğü şekilde yapılmıştır : 3 haftalık fasılalarla 1 cc. lik üçer baait toksoid zerki; 1 sene sonra veya cepheye harekettten evvel bir "injection de rappel"; yaralanma vukuunda bir "emergency stimulating dose" tatbiki. 10 milyona yakın bir kuvvet seferber eden Amerikan ordularında 2. Dünya Savaşında

yalnız 12 tetanos vakası görülmüştür ki, bunların da ancak 6'sında bazal bir bağışıklık vardı, gerisine aşı yapılmamıştı (12) (Tablo III).

TABLO III

| Vakalar | Bazal İmmünizasyon | Hastalar | Netice |
|---------|--------------------|----------|--------|
| 2 | Yok | Yok | Vefat |
| 1 | Yok | Yok | Şifa |
| 2 | Var | Var | Vefat |
| 2 | Var | Var | Şifa |
| 1 | Var | Yok | Vefat |
| 1 | Var | Yok | Şifa |

Amerikan Ordularındaki bu 12 tetanos vakası 100,000 yaralıda 0,44 ve yalnız immünize edilmişler arasında ise 100,000 de 0,22 gibi rekor teşkil edecek düşük bir seviye teşkil eder (12). Bu rakamlara göre Amerikan Ordusundaki tetanosa karşı aşılananlarda toksoid % 99,9 nasbende müessir olmuş demektir. Yalnız bu parlak neticelerin alınmasında Amerikan Ordularında 2. Dünya Savaşında sâhibi hizmetlerin çok iyi teşkilâtlandırılmış olmasının ve her yaralının yaralandıktan hemen sonra yanında taşıdığı sülfa mürekkeplerinden birini yutmağa mecbur tutulmuş bulunmasının payı olduğunu da unutmamak lazımdır.

Öte yandan Kanada Ordusunda aynı Harpte yalnız 3 tetanos vakası tesbit edilmiştir (13). Bütün bu iyi ve yüzgüldürücü neticeler, tetanos anatoksini ile verilen aktif muafığın levkalâde müessir olduğuna dair itiraz götürmez deliller teşkil eder. Aşı tatbiki mecburî olmayan Japon (14) ve Alman (15) birlikleri arasında, serum profilaksisine rağmen, tetanos müttefiklerinkine kıyaslanılabilecek kadar fazla görülmüş ve bunların büyük bir kısmı ölümlerle neticelenmiştir. Meselâ rutin olarak aşılanmayan Japon esirleri arasında tetanos % 4,93 gibi oldukça kabarık bir rakama varmıştır (16).

Fakat bütün aşılarla olduğu gibi tetanos toksoidinden yüzde yüz koruyuculuk beklemek doğru değildir. Nitekim harpte olsun, hazarde olsun aşılanmayanlar arasında tetanos görülmesi bunu teyid eder (17, 18, 19). Bunun sebebini, aşının yetersizliğinden ziyade, bazı kimselerin immünizasyona iyi cevap vermemelerinde, kanda dolaşan antitoksin miktarının az oluşunda ve yaralanmadan bir hafta sonra da gene düşük kalmasında ve nihayet ağır ve şok yaralılarda antitoksin yapımının kifayetsiz oluşunda aramak daha doğru olsa gerektir. Fakat aşı, tetanostan yüzde yüz korumasa da, her halde hastalık, bazal immünitesi bulunanlarda daha acilin seyrederek ki, bu da aşının lehinde bir vakadır (19).

Yukarıda tetanos toksoidi ile alınan parlak neticeler toksoidin yüksek koruyucu hassaslığı hakkında şüphe ve tereddüt bırakmayacak kadar açık ve tatmin edicidir. Gerek sağlık teşkilâtımızda, gerekse hususî tababet sahasında çalışan hekimlerimiz ve bilhassa asker doktorlarımız, her türlü yaralanmalara daima maruz bulunan sağlam insan gruplarımızın tetanos toksoidi ile aşılanmaları işinde önyak olmalıdırlar. Birçok Çarp memleketlerinde aşı mecburî olmadığı halde aşılanmaların sayısı kabarık bir yekûna varmaktadır. Bugün karma aşılar mevcut olduğundan, aşı işi daha kolay başarılabilebilir.

mektür. Ufak, büyük yara almaları her an için mümkün olan çocukları aşılamayı da ihmal etmemelidir. Difteri-tetanos koruma aşısı çocuklar için bilhassa tavsiyeye değer. Yukarıda da işaret ettiğimiz gibi, bazan pek ehemmiyetsiz olan ve dikkati bile çekmeyecek küçük yara ve bereler ile de tetanos olabileceğinden, bu hastalığa karşı bazal bir immünite tesisi, etmiş bulunması, bu kabül kaçınılmaz hafif travmalar karşısında hastaları mükerrer antitoksik serum zerklerinden de kurtarmış olur. Sık sık tekrarlanan tetanos serumunun alınmaması tehlikeleri bir tarafa, mükerrer zerklerin, uzviyete verdikleri passif immünitenin tesirini azalttıkları dolayısıyla tetanostan koruma hassaslarını güttükçe cayılabildiği de bu tür çok iyi bilinen hususlardır (20).

Ö z e t

Bu yazımızda küçük ve büyük yaralanma tetanos husulünde oynadığı önemli rolü belirtmek istedik. Geniş ve yaygın yaralarda tetanos antitoksini yapılmak tedvi olduğundan, şimdi tetanos daha ziyade ufak yara ve berelerden sonra görünüyor.

Son 11 sene içinde Hastahane'de tedavi edilen 56 tetanosunun 3-4 ünde hastalığın pek hafif ve hafif zararlar derideki izler dışında sonra görülen bir görünümlü hake zosterimlidir. Buna karşılık son 3-5 yıl içinde Hastahane'de tedavi edilen 1376 yaralanma yalnız birinde tetanos görülmüştür ki, serum tatbik edilmiş olan bu hastanın da utanma sebebi olan basilleri ilk yaralanma arasında değil de sonradan alması daha yakın bir ihtimaldir. Bu 1376 yaralıda iyi bir yara bakımı ve bir kısmında antitoksik serum bu neticeye ulaştırılmıştır.

Tetanos toksoidinin aktif bir immünite tesviid etmek suretiyle tetanosun klinik tehlikelerini önleyebildiği bugün her tarafa teyid ve kabul edilmiştir. Memleketimizde tetanos aşısı beklenen engebeti görmemiş benziyor. Asker, işçi, reaçber ve çocuklar gibi meslekleri veya yaşları icabı yaralanma tehlikesine fazla maruz bulunan kimselerin tetanosa karşı aşılanmalarını teşvik etmek yerinde bir tedbir olur.

L İ T E R A T Ü R

1. Gould T. Vincent (1944) : *Surgery*, 18 : 482.
2. *Edgar Press* (1948) : *New England Jour. of Med.*, 239 : 500.
3. Baker and Meyer (in press, 1944) : *J. Textbook of Medicine*, 134.
4. Keatinge C. (1938) : *Journal of Path. & Bact.*, 21 : 291.
5. Rathon G. et Zuehlke Ch. (1927) : *Ann. Inst. Pasteur*, 11 : 300.
6. Sanki Gözet (1953) : *Faah Hük. ve T. R.ının K.*, 81 : 50.
7. Vincent G. (1920) : *J. R. Army Med. Serv.*, 182 : 497.
8. Mery P. (1923) : *Pathologie*, 25 : 726.
9. Polak M. (1951) : *Le Tetanos experimental pour la Faculté de Médecine* : *Disser. Ed. Paris*.
10. Whittingham H. E. (1949) : *Brit. Med. Jour.*, 292.
11. Boyd J. S. K. (1949) : *The Lancet*, 132.
12. Loaz Amour P. and Sartreil P.K. (1937) : *Brit. J. Ch. Surg. Med. Dept.*, 7 : 374.
13. Williams T.G. (1947) : *Health*, 9.
14. Long J. (1948) : *Ann. Supp. to Public Health*, 38 : 162.
15. Baum G. (1944) : *Brit. Jour. of Hygiene* (26) : 101 (1945).
16. Caloker H. J. (1944) : *Ann. Supp. Surgery*, 46 : 322.
17. C. J. de Groot (1951) : *Brit. Med. Jour.*, 1 : 297.
18. T. H. Thompson Jr. (1950) : *Ann. Condit.*, 7 : 724.
19. Baum G. et Caloker H. (1955) : *J. R. Army Med. Serv.*, 119 : 30.

LES PETITS TRAUMATISMES ET LEUR IMPORTANCE DANS LE TÉTANOS LA VALEUR PROPHYLACTIQUE DU VACCIN ANTI-TÉTANIQUE

R é s u m é

Dans son article l'Auteur expose le rôle important des petits traumatismes dans la détermination du tétanos. Comme il est d'habitude de ne faire l'antitoxine tétanique que dans les grandes et profondes blessures, le tétanos se rencontre au jourd'hui plutôt à la suite des petits traumatismes. Parmi les 56 cas de tétanos soignés dans le Service Médical de l'Hôpital de Tekirdag, pendant ces 11 dernières années, les 3, 3 des cas avaient été atteints à la suite des traumatismes insignifiants. Ce fait prouve la justesse de notre déduction.

Par contre parmi les 1576 blessés soignés dans le même Hôpital ces dernières trois années et demi, on n'a rencontré qu'un seul cas de tétanos. Ce sujet qui avait reçu une injection de 3.000 U. lors de son entrée au Service, avec toute probabilité avait été infecté par le bacille de Nicolaïer après et non à la suite de la première blessure. Ce bon résultat a été obtenu grâce au bon soin donné aux blessés, ainsi qu'au sérum antitétanique.

On accepte partout aujourd'hui que le toxoïde tétanique parvient à prévenir les manifestations cliniques du tétanos, en procurant une immunité active. Il semble, pourtant, que le vaccin antitétanique n'a pas obtenu un bon succès en Turquie, malgré les excellents résultats publiés à l'étranger. Il est donc juste de recommander aux soldats, ouvriers, paysans et aux enfants, qui sont toujours en danger de se blesser et de contracter la maladie, à la suite de leurs occupations ou de leurs jeux, de se vacciner contre le tétanos.

KOMBINE BİR ELASTİK LİF-MUNZAM DOKUSU BOYASI *

Prof. Dr. Perihan ÇAMBEL ve Mary HEISLER

Çevre, Tıp ve Sağlık Bakanlığı, Ankara, Türkiye Cumhuriyeti, Ankara, Türkiye

Munzam dokularının elastik ve kolajen dokularının boyamak için ihtelif metodlar vardır (Edwards, 1950; Lalbe, 1940; Verhoeff, 1908). Çok zaman bu metodlar ayrı ayrı kullanılır. M. M. Edwards (1950) gerek Verhoeff elastik lif boyama, gerekse Weigert elastik boyama Van Gieson munzam dokusu boyası ile birleştirerek bir kombinasyon yapmıştır. Levine ve Morrell'in (1941) ifade ettikleri gibi bilinen elastik lif boyaları "nispeten komplike ve vakit alıcıdır". Bu yazarlar elastik lifleri boyamak için basit ve emniyetli bir metod tarif ettiklerinden ve bunun için klorazol black E (Klorazol sıyahı E. C. I. No. 1, yayımlanmış renk indeksi No. 581) kullandıklarından, onların metodunu Van Gieson boyası ile kombine etmeyi düşündük. Van Gieson, kolajen lifleri kırmızıya, epitel ve adale dokularını asya boyar.

Boyama Metodu

Metod, alkaide ve formalinde serleştirilmiş sıcau dokularında (deri, deri kanseri, mide) kullanıldı. Bu dokular, ilüva ettikleri elastik lifler yüzünden tercih edildi. Önce, Van Gieson erilinin Weigert modifikasyonu kontrast boya olarak kullanıldı. Ancak, klorazol sıyahı E çok koyu bir boyama meydana getirdiği ve siyahımtarak bir kırmızı renk, koyu siyah boyanmaları beklenen elastik lifleri kamufle ettiği için, Van Gieson boyası için kullanılan satüre pikrik asit miktarı iki misline çıkarıldı. Bundan sonra, gerek elastik, gerek kolajen liflerin başanlı diferensiyel boyanması elde edildi. Metodun telerruati ve tatbik zamanları şöyledir :

- (1) Kılol veya toluolde deparafinize etmek.
- (2) Alçalan alkollerde hidrate etmek.
- (3) % 70 alkolden klorazol sıyahı E ye gecirmek ve burada bırakmak, 30 dakika.
- (4) Üç defa % 70 alkolde yıkamak.
- (5) Musluk suyunda yıkamak.

(Bu adama kadar 10 veya fazla lam bir aradı olarak büyük cam veya metal madeninden yapılmış boyama kaplarının lam askılarında muamele görebilir. Bundan sonra, her lamın başına muamele görmesi lâzımdır.)

- (6) Van Gieson modifiye boyasında boyamak, 3-5 dakika.

* Bu çalışma U.S.A. Sağlık İşleri Servisinin NIHI Müjren Enstitülerine C-876 numaralı Kanseri Araştırma Tübevatından yardım görülmüştür.

- (7) Musluk suyunda yıkamak.
- (8) Lamın üzerindeki kesitlerden kırmızı füsün akmayınca ve kesitlerde sarı renk husulüne kadar suda satüre pikrik asitte diferensye etmek.
- (9) Musluk suyunda çabuk yıkamak.
- (10) Dereceleri yüksek alkollerde çabuk yıkamak.
- (11) Ksilol veya toluolde şeffaflandırmak.
- (12) Kanada balsamında yahut sentetik reçinede kapatmak.

Boyalarm Hazırlanması

Van Gieson Boyası (modifiye) :

| | |
|---|----------|
| Asit füsün | 10 ml. * |
| % 1 suda solüsyon | |
| Pikrik asit | 200 ml. |
| Suda satüre solüsyon, aşağı yukarı 1.22 gm./100 ml. | |

Sonuçlar

Çeşitli dokuların veya komponentlerinin boyanmaları şöyle idi: elastik lifler koyu siyah, kolajen lifler kırmızı, epitel hücreleri ve adale lifleri sarımtırak kahve rengimsi, çekirdekler siyah, albino kullar (albino yani beyaz sıçanların deri parçaları kullanıldığından) sarı. Mükoid degenerasyon geçirmiş munzam dokusu sarımtırak-kahve rengimsi boyanmıştı. Şimdi altı aylık olan preparasyonlarda boyanmaların solmamış olduğu görülmektedir. Cannon (1937) gündüz ışığında 12 ay bırakılmış klorazol siyahı E preparatlarında solma müşahede etmemiştir.

Levine ve Morrill'in (1941) açıkça gösterdikleri veçhile elastik lifleri iyi gösteren beyaz siyah mikrofotograflar elde olunmaktadır (Bk. onların makaleleri, şekil 1). Conn'a göre (1946), klorazol siyahı, E nin meydana getirdiği siyah ve gri renk tonları fotoğrafı için elverişlidir. Mamafih, bizim kombine boyama tekniğimizdeki diferensyel boyanmanın demonstrasyonu için renkli kodakrom fotoğrafı tercih olunur.

Münakaşa

Klorazol siyahı E ilkönce Cannon (1937) tarafından histolojik bir boya olarak kullanıldı. Conn (1946), bu yazarın görüşlerini şu ifade ile destekledi: "...mordante veya diferensye edilmeden kullanılabildiği için değerli bir boyadır ve gerek nuklear gerekse sitoplasmik strüktürleri kesin bir şekilde göstermektedir."

Bir çok zaman, bilhassa munzam dokusu üzerinde yapılan araştırmalarda, vaktile Verhoeff (1908) ve yakın zamanlarda Edwards (1950) tarafından ileri sürüldüğü gibi,

* Birleşik Amerika Devletlerinde santimetre ölçüsü ve bunun rüsmü olan cc. yerine buğtia, daha eskiden bir ölçü olan mililitre (yani litrenin binde biri) ve onun rüsmü olan ml. tercihan kullanılmaktadır.

kombine bir elastik lif-kelatın lif boyası kullanmak çok lüzumlu oluyor. Ancak, elastik lif boyalarının metotlarındaki komplikasyonlar ve nispeten yakıt alıcı olmaları bu gibi kombinasyonların tatbik edilmesini güçleştirmektedir.

Yukarıda tarif edilen yeni kombinasyon çimel laboratuvarımızda basit bir rutin metod olarak kullanılmaktadır. Aynı ölçülerde seri halinde gerçekleştirilmiş preparasyonlar onar veya elliser, yüzer Van Gieson boyasının işine konmaları gerektiği adımı kadar kısa bir zaman içinde muamele görmektedirler. Bu kombinasyonun, gerek malzeme, gerekse çalışma zamanı itibarıyla Edwards (1950) tarafından teklif olunan kombinasyonlardan daha ucuz bulunduğunu anlatabiliriz. Bu kombinasyon bulunduğuz halde, gerek iki çeşit muayene doküman üfleri arasındaki anatomik münasebet görülebiliyor, gerekse bunların bulunduğu nisbi miktar tayin olabiliyor. Patolojik olaylar dolayısıyla elastik liflerde meydana gelen yapısal değişiklikler de kolaylıkla müşahade edilebiliyor.



A COMBINED ELASTIC FIBER-CONNECTIVE TISSUE STAIN *

Perihan ÇAMBEL, M. D. And Mary HEISLER, M. S.

Product Cancer Research Laboratory, University of Florida, Gainesville, Fla.

Various methods are available for staining elastic and collagenous fibers of the connective tissue (Edwards, 1950; Lillie, 1933; Verhoeff, 1908). It is usually customary to use these methods separately, although Edwards (1950) has recommended a combination of both Verhoeff's and Weigert's elastic fiber stains with Van Gieson's connective tissue stain. The known elastic fiber stains are "relatively complicated and time-consuming" as stated by Levine and Murril (1944). Because these authors reported a simple and reliable technic using chlorazol black E (C. I. No. 581) to stain elastic fibers, it was thought advisable to combine their methods with Van Gieson's stain known to stain collagenous tissue red, and epithelial and muscular tissue yellow.

Method of Staining

The procedure was carried out on alcohol and formalin fixed rat tissues (skin, stomach) known to contain elastic fibers. At first, the Weigert variant of the Van Gieson solution was used for counterstaining. Because this chlorazol black E combination produced a too intense staining in a blackish red shade masking partly the expected intensely black coloration of the elastic fibers, the proportion of saturated picric acid solution for making up Van Gieson's stain was increased twofold. Then, successful differential staining of both elastic and collagenous fibers was obtained. The steps and timings were as follows:

- (1) Deparaffinize in xylene.
- (2) Hydrate in descending alcohols.
- (3) Transfer from 70 per cent ethanol to chlorazol black E solution.... 30 minutes.
- (4) Wash in three changes of 70 per cent alcohol.
- (5) Wash in water.
(1 p. in this step 10 or more slides can be treated simultaneously in large glass or metal staining dishes. Hereafter, each slide is to be treated individually.)
- (6) Stain in Van Gieson's modified solution... 3.5 minutes.

* Assisted by Cancer Research Grant U-576 from the National Institutes of Health, U. S. 1966-67 Health Society.

- (7) Wash in water.
- (8) Differentiate in a saturated aqueous solution of picric acid until no more read fuchsin can be washed out and a yellow color develops in the section.
- (9) Wash quickly in water.
- (10) Dehydrate quickly in ascending percentages alcohols.
- (11) Clear in xylene.
- (12) Mount in balsam or synthetic resin.

Preparation of Stains

Van Gieson's Stain (modified):

| | |
|--|---------|
| Acid Fuchsin | 10 ml. |
| 1 per cent aqueous solution | |
| Picric Acid | 200 ml. |
| saturated aqueous solution, about 1.22 gm./100 ml. | |

Chlorazol Black E Stain:

| | |
|---|---------|
| Chlorazol black E (C. I. No. 581) | 0.5 gm. |
| 50 percent alcohol | 100 ml. |

Results

The colorations of different tissues and their components were as follows: elastic fibers intensely black, collagenous fibers red, epithelial cells and muscle fibers yellowish-brown, nuclei black, albino hair yellow. Connective tissue that had undergone mucoid degeneration stained yellowish-brown also. The stain has not faded in preparations that are now six months old. Cannon (1937) observed no fading of chlorazol black E after exposure to daylight for 12 months.

Good microphotographs can be obtained in black and white showing the elastic fibers, as clearly demonstrated by Levine and Morrill (1911). (See their figure 1). According to Conn (1916) the black and gray tones produced by chlorazol black E are well suited for photography. For the demonstration of the differential staining, in our combined staining technic, however, hodachrome photography would be preferable.

Discussion

Chlorazol black E was introduced as a histological stain by Cannon (1937). Conn (1916) supports this author's view, stating that "it proves to be a valuable stain because it can be employed without mordanting or differentiation and gives a very sharp clear-cut picture both of nuclear and cytoplasmic structures."

It is often desirable, especially in research on connective tissue, to use a com-

bination of elastic and collagenous fiber stains, as already proposed by Verhoeff (1908) and later by Edwards (1950). However, the inherent complications and relative tediousness of the elastic fiber stains complicate the carrying out of such combinations.

The new combination described above is now used in our laboratory as a simple routine method suitable for staining sets of slides simultaneously until the step when the slides are placed into Van Gieson's stain. It has proved to be more economical than those proposed by Edwards (1950) in both material and time. Using this combination the anatomical relationship of the two types of connective tissue fibers as well as the relative amounts in which they were present could be defined. Structural changes in the elastic fibers due to pathologic conditions could be easily observed.

REFERENCES

- CASSON, H. G. A new biological stain for general purposes. *London, Nature*, **120**, 542, 1927.
CONN, H. J. Biological stains. Hoeber, Publications, Geneva, N. Y. pp. 77 and 318, 1946.
EDWARDS, J. E. Methods for the demonstration of intercellular substances of the connective tissue. In *McClung's Handbook of microscopical technique*. Paul H. Hoeber, New York, New York, pp. 240-258, 1950.
LEVINE, S. H. and MORICELLI, C. C. Chlorazol black E, a simple connective tissue stain. *Stain Technol.*, **16**, 121, 1941.
LILLIE, R. D. *Histopathologic technique*. The Blakiston Co., Philadelphia, Pa., pp. 480-263, 1948.
VERHOEFF, F. H. Some new staining methods of wide applicability. Including a rapid differential stain for elastic tissue. *J. A. M. A.*, **50**, 876, 1908.
-

ZEHİRLİ ÖRÜMCEKLER

Sadık GÖREN

İstanbul, 1934

Çeşme Hükümet Tabibi Dr. N a m ı Ö z d e n i r tarafından yapılan bir mürettebat dolayısıyla örümcek konusu üzerindeki bu yazının yayımlanmasını faydalı bulduk.

Bu meslektaş, görevli bulunduğu bölgede, halk arasında B ö y ü tabii edilen ve iki tane örneğini yolladığı kara bir örümceğin, insanlarda ve hayvanlarda sığır sistemine atake eden, bütün vücutta sertlik hissi, ağrı, nefes almada güçlük ve ter gibi semptomlarla zehirlenme yaptığı ve bu semptomlarını, genel olarak bir hafta kadar sürdüğünü, insanlarda rastlanmamakla beraber, koyun ve atlarda ölüme de sebebiyet verdiğini kaydettikten sonra böyle hallerde kullanılmak üzere bir serum hazırlanıp, hazırlanmadığını ve gereken son tedavi usullerinin bildirilmesini istemişti.

Görevine bağlı ve müdakkik bu meslektaşımızın yazısına karşılık verilmekle beraber, gerek kendisini, gerekse yurdumuzun bir çok yerlerindeki örümcek aksidanları düşüncesiyle ilgili hekim arkadaşları biraz aydınlatmağı yerinde buluyoruz.

Hayvanlar âleminin korsanı, yol keseni, amansız bir gangsteri olan örümceklerin bazılarının zehirli olduğu çok eskidenberi bilinmektedir. **Aristot, Elien, Dioscoride** bundan bir çok defalar bahsetmişlerdir.

Hayvanlar, kendi aralarında, ne düşüncüler bilineyiz ama, bazılarının insanları hayrete düşürecek kadar enteressan ağlar ördüğü örümcekleri, karada ve suda yaşayan neveleri vardır. Bir kısmı mahir madenci ve marangoz, bir kısmı yüzücü ve usta dalgaçtır.

Tabiatın en usta bükücüsü ve dokucusu üşvanını ördüğü ağ dolayısıyla, kazanmış örümcek üstüne bir de efsane vardır :

Eski Yunanlılara göre örümcek - **A r a k n a** adlı bir kızdı. Bükme ve dokuma yarışmasında **A t h e n a** ilâhesinden üstün çıktığı için cezalandırılan **A r a k n a** örümceğe kalbedilmiş ve ömrünün sonunu bu harikulâde ağını yapmakla geçirmeğe mahkûm kılınmıştır. İşte bu masal yüzünden örümceğe, akrep, sıyan vesair yakınlarına ilmi bir ad olmak üzere **a r a k n i d a** denilmiştir.

Orta çağda örümcekler bir çok droglar ve aşk eksirlerinin hazırlanmasında kullanılmıştır. Kötü ve tehlikeli bir âdet haline almış olan örümcek ağının yaralara basılması memleketimizde olduğu gibi dünyanın her tarafında da hâlâ yapılagelmektedir.

Örümceklerin bazan lezzetli bir yemek, yahut da bir ilaç (bilhassa afrodiziyak) gibi kullanıldığına dair dokümanlar vardır. VI. yüzyılın Sta-Marta başpiskoposu Thomas Ortiz'in bildirmiş olduğu'na göre Venezüella'da bazı yerliler bu, örümcek ve kurtları yerirmiş. Bu, yalnız yerlilere mahsus olmayıp Da Guin'a'nın 1734 Nürenberg "Commercium Litterarium" ünde bulduğu şu reçete de enteressandır :

"Güzel ve büyük bir örümcek alınız. Bacaklarını ve göğsünü çıkarınız. Suda yıkayınız. Taze tereyağına batırıp yutunuz..." Bu tertip bazı yerlerde ağır misafirlere bir ikram teşkil edermiş!

Güney Amerika'nın bir çok eyaletlerinde kadınlar kocularının lüzumsuzluğuna karşı onlara yemeklerini görece örümcek karıştırırlarmış. Kameatka'da karlıktan korunmak ve doğurmak için kadınların örümcek yedikleri de bildirilmektedir. Örümceğin ekzitan bir ilaç Brezilya'da da tanınmıştır.

Örümcek literatürde çeşitli omecopuların yazılarına rastlanmaktadır. Omecopular örümcek ve böcek zehirleriyle çok uğraşmışlardır. Bunu Avrupalılar gibi Amerikalılar da yapmışlardır. Döşentiler, sima, troyinatik karameleler, emojitai, meten, mörpürü emorrajik, nevalip, isterik olaylar, kore, bu ağrıları, deniz tetmesi, boğdömlerleri, ve daha bir takım hallerde farmakopiye bile sokulmuştur.

Bundan sonra bir çok nemleketlerin yerlileri arasında örümcekler ve ağları çeşitli maksatlar için kullanılmıştır. İpek böceğinin ipeğine nazaran daha değerli olan örümcek ipeği bazı teknik ületiler de görmüştür. Fakat bu hayvanları bir arada kavga ettirenle yapılmışın inkarızlığı dolayısıyla pratikte geniş saha bulamamıştır.

Lepros'a, çeşitli deri hastalıklarına, alkoldeki ektizelerinin kullanılmasında bir zamanlar Meksika'da moda olmuştur. Bugün bile aktar dükkânlarında örümcek zehirli nemleketler vardır. Aynı Aristot'a'nın devrimden farkız yerler hâlâ mevcuttur !

Vahşi kabilelerin çoğu örümcek zehirini kullanmışlardır. Kaliforniya ve güney Afrika aşiretleri oklarının ucuna örümcek zehirli süterler. Yahut yavaş, yavaş öldürmek istedikleri düşmanları üzerine ataktıkları tozlara örümcek zehiri de karıştırırlarmış.

Bazı örümceklerin zehirli olduğuna dair yapılmış deneylerin tarihi hayli eskidir. 1679'da Baglivi bir tavşanın dudagını İtalya'da bulunan ve Tarantul denilen örümceğe yaptırmış. İki saat sonunda hayvan hareketsiz yatmış, ağrı ve siyahlayan dudaklarında ödem artarak tavşan beşinci gün ölmüştür. O zamanki kayıtlara nazaran otopside, beyinde kuvvetli bir enflamasyona, benekli emorajilere rastlanmıştır. Damardaki kan siyah olup pıhtılaşmıştır. Bu tarif bugüne de uyar. Güney İtalya'da örümcek sokmasından olduğu sanılan tarantulizm yahut tarantizm diye anılan hastalık tarihte uzun bir yer tutar. Acayip ve son derece korkunç ve salgın bir mahiyetli, göcteren bu hastalık, Taranto yakularında olması dolayısıyla halk arasında Tarantul denilen (*Lycosa tarantula*) büyük bir örümceğin sokmasına atfedilmişti. Bazan gülme, bazan ağlama ile devamlı iltilâç ve çırpınmalar içindeki hastalar hareket

ve işaretler yaparak alabiliçliklerine bğırır ve bunların iyi edilmeleri için buap bir hale gelinceye kadar kuvvetli müzik aletleriyle ve özel alienklerle, saatlerce dansettirirlermiş. Böylece terletilmiş ve bitap düşen hastalar derin bir uykuya dalarak ölü bulurlarmış. Uyandıklarında geçirdikleri krizi hatırlamazlarmış. Rivayete göre diğer tedavi usulleri, hatta başka müzik parçaları dahi tesirsiz kalmış!

İtalya'nın bazı bölgelerinde buna hâlâ inanışların bulunduğu söylenir. Gerek İtalya'da, gerekse diğer Avrupa memleketlerinde sahnin şeklindeki bu tıfırlı zehirli kayıbolmuş ve de bazı yıllar bir örümceğin çoğalmasında önemli aksidanlar da bildirilmiştir. Meselâ 1830-1834 yıllarında orakçılar arasında, bazılarında ölümle sonuçlanan, bir çok vakalar bildirilmiştir. Gerek Avrupa'da, gerekse Rusya'da muhtelif tarihlerde örümceklerin sebep oldukları fenalıklara karşı özel komisyonlar teşkil edilmiştir. Gene rivayete göre 1838-1839 yıllarında doğu Rusya taraflarında bazı memleketlerde, koyunlar arasında örümcekten ölüme 70 bin kadar ölüm husule gelmiştir! Bu inanılmayacak bir rakamdır.

Diğer memleketlerde inşular arasında, yahut deve, beygir ve koyunlarda ölüme sebebiyet veren bir çok örümcek aksidalarına literatürlerde rastlanmaktadır.

Örümcekler üzerindeki ciddi araştırmalar XVIII. yüzyılda başlar. Örümceklerin ciddi aksidanalara sebebiyet verdikleri uzun münakaşalara vesile olmuştur. Bir çok deneyler de yapılmıştır. Bu deneylerin usulünde yapılmayışı, bazılarına bu hayvanların zararlı olmadığı kanaatini vermiştir. Fakat güney Amerika'da, bilhassa Şili'de Puga Borne'u'nun 1875 de başladığı ve sonra Arjantin'deki araştırmalar bu hususu aydınlatmıştır. Arjantin'li araştırmacı Baldomero Sommer ve Nicolas V. Greco 1910 yılında örümceklerin sebebiyet verdikleri aksidanları **Araneisme**, yahut **Arnaedisme** tabiri altında işaret etmekle bu işin önemini göstermiştir. O tarihlerde Peru, Birleşik Amerika, Madagaskar, Avusturalya, Yeni Zelanda, Türkistan ve Rusya taraflarında da örümceklerin mucip oldukları aksidanlar tanınmış ve bir çok önemli yayınlar yapılmıştır. Denilebilir ki, her memleket kendi bölgesindeki zararlı ve zararsız örümcekleri etüd ederek bunları ayırmıştır. Avrupa'daki örümcekler arasında en şiddetli zehirli bulunan **latrodectus** (L. 13 — guttatus) çeşididir. Bu örümceğin Amerika'ya mahsus varyeteleri vardır. Ctenes familyasındaki örümcekler güney Amerika'da çok bulunur. Ve en zehirli olarak tanınır. Bu örümcek bir insanı bir kaç saat içinde öldürür. Asya'da ve Türkistan taraflarında Rus yazarlarının üzerinde bir çok çalışmalar yaptığı L. 13 — guttatus'un dışında, diğer örümcek zehirlerine dair fazla bir bilgiye rastlanmamıştır.

Memleketimizde örümcek sokmasından olma aksidanalara dikkat nazarı cekecek kadar herhalde çok olmadığından ki, yurdumuzun zararlı ve zararsız örümcek çeşitleri üzerinde yapılmış bir etüde nasılayamadım. İlgili Profesör arkadaşlarımla konuştuk. Bize buna dair bir bilgi veremediler. Örümcek konusunun da diğer bakkir konular gibi olduğunu ve henüz ele almağa fırsat bulamadıklarını söylediler. İhtisas veya doktora yapacak kimselere örümcek konusunun tez olarak verilmesi faydalı bir hareket olacaktır. Bu düşünce ile temennilerimizi burada tekrarlıyoruz.

Evlrimizde örümceğe rastlamak çoğun uğur sayılır. Şüphesiz bunlar zararsız örümceklerdir. Halkımızın h ö y ü adını verdiği örümcekler ise fonalığını müşahede ettikleridir. Fakat bu ad bazı bölgelerde kara, bazılarında üzeri tüylü ve açık kahve renkteki iri örümcekler için de kullanılmaktadır. Her ne olursa olsun bahar mevsimlerinde ve bilhassa kuraklık zamanlarda geceleyin bazı evlerimizde rastladığımız bu örümcekler, aksidalarını görenlerce son derece korkuyu mucip olur. Ve imhâsı yapılmadan insanı uyku tutmaz. Okurlarımız arasında buna hak verecekler bulunacaktır.

Çeyme Hükümet Tabibi Dr. Nami Ö z d e m i r 'in yolladığı iki örümcek numunesinin bulabildiğimiz kitaplardan faydalanarak, yapıları semptomları da göz önünde tutarak siyah bir *latrodectus* varyetesi olduğunu sanıyoruz. Bulgaristan taraflarında da rastlanan bu örümceğin yurdumuzda da aksidanları mucip olacağı şüphesizdir. Bu iki örümceğin zehir apareyleri havanda iyice ezildikten ve 2 cc. serum fizyolojikle süspansiyonu yapıldıktan sonra fare ve sıçanlara 0.1 ve 0.5 cc. üzerinden adale içi zerk yaptık. Fareler, zerkii 5-20 ci dahikasında tüylerde ürperme, ardlarda parezi, teneffüsde sürat; sallantılı yürüyüş gösterdiler. 0.5 cc. alan farede zaman zaman bütün vücutta kısa titreme hali müşahede edildi. Parezi hali gittikçe arttı ve bütün vücutta sirayet etti. Fareler kamularını yere sürterek, son derece mecalsiz bir halde zorla yer değiştirebiliyorlardı. Gittikçe teneffüs yavaşladı. Biri 3.5 saatte (0.5 cc. alan), diğeri (0.1 cc. alan) 19 saatte öldü. Sıçanlarda ise bilhassa 0.5 cc. alanda 20. dakikaya doğru zerk yapılan baeakta parezi, tüylerde ürperme, teneffüsde hızlaşma kaydedildi. Zamanla bu semptomlar kayboldu ve sıçanlar öldü.

Bu deney örümcek sayısının azlığı dolayısıyla daha başka deney hayvanlarında etüd edilemeyişi ve bundan başka örümceklerin tutulmasından iki ay sonra ve tarihi tespit edilemeyen ölü örümceklerle yapılmış olması bakımından tam bir fikir vermeğe elverişli değildir. Zira üzerinden zaman geçmiş, kurumuş zehir süspansiyonları ile yapılmış zerklere bazaran örümceğin tutulması daha şiddetli ve tesiri daha çabuk olduğu deneylerle ispat edilmiştir.

Örümceklerin Zehir Aparentleri — Sefalo-toraksın birinci çift apandislerini sonundaki iki guddeden ibaret olup, bunlar son derece kitinleşmiş, hareketli birer kroşeye bağlıdır. Bu zehir bezlerinin yeri ve gelişmeleri çekil ve hali örümcek gurupları arasında değişiklik gösterdiğinden tasarıfda önemli bir karakter olarak ele alınmıştır.

Zehir bezi, civarındaki adaleye nazaran daha beyaz ve daha refranjanıdır. Biri muntazam, üstüvane biçimi ampul şeklinde hakiki bez, diğeri gelişerin ve bezin uzunluğuna göre çayı değişebilen dış kanalı gibi iki kısımdan ibarettir. Zehir bezinin boyu, aynı tür içinde bile, örümceğin yaşına göre değişmeler gösterir. Bu zehir bezlerinin büyüklüğü örümceklerin cüsesine uymaz. Cüsesi küçük veya orta olanlarda daha büyüktür.

Zehir apareyi, başlıca bir avlama silâhidir. Bunu hayvan avını paralyze etmek için kullanır. Düşmanları için de bundan faydalanır.

Örümcek zehirinin aktivitesi - Son derece değişmeler gösterir. Her türün zehirinin hassaları, bezlerinin cesameti ile de ilgili değildir. Meselâ zehir bazı son derece büyük olan bazı örümceklerin zehiri az toksik olduğu halde *Latrodectus mactans*'ın zehir bazı küçük, fakat zehiri bir insanı öldürebilecek kadar kuvvetlidir.

Zehirin aktivitesi örümceklerin yaşadığı yere değişir. Burada beslenme tarzının da rolü iharef edilmiştir.

Örümceğin zehiri, zehir süddeleri dolaşırken bu hayvanları etkilemek suretiyle şerhlerleri kiretlerinden çok küçük damlacıklar halinde gelecek zehiri ince pipet vasıtasıyla veya bir saat sonra toplamağa elverişlidir. Bu suretle çok az bir mahsul alınır. Bu amaçla bazı terkikler için hayvan öldürülmeden önce yutulacak işler içindir. Genellikle örümcekler jeda edilir. Zehir bezleri ösuke suretiyle dışarı çıkarılır. Sonra bir havanda serum fizyolojikle iyice yıılır. En iyisi zehir bazı dışarı alınduktan sonra kanunla kutanmak için önce bir miktar serum fizyolojikle yıkanması, bundan sonra taras alımıdır. Sığır için önce yulduz delinmek suretiyle zehir alınmalı ve 37° derecede kurutulmalıdır. Akrep zehrinde olduğu gibi öskenek zehrinde de zehir sonuçlar temin için en iyi kurutulması zehirle katılmalıdır. Bu suretle elde edilen zehir miktarı örümceğin türüne, yaşına, kızışma halinde bulunup bulunmadığına göre değişir. Ortalama olarak bir örümceğin 0,25-2 miligram zehir üretebilir.

Örümcek zehirinin Fiziko-Şimik durumu - Süddeden henüz çıkan zehir, berrak damlacıklar halindedir. Hafif refrensu olup su ile karışır. Bir yazar (Faust) zehrinin acı özelliğinin sebebi olarak M. Pleschke ve J. Veillard böyle bir şey tahminde bulunmuşlardır.

37° derecede kurutulduğunda pek az kabız yapmış ve bir çok örümcek türlerinde hemen beyazlaşır. Bazı az çok sarmal bir kabızya verir. Kurutulmuş zehir, orijinal hacminin dörtte biri kadar gelir. Gerektiğinde süddeler alınmış, gerekse kurutulmuş zehirle hazırlanan süspansiyonlar albüminceal reaksiyon verir. Zehrin reaksiyonu üzerinde yapılan incelemelerden burada daha çok kabız olduğu görülmüştür. Soğuk mevsimlerde kula beraber zehir de soğuk tıpta çok mevsimlerde bir yavaş kula beraber alkali reaksiyon verir.

Zehir proteik tabiatlıdır. Horanetren, süslenmesinde müesses ve antiserumu ile nötrüleşir ve lipoidlerle atente olur.

Fizyolojik etkisi - Örümceklerin gruplarına ve türlerine göre önemli değişiklik gösterir. Bu bahar etüd edebilmek için örümcek zehirlenmiş toksik, gangren yapıcı, emolitik, proteolitik ve koagulan tesirlerine pöz atarak izlenmiştir.

a) **Toksik etkisi** : Örümceklerin zehirlenmiş direkt tesirleriyle husule gelen çeşitli fonksiyon bozuklukları göz önünde tutulmuştur. Bilhassa sinir merkezleri üzerindeki tesiri önemlidir. Nörotrop bir zehirdir. Uyandırıcı, yahut uykutrop vasıfındadır. Az çok uzunca bir ajitasyondan sonra güçlü bir uyusukluk yaparlar. Şiddetli hal-

lerde solunum adalelerinin paralizisi de husule gelir. Lokal kramplar, irticaçlı kontraksiyonlar yapar. Kan tazyikini yükseltir. Nefes alma ve kalp hareketlerini yavaşlatır. Bazan bronşik spazmlar da yapar. Vücut sıcaklık derecesini düşürür. Şiddetli acı tevlid eder. Bu acı, zehrin girdiği yerden etrafına doğru yayılır. Zehrin girdiği yerde bir anestezi bölgesi husule gelirse de, soursadan son derece bir ipestezi hali zuhur eder. Kusmalar, spazmodik işemeler vukua gelir. Bu nörotop zehir, tükürük, burun akıntısı ve gözyaşını son derece artırır. Terletir. Diyarre de yapar. Bazı örümcek zehirleri, deney hayvanlarında, karaciğer ve böbreklerde bilhassa ölüm uzadığında şiddetli değişiklikleri de mucip olur. Yağlı dejeneressans, böbreklerde bir çok emorrajik infarktüsler yapar. İnsanlarda bazan zehirlenmeyi takip eden ikinci günde ikter ve emoglobinüri de görülmüştür.

b) Gangren yapıcı etkisi : Şerh nörotrop zehire nazaran, zehiri gangren yapan örümcek türleri de vardır. Lokal az hacimli basıt bir ödemden başlayarak buna bazan eritem ve ekimozik lekeler de tafakat eder. Nokta, nokta siyahımtarak eskar, yahut altındaki adalelerin meydana çıkmasına kadar giden deri harabiyeti de müşahede edilir.

Gangren yapan zehirler, bilhassa deri dokusuna dokunurlar. Adaleye bir şey yapmazlar. Deney hayvanları üzerinde çalışırken bu noktaya önem vermek lazımdır. Yani örümceğin sokması taklit edilmelidir. Zerkler deri içine yapılmalı ve konsantre zehir süspansiyonu ile çalışılmalıdır.

Gangren olayının gelişmesi ve kötülüğü şüphesiz zehirden zehire değişir. Bu olayın mekanizması karanlıktır. Yılan zehiriyle benzerliğe dayanılarak, örümcek zehirinin proteolitik, pıhtılaşma, emolitik, vazokonstriktör, hücre vitalitesi üzerindeki direkt tesiri gibi bir takım faktörler etüd edilmiştir.

Emolitik etkisi : Bazı örümceklerin zehirin iktero-emolitik olaylara sebebiyet vermesi emolizin üzerinde araştırmalara vesile teşkil etmiştir. Bazı yazarlar (Sachs, Kobert) örümceğin totalinin iussersiyonunda hem toksik, hem de son derece emolitik hasa bildirmiştir. Ancak zehir guddesinden elde edilen saf zehirle yapılmış araştırmalarda bunun meydana konulamayışı bir vakiadır. In-vitro araştırmalarda bunun ispat edilemeyeşi, halbuki sokulan kimselerde bazı yazarların müşahede ettikleri alyuvar sayısının son derece azalmasını, zehrin; alyuvarlara direkt bir tesiri ile olmayıp bunun karaciğer hücrelerine olan toksik etkisiyle ilgili bulunduğunu zannettirmektedir. Bu da ikterin ve kanda safra tuzlarının meydana gelmesiyle izahını daha iyi buluyor demektir.

Pıhtılaştırma ve Proteolitik Etkisi — Örümcekle sokulmuş ve ikterocemolitik hal gösteren bazı kimselerde kanın pıhtılaşmasında uzama husule geldiği müşahede edilmiştir. Bunun, kanın pıhtılaşmasını sağlayan unsurlar üzerine zehirin direkt bir tesiriüden olmayıp, gene karaciğere olan tesiri ve kana karışan safra tuzlarıyla husule geldiği sanılmaktadır. In-Vitro yapılmış deneylerde kanın pıhtılaşmasını uzattığı, bazı örümcek zehirleriyle müspet sonuç vermişse de, bazılarında bu aslâ ispat edilememiştir. Proteo-

litik hassa üzerinde hiç bir yazar müspet sonucu varamamıştır. Nörotrop veya gangren yapıcı kudretleri haiz çeşitli örümcek zehirleri üzerinde J. Vellard'ın deneyleri de menfi kalmıştır.

Fizik ve Şimik Ajanlara Dayanıklığı — Örümcek zehirini hassalarına göre bu dayanıklık başka, başkadır. Mesela nörotokik hassa, genel olarak, daha dayanıklıdır. Halbuki gangren yapıcı hassanın izalesi daha kolaydır. Bu da örümcek zehrinde birbirinden ayrı iki tesirin etüdüne kolaylık sağlar.

Sulandırma, bazı zehirlerde (gangren yapan) önemlidir. Sırf nörotrop zehirlerde ise tesiri azdır. Ancak semptomlarda az bir değişiklik husule gelir. Yaşlı bir *ctenus ferus*'ün sokması ile fare 1-2 dakikada, sıçan 8 dakikada, kobay 10-12 dakikada ölür. Halbuki taze bir zehir güddesinin zehiri sulandırıldıkta (bir güddeye 1 cc. su) fare ancak 20-25 dakikada, kobay 30-40 dakikada ölür. Gangren yapan zehirler ise sulandırmaya işinden son derece müteessir olur. Bunlarda semptomları görmek için son derece konsantre sulandırılmış zehirle çalışmak lazımdır. Koyunlardan serum istihsal edilirken *lycosa raptoria*'nın zehirinden 5 miligram 1 cc. suda sulandırıldıkta zerk noktasında kuvvetli bir nekroz yaptığı, halbuki aynı miktar zehir 5 cc. su ile zerkedildikte bu kuvvetli reaksiyonun husule gelmediği müşahede edilmiştir.

Örümcek zehiri süspansiyonlarının — 4° derecede saklanması çabuk atenuasyonu (2-3 günde) mucip olur. Gliserin katmak bunu daha hızlandırmıştır. Toksisitenin azalması, hatta kaybolmasına mukabil antijenik kudret baki kalır. Bu da ancak 6 ay kadar sürebilir.

Rutubetsiz saklanmak şartıyla 37° derecede kurutulmuş zehir aktivitesini uzun zaman muhafaza etmiştir. Zehir üzerine hararetin tesiri büyüktür. *Lycosa*'ların zehiri 65° derecede 15 dakikada, gangren yapıcı hassasını önemli surette kaybeder. 70° derecede bir şey kalmaz. Buna mukabil nörotrop zehirler daha fazla dayanmışlardır. Ancak 90°—100° derecede tamamen harap olurlar.

Örümcek zehiri, ultraviyolenden çabuk müteessir olur. Buna mukabil enfraruj ışınlar takdir edilebilir bir tesir yapmamıştır.

Halk arasında zehirli örümcek sokmasında kullanılan bazı şimik maddelerin in-vitro kısa bir temastan sonra zehiri değiştirdiği görülmüştür. Mesela permanganat, sudkositik, amonyak solüsyonlarının ancak ölümü geciktirdiği müşahede edilmiştir. Buna mukabil hiposülfid dö sud, klorür dor ve kromik asid solüsyonları ise semptomlar üzerinde herhangi bir değişikliği yapmamıştır. Toksikite üzerinde önemli modifikasyonu ancak lipoidler yapmaktadır.

Özel zehir bezlerinin dışında örümceğin vücudunun multelif yerlerinden ve yumurtalarında *arachnotoxine*, *arachnolysine*, *epeirolysine*, *epeiratripsine* gibi muhtelif adlar altında diğer toksinler de çıkarılmıştır. Örümceğin bütün vücudunun maserasyonu ile elde edilen bu maddelerin, deney hayvanlarında uyuzukluk, ihtilâc, nefes darlığı, damar

tazyikinin azalması, solunum cihazı ve kalpte paralizi. kan pıhtılaşmasında cabukluk yaptığı ve bundan başka kuvvetli emolitik tesiri ve proteolitik hassası mütalâa edilmiştir. Daha sonra gene bir çok örümceklerin vücudündeki tüylerin, bu hayvanın üzerinde çalışanların, yahut geceleyin derileri üzerinde dolastıkları kimselerin az çok şiddetli bir kaşıntıya uğradıkları da müşahede edilmiştir. Bilhassa mygaleler son derece ürtiker yaparlar. Bunların karnalarında, ayaklarında ve bacaklarında keçeleşmiş manzarada çok ince tüyler vardır. Bunların deri ile teması şiddetli bir kaşıntı, geniş eriteme dökleri, bezelyemtrak papüller yapar. Bazan bun erüğüyorlar jeneralize olarak hakiki bir ürtiker manzarası alır. Bu da 3-6 gün sürer. Son derece sıkıdır. Bu tüylerin bu hassasium ve kurutulmak ne de uzeri müfedit alkol veya formolde tutulmuşla şiderilemediği, ve arlerinin tamamen mekarek olduğu bildirilmiştir.

Tedavi -- Örümcek sokmalarının sık vukua geldiği yerlerde buna karşı kullanılan tedavi yılan ve akrep sokmalarında spesifik serum tedavilerinin icadından önceki zamanlarda olduğu gibidir. Örümcek sokmasına karşı dünyanın her tarafında çeşitli tedavi usulleri tatbik edilmiştir. Bunların arasında pek acayip olanları da vardır. Mesela, Bolıvya'da sokan örümcek ezilerek yara üzerine basılır. Bazı yerlerde ise bitkiler kullanılır. Santıyago'da calgo çalılarınışı. Bina mukabil Meksika'da bazı yerli halk **L. marctans** denilen ve şiddetli akıdına sebep olan bu hayvanın sokmasında, örümcek büyüklüğündeki siyah ve kırmızı bir bakla kullanılıyormuş. Kolombiya'lılar ise insan dışkıını sulandırıp içirirlermiş. Yahut hastayı **guayacan** denilen bir otun samanını ateşleyerek, cırcıplak flambe ederlermiş. **Amargosa** denilen bir ot kokünün dekoksiyonu da kullanılmış. Yeni Zelanda'da ise Maoris'ler hastanın iyi olması için ısırın örümceğın ölmesinin şart olduğuna inanırlarmış. Eger mücrim bulunmazsa, hastanın mutlak öleceğini sanırlar ve bu uğurda kulubelerini bile yakarlarmış.

Yurdumuzda, yer yer, çeşitli usullere başvurulmaktadır. Hemen kesilen bir hayvanın sıcak eti arasına yara yerini tarmak, bal lapası koymak, bol kahve veya çay içirmek gibilerini gördük.

Lokal tedavi, zehirim organizmaya yayılmasından önce harap edilmesi esasına dayanır. Sokulan yere permanganat dö potas, amonyak, çeşitli ipokloritler, fenol, klorüddor zerkleri yapmak, kotere etmek, ağzı veya vantozla emmek, ligatür koymak gibi şeyler uzun zamandır kullanıla gelmektedir. Fakat bunlar hekimler tarafından faydalı bulunmuş değildir. Bilhassa lokal kuvvetli nekroz yapan zehirlerde derinin ve dokunun bozulmasını mucip olduklarından ayrıca tehlikelidirler de.

Zehirim fizyolojik tesiri gözönünde bulundurularak acıyı azaltmak için semptomatik tedavi düşüncesiyle sıcak banyolar, morfin, kloral, atropin, paralizi hallerinde istirkinin, kalbi düzeltmek için ve genel durumu kuvvetlendirmek maksadıyla dijitalin, kafein, adrenalın, vilkanfre zerkleri tavsiye edilmiştir. Hakikaten hafif veya orta şiddette zehirlenme hallerinde bu gibi şeylerin hastaları iyiye götürdüğü ve semptomları kısalttığı müşahede edilmiştir. Şüphesiz en iyi ve spesifik tedavi serumla müdahale ise de bunun yokluğu halinde hastalara derhal yatak istirahati, damar içine % 10 kalsiyum

glükonat solüsyonundan 10-20 cc., derialtına 15-20 miligram morfin sülfat, yahut 30-60 miligram kodein sülfat zerkli son kâğıtlardaki tavsiyeyedir. Şiddetli zehiri olan örümcek sokmalarında bunlar işe yarar. İşe bu kabil müdahalelerle iyi sonuç alınmayan vakıların sık görüldüğü memleketlerde tipki yılan serumu - Akrep serumu gibi örümcek antiserumları hazırlanmasına zâruur basıl olmalıdır.

Örümcek Serumı - Örümceklerden çıkardığı zehir miktarının gayet az olması serum hayvanlarına minimumde kolmak için yeter zehirin temininde doğruduğu zorluk uzun zaman sürmektedir. Buna karşılıkta örümceğin totalını maserasyonunun bir antiven gibi kullanılması da ekib edilecek serumun zayıf bir üretri görülmemiştir.

Bu deneylerde serum, örümceğin vesivelerine kâğıtları - maserasyonunu zerk için kullanılmaktadır. Bu da aslında bir antiven değildir. Yılan zehirinde hasta hayvanları kâğıtları - maserasyonunu kullanarak bir aydın üretri görüldüğü serum üretri zehir pıvesitler gibi henüz sırtına koyulmadan derisinde de hastanın işe geçmektedir. Bundan bir üç yıl sonra K. A. S. T. S. W. da buna benzer deneyler yapılarak tabii antiven üretri görülmüştür.

Örümcek zehiri serumu K. A. S. T. S. W. gibi araştırmacılar laboratuvar hayvanlarından serum ve serumu üretri bu hayvanlar örümceklede alınarak yapıldığı deneylerde serum üretri görülmüştür. 1925 de J. A. S. T. S. W. ve K. A. S. T. S. W. L. V. B. S. T. S. W. serum üretri görülmüştür. Aynı zamanda 1928 yılında A. S. T. S. W. Latrodectus mactans nebulae kara akır bir serum hazırlamıştır.

Antiven zehiri serumu üretri görülmüştür. J. A. S. T. S. W. serum hayvan olarak koyunlar kullanmıştır. Bu hayvan bir zehir serumu kâğıtları kullanarak zerkleri her gün ve derialtı yolla yapmak ve son zerkde 10 zehir bezi defaten vermek suretiyle 15 gün zerkde hayvanı total 35 hafta zehir güdülü zerklemiştir. Bu zehileri zerk sonunda serum üretri görülmüştür. Son zerkden bir hafta sonra ekib edilen serumun fareler üzerinde (Serum - zehir halısı bir saat üç saatte derialtıdan sonra) üretri görülmüştür. Bu deneyden sonra yılan zehir de yapıldığında bunu kurutmuş ve zerk sırtında serum üretri görülmüştür. gram hesabıyla güdülü zerkde (0.001 miligramdan - - 60 miligram kadar), total olarak 240 miligram zehirin haftada 3 defa derialtı yolla zerkde 5 ay gibi bir zerkde sonunda elde ettiği serumu bu defa bu çeşit örümcek zehiri son derece duyarlı olan hayvanlar üretri görülmüştür. Bu serumun pratikte insan ve hayvanları 5 cc. üzerinde zerkde 2-3 saat içinde semptomları bir coşunda iyileşme husule getirdiği müstade edilmiştir.

Nekroz yapıcı hassası malik Lycose'ların zehiri serum hazırlamak biraz daha zordur. Bu örümceğin zehirinden çok fazla zerkler yapıldığı habile serumun kalitesi pek hafif yükselmiştir. Geue koyunlar üzerinde serum hazırlanmıştır. 3 ay sonunda 0.15 miligramdan - - 660 miligram kadar, total olarak 4.216 gram zehiri derialtı yapılmış zerklerinde daha 7. haftanın sonunda serumunu 0.2 cc. miktarı zehiri nekroz yapıcı hassasını önlediği, 10. hafta sonunda ise 0.01 cc. için buna muvaffak olduğu

görülmüştür. Bundan sonra tekrarlanan daha kuvvetli zehir dozlarıyla yapılmış zerklerle serum 0.004 cc. miktarda aktif bulunmuştur.

1925 yılında hazırlanmış bu serumla güney Brezilya'da *Lycosa raptoria*'ların sokmalarındaki 5 cc. üzerinden tabikiinde bir kaç saat içinde lokal ve jeneral, her bakımdan semptomlarda gerileme müşahade edilmiştir. Ancak geç kalmış ağır vakaları bu serum kurtaramamıştır.

Örümcek sokmalarında iş yapan örümceğin necini tısumadaki zorluk dolayısıyla monovalan serumlar o kadar fayda bulmamıştır. Bilhassa bir kaç çeşit tehlikeli örümceğin bir arada bulunduğu bölgelerde bu zorluk daha önemle kendini gösterdiğinden Sao Paulo'da olduğu gibi polivalan serumların hazırlanması icap ettirmiştir. Meselâ Brezilya'da tespit edilmiş üzere *Ctenus* ve *Lycosa*'ların yaptıkları aksidantlar önemli olduğundan o bölgelerde polivalan serumla büyük faydalar sağlanmıştır.

Valjınasyon — Atoksik bir aşı hazırlanması insanları vaksine etmekten ziyade, serumu istihsal edilecek hayvanlara tabikte daha iyi bir emere arzeder. Böyle bir aşının sayesinde serumun istihsal müddeti kısıldığı gibi, saf zehirle husule gelen aksidenlar da önlenmektedir.

Örümcek zehrinin serum fizyolojikle konsantre solüsyonlarına glicerin (0.3 gram zehire 1 gram üzerinden) katmak ve sonra 37° dereceli tüvde jelle hal almaya kadar bırakmak ve bir kısım zehir için hepatik lipoidlerden 5 kısmı katmak gibi bir metod bildirilmiştir. Böylelikle 37° derecede 6-8 hafta sonunda hemen, hevesi atoksik bir mahsul elde edildiği ve bu biçim aşı ile koyunlara yapılmış zerklerle, ne lokal ve ne de jeneral reaksiyon görülmediği, 7 hafta zarfında tekrarlanan ve totali 205 miligramı bulan zehirle ikmal edilen iramünizasyondan sonra kudretli bir serum çıkarıldığı bildirilmiştir. Bu da aşının, bu bakımdan, pratik değerini işaretler.

Örümceklerle savaştık — Örümcekleri imha için bir çok simik maddeler denenmiştir. Bunların çoğu müessir bulunmamış, bazıları ise orta derecede bir tesir göstermiştir. Kreozot müessir ise ile bu maddenin evlerde kullanılması mahzurlu olduğundan pratiğe girmemiştir. 1944 yılında Vargas D.D.T. yi *Latrodectus mactans* çeşidi örümcekler üzerinde denemiş ve iyi sonuç almadığını bildirmişti. Halbuki 1946 da Van Riper ise D.D.T. nin Kerosene'deki 10-100 solüsyonunun müessir bulunduğunu bildirmiştir. Bundan sonra Deane P. Furman ile Hasip Kurtpınar'ın diğer ensektisitlerle mukayeseli olarak ele aldıkları D.D.T. keza müessir bulunmuştur. Bundan başka Benzene hexachloride ve Chlorthane gibi preparatlar da uygun sonuç vermişlerdir. Bir kadem kareye 150 miligr. D.D.T. isabet etmek şartıyla D.D.T. nin *Latrodectus mactans* çeşidi örümceklerle çok iyi tesir ettiği ve bunun 6-12 hafta kadar reenfestasyonları önlediği de işaret edilmektedir.

L İ T E R A T Ü R

- F. Hakkı — İnanı (Meydan) Tıbbi ve Ziraat, 1928.
Huzar, Aukhropodet, 1935.
J. Veillard — La Veille des araignées, 1930. (Meydan ve Çiç. Dergisi).
Deane P. Furman and Hasip Kurtpınar — Jour. Economic Entomology, 41.

LES ARAIGNÉES VENIMEUSE

L'antiquité a connu les propriétés venimeuses des araignées. Comme dans beaucoup de contrées du monde, les rats d'araignées sont aussi connus dans notre pays. Cependant les accidents mortels sont bien rares en Turquie. Les Espèces dangereuses pour l'homme et les animaux sont mal connues. Les araignées venimeuses en Turquie responsable d'araignées dans le pays sont communément appelées *hârî* = *haraya*.

Le Dr. Nani Özdemir, médecin de la sous-préfecture de Tebechiné (Préfecture d'Ézmir) nous a envoyé deux araignées et qu'il les tenait comme responsable des accidents sérieux pour l'homme et parfois mortels pour les moutons et les chevaux. Leurs morsures engendrent chez l'homme les symptômes comme DOULEUR, RELAXISSEMENT des MOUVEMENTS RESPIRATOIRE, CONTRACTURE GÉNÉRALE des MUSCLES. Ces symptômes soulèvent un caractère nerveux.

En profitant de cette occasion nous avons fait quelques expériences que nous donnons les résultats en résumé ici-bas :

1 — Selon les caractères généraux et les symptômes qu'ils produisent, ces araignées se rapprochent à la variété noire de *Latrodictes*.

2 — L'état de la toxicité de la suspension, que nous avons obtenu en triturant dans un mortier les céphalothorax de ces deux araignées et en diluant dans 2 cc. d'eau salée, nous a montré que :

a) La souris est une animale sensible à l'injection de 0.1-0.5 cc. de cette suspension par la voie I.M. Les symptômes peut être résumé comme suit: dans 5 minutes légère paralysie postérieure, respiration très rapide, tremblement généralisé intermittent, après deux heures paralysie notable dans tout le corps. Puis la respiration se ralentit. La mort survient en 3 heures et demie chez la souris inoculée avec 0.5 cc. et chez l'autre, inoculée avec 0.1 cc., en 19 heures.

b) Les rats se sont montrés moins sensibles. Avec la 20^{ème} minute paralysie de la jambe inoculée, poils hérissés, respiration rapide. Ces symptômes s'étaient effacés au bout de 3 heures et les rats s'étaient rétablis.

Les résultats ci-dessus obtenus avec les araignées mortes, capturées avant deux mois, sont assez satisfaisants pour expliquer la propriétés venimeuses des araignées répandues dans la région de Tebechiné. D'ailleurs, il est bien connu que la morsure de l'araignée est beaucoup sévère et d'action beaucoup plus rapide que l'injection de la suspension de venin surtout desséché depuis deux mois.

EHDAP BOYAMA TEKNİĞİ HAKKINDA

Dr. Muvaffak AKMAN

Belle Sıvıları Merkez Hastanesine, Mikrobiyoloji Subesi, İstanbul

Ehdap boyama, Bakteriyojide sık kullanılan bir metod değildir. Zira bu, oldukça güç bir usuldür, her zaman iyi netice vermez. Üstelik, bakteri eldabı da nazik bir teşekküldür, kolayca harab olur ve enüsit gıda ortamında tam olarak teşekkül eder. Ancak, bu ameliye güç olmakla beraber, cazip bir ıştır ve boyama usulleri geliştirildiği, basit ve emin hale getirildiği takdirde büyük faydeler sağlayacağı inkâr edilemez.

Biz, laboratuvarımızda yaptığımız çalışmaların bir özeti ni, bu işle ilgilenecek meslektaşlarınıza bir nebze yardımda bulunabilmek umidiyle arzedeceğiz :

Ehdabını boyamak için laboratuvar da ağıltınasyon isinde kullandığımız Proteus (X-19) basillerini ve Tifo basillerini kullandık ve dört ayrı metodu denedik. Peppler, Pitfield, Paine ve Modifiye Leifson metodları ile yaptığımız bu boyama tecrübelerimizin sonuçlarına bakarak bu dört usulden en iyi netice verenini (Modifiye Leifson) metodu olduğunu söyleyebiliriz. Fihakkı bu metod yardımı ile, Proteus basillerini fevkalâde bir şekilde boyamak, Tifo basillerini ise, neticeler daha az muvaffakiyetli olmak üzere boyamak mümkün oldu. Paine metodu ile de Proteus basillerini boyayabildik, fakat neticeler daha az memnuniyet vericidir. Peppler ve Pitfield metodlarını ise hem daha zor ve hem de daha masraflı, komplike bulduk. Modifiye Leifson metodunu, ucuzluğu, boyanın hazırlanışı ve kullanıldıkındaki kolaylık ve neticelerin fevkalâdeliği dolayısıyla tavsiyeye şayan gördük.

1 — Kullandığımız boya mahlülü : Modifiye Leifson metodunun boyası olup, şu terkiptedir :

| | | |
|---------------------|-----|------------------------|
| Bazik fuchsin | 1 | kısım (ağırlık olarak) |
| Sodyum klorür | 1,5 | kısım |
| Tannik asit | 2,5 | kısım |

Bu maddeler birbirleriyle iyice karışıp homojen bir kütle haline gelinceye kadar havanda dövülür. Fuchsinin ayrı bir havanda, diğer iki maddenin ayrı bir havanda dövülüp sonra birbirleriyle karıştırılması daha iyidir, zira aksi halde Fuchsinin küçük zerreler halini alıncaya kadar dövülebilmek çok güçtür. Bu mahlülden 1,7 gram alınır ve 65 cc. miktardaki çok temiz Eau distillée (mümkünse bidistile) içinde eritilir, 35 cc. % 95 lik Etil alkol ilâve edilerek karıştırılır. Bu mahlül cam kapaklı bir şişede saklanır. Soğukta veya karanlıkta saklanmasına lüzum yoktur. Bu boya ile her gün boyama denemeleri yapılır ve her defasında en az üç lüm boyanır. Boyanın eskiliğinin

önemi yoktur. Biz iki saat önce hazırladığımız boya ile de ehadabı mükemmel boya-yabıldık.

2 — Kullanılan lâmlar : Temiz lām, boyamada muvaffakiyetin en mühim unsur-
rudan biridir. Lâmlar, hiç kullanılmama, kutudan yeni çıkarılmış olacak, üzerlerinde
çizgiler, kırıklar bulunmayacaktır. Kutudan alınan lâmların önce su ile tozları giderilir,
kurutulur ve kesif Asit Kromik mahlulünü ihtiva eden bir kaba her tarafı asitle temasta
kalacak şekilde batırılır. Kapı ara sıra çalkalanır. Boyamada kullanılacak lâmların
4-6 gün asit içinde kalması lazımdır. Kullanılacağı zaman lâmlar bir pensle tutu-
lularak aşıttan çıkarılır, bir dakika çeşme suyu ile, bir dakika da çok temiz eau distillée
ile yıkanır. Bu esnada cl ile lāma dokunulmayacaktır. (Lâmlar üzerinde bulunan en
küçük miktarda kirin ehadabı boyanmasına manî tesirini müşahade ettik.) Yıkandıktan
lâmlar o şekilde kurutulmalıdır ki, üzerlerine hiç toz düşmesin. Biz bu iş için lām üze-
rini bir kitap veya levha ile kapatarak kurumaya terketme usulünü tercih ettik. Lâmları
lâboratuvar hararetinde kuruttuk ve kat'iyen bez veya süzgeç kâğıdı kullanmadık.
Daima lâmların kururken altına kalın satırlarını istimal ettik.

3 — Kullanılan suğ : Biz, Proteus basillerini kullandık ve buharın tifo basillerin-
den daha kolay boyandıklarına şahit olduk. Proteus basillerini (ve aelümını basil-
lerin) ehadabı kuvvetlendirebilmek için, yumuşak (° 7 lik) adı dik jelozda her
gün bir defa olmak üzere pasaj yaptık ve bu işe, basilin asılı damladaki hareketi ve
yumuşak jelozda yayılma sür'ati hareketinin azami hadde çıktığını gösterinceye kadar
(tahminen 7-10 gün) devam ettik. Pasaj batırma kültürü olarak yapıldı ve daima
tüpteki jelozun sathından, aynı zamanda pikür noktasına en uzak yerden, jeloz sathı
ile tüp cidarının birleştiği yerden mikrop aldık. (Doğrudan doğruya yatık jelozdan
almamız 24 saatlik suşat da aynı usul ile boyanabilmişse de neticeler daha az memnu-
niyet vericidir.) Boyama yapılacağı gün sabah üçkür yatılan tüpten 6 saat sonra mik-
rop alınması daima geç kültür kullanılmıştır.

4 — Boyama :

a) Lâmlar, auladılan şekilde hazırlanır.

b) Tüpteki 6 (Azami 18) saatlik kültürden orta büyüklükte bir öze ile alınıp ve
içinde 1 cc. Eau distillée bulunan bir tüpe özeyi fazlaca sarıtmamaya dikkat edilerek batırılır.
Tüp çalkalanmaz. Bu şekilde, hareketli mikropların kendiliklerinden suya geç-
meleri için yarım veya bir saat beklenir. Bu zaman zarfında arada bir asılı damla ya-
pılarak damladaki hareketli mikropların miktarına bakılır. Mikroplar pek seyrek ol-
malı, damla kenarlarında sıralanmış olarak bulunmalıdır. Bu emülsiyon kullanılacağı
zaman bulanıklığı farkedilemeyecek kadar az sayıda mikrop ihtiva edecektir.

c) Kuruyan lâmların alt (tozuz) satırlarına ince bir Pastör pipeti ile bu mikrop
emülsiyonundan damlatılır ve cl ile gerekli manqulayıcı yapılarak damlanın kendili-
ğinden lām üzerinde bir çerâ şeklinde yayılması temin edilir. Lāmi eğri doğrultmak
suretiyle damlanın istenilen hududa kadar yayılıp orada sonlanması temin edilir. Yay-

mak için öze kullanılmıyacaktır. Bakterilerle ne kadar az oynanırsa ehadap cihazının o kadar sağlam kalacağı hatırdan çıkarılmamalıdır. Bu lâmlar yine toz düşmesine mani olacak şekilde üzerleri örtülerek, daha iyisi ters yüz koymak suretiyle laboratuvar hararetinde kurutulur.

d) Kuruyan lâmlar tespit edilmeksizin mikroplu kısım yukarı gelecek tarzda sıralanır, boya mahlulü iki kat süzgeç kâğıdı yerleştirilmiş ve evvelce lâmlar gibi asit içinde bırakılarak yıkanmış bir huniden süzülerek mikroplu kısım örtecek miktarda preparat üzerine dökülür. On dakika bu durumda bırakılır. Bu müddetin bitiminde çeşme suyu ile yıkanır. Yıkama yakından yapılacak ve suyun doğrudan doğruya mikroplu kısma düşmemesine, çarpmamasına dikkat edilecektir. Bu lâmlar ters yüz olarak bir mesnede yastlanır ve kenditliklerinden kuzumaları beklenir. Süzgeç kâğıdı kullanılmaz.

e) Preparatlar immerisyonla muayene edilir. Bakteriler pembeye boyanmış kumlu bir zemin üzerine serpilmiş olarak ehadapları ve kendileri menekşeye çalan bir pembeye boyanmış olarak görülürler. Normal boyalı preparatlardaki proteus basillerinden 6-8 defa daha büyük görülürler. Mikroplu sahının sınır çizgilerinde veya bu çizgiye yakın yerlerde bulunmaları kolaydır. Bazı basillerin tam peritrich oldukları diğer bazılarının ehadabının bir kısmı kopuk halde boyandıkları görülür. Bazı basillerin ise ehadabi boyanmamıştır. Basillerin ekserisinde ehadabi tel tel saymak mümkün olabilir.

Tifo basilleri aynı metodu boyandıkları zaman ise basillerin ekserisi ehadaplarının mühim kısmı kopmuş olarak görülür. Kopan ehadabın bazıları basile yakın, bazıları uzak olarak —fakat hepsi boya almış olarak— görülebilir.

Paine metodu, Metilen mavisi kullanıldığı zaman, zemini, basilleri ve ehadabi mavi olarak boyamaktadır. Leifson metodundaki berraklığı Paine metodu ile temine muvafak olamadık. Fakat bu usulde de ehadabi tel tel görmek mümkün oldu.

Bizce, muvaffakiyetin en mühim unsurları :

- 1) Lâmların son derece temiz oluşu.
- 2) Yumuşak jelöz pasajı,
- 3) Emülsiyon ve preparat hazırlanırken özünün mümkün mertebe az kullanılışudur.

Denediğimiz diğer metodlar :

1 — S.G. Paine metodu :

| | | |
|---|------|-----|
| Tannik asit | 10 | gr. |
| Aleminyum klorür | 16 | gr. |
| Çinko klorür (Susuz) | 10 | gr. |
| Rosaminin klorhydrat veya fuçhsiu | 1,50 | gr. |
| Alkol % 60 lik | 40 | cc. |

(Önce kuru maddeler havanda iyice ezilir, sonra alkol yavaş yavaş ilâve edilerek karıştırılır.) Bu, (Ana mahlûl) dır. Karanlıkta saklanacaktır. Kullanılacağı zaman bir kısım ana mahlûl, dört kısım eau dist. ile bir şişede veya tüpte karıştırılır. Tespit edilmiş preparat üzerine dökülürken süzülür ve bir dakika sonra yıkanır. Sonra, sulandırılmış fuchsın veya metilen mavisi ile 5 dakika boyanarak, yıkanır ve kurutulur. (Biz, Leifson metodunda tarif edilen tekniğe riayet etmek şartı ile bu methodla basilleri ve ehadabı mavi olarak boyayabildik. Son boyamada Metilen mavisini kullandık.)

2 — Peppier metodu :

a) 20 gram tanen (tannik asit) 80 cc. sıcak su ile karıştırılır. Eriyip soğuduktan sonra % 2.5 asit Kromikten 15 cc. ilâve edilir. Boya 4-6 gün bekletildikten sonra, preparat bu solüsyonla 1-5 dakika muamele edilir.

b) Su ile yıkanır.

c) Her hangi bir anilin boyası ile 2 dakika boyanır. (Boya, Konsantre alkolik solüsyonundan 10 cc. si 100 cc. Asit fenikli (% 2.5) su ile karıştırılarak hazırlanır.

d) Su ile yıkanır.

e) Lugol ile 1-2 dakika muamele edilir.

f) Su ile yıkanır.

g) Kurutulur.

(Görüldüğü üzere boyama ameliyesi epeyce uzundur ve bu uzunluk hata ihtimallerini arttırmaktadır. Biz bu usulle muvaffak olamadık).

3 — Pitfield metodu :

Aşağıdaki iki solüsyon taze olarak hazırlanır :

a) Şapın soğukta mesbu sudaki mahlûlünden 10 cc. ve Jansiyen viyolenin alkolik satüre mahlûlünden 1 cc. si karıştırılır.

b) Tannik asit 1 gr. ve Eau distl. 10 cc. karıştırılır.

(Bu iki solüsyon ayrı olarak muhafaza edilip kullanılacağı zaman karıştırılacaktır.)

Cam üzerine fazlaca mahlûl dökülüp ısıtılacak, kaynama derecesinde 1 dakika tutulacak. Su ile yıkanacak, bir dakika Violet de Gentiane ile muamele edildikten sonra tekrar yıkanıp kurutulacak. (Bu metod da uzun ve güçtür. Bununla da ehadab boyamadık.)

Bu dört methodan başka, övüleni, Casares-Gil, ve Van Ermengen metodlarını denemediğimiz için haklarında bir şey söyleyemeyeceğiz. Daha fazla tafsilât bibliyografideki eserlerde bulunabilir.

Yazımızı bitirirken, çalışmalarımız için bize kuvvet veren ve muvaffakiyetimizin başlıca âmili olan kıymetli irşadlarını esirgemiyen Dr. Tahsin Berkin, Dr. Nusret Fişek ve Dr. Kemal Özsan'a teşekkürü borç bilirim.

B İ B L İ Y O Ğ R A F İ

- 1 -- Text book of bacteriology -- FORD, 1927.
- 2 -- Précis de bactériologie -- CH. DAUTERÉ -- E. SACQUENNE, 1935.
- 3 -- Clinical laboratory methods and diagnosis -- GRAYWALL, vol. 2, 1942.
- 4 -- Mikrobiyoloji pratiği -- ZİYA ÖKTEM -- EKREM KADRI ENAT -- 1951.

METHİONİN'İN İDRARDA KOLORİMETRİK DOZAJI VE KLİNİK ÖNEMİ

Dr. N. PAYZA
Dr. Z. TANRIÖVER

Methionine son senelerin araştırmalarında önemli bir yer almakta, bđhassa karaciğerin dejeneratif süreçlerinde etiyolojik ve terapötik faktör olarak değertendirilmektedir. Ayrıca yanık vakalarında görđlen negatif albümin balansımm —fareler üzerinde yapılanı tecrübelerde— Methionine verilmeğ suretiyle normale döndüğü tesbit edilmiştir (I).

Bu münasebetle tarif ettiğimiz metod negatif nitrojen balansımm karakteristik bir şekilde tezahür ettiğı süt çocuğu distrofilerinde ve toksikoz vakalarında bu durumu ve idrarla itrah edilen methionine miktarını tayin ve methionine yükselmesinin nitrojen balansıma tesirini kontrol maksadıyla düzene koymuştur.

Prensip :

Methionine kuvvetli alkali ile muamele edilip beraberinde Na. Nitrosoprusiat bulunduğu zaman sogukta HCL. ve H₂PO₄ ile muamele edilince kırmızı renk verir (II).

Miyarlar :

- I — 10 P. C. Na. Nitroso-prusiat
(Her 10 günde bir tazelenmelidir.)
- II — 1 P. C. Glycine'in sudaki mahlülü
- III — 14. 3 N. NaOH solüsyonu
(57.5 P. C.)
- IV — HCL, H₂PO₄ karışığı
(45 cc. kesif HCL, 5 cc. % 85 H₂PO₄)

Lümetronun ayarlanması :

Standart solüsyon, 500 mg. Methionine'in bir litre su 0.1 N. Hcl de eritilmesiyle hazırlanır. Mahlülün 1 cc. ünde 0.5 mg. Methionine vardır.

8 adet test tübü alınır, her birine standart solüsyondan 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8. cc. konur. Ve ilk yedi tüb 0.1 N. Hcl ile 8 cc. e iblağ edilir.

Boş tecrübe için alınan iki ayrı tübe de 0.1 N. HCL. den 8 cc. konular.

Test tüblerinin her birine :

1 cc. Kalevi,

1 cc. Glycine.

0.3 cc. Na. Nitrosoprusiat

ilâve edilir. Her ilâveden sonra karıştırılır.

Boş tecrübe de test tüplerinde olduğu gibi hazırlanır. Yalnız 0,3 cc. Na. Nitrosoprusiat yerine 0,3 cc. E. D. konur.

Bu şekilde hazırlanan tüpler 35° — 45° lik ben maride 10 dakika tutulur. Müteakiben buzlu suda 2 dakika soğutulur ve soğutulan tüplere buzlu suda 5 cc. HCL, H₂PO₄ karışığı ilâve edilir. (Asidin otomatik veya adi büretlerden konulması gerektir.) Kuvvetle çalkanır, soğutulur, 5 dakika içinde, renksiz etalona karşı okunur. (SARI-YEŞİL filtre ile.) Münhani daha kesif (1500 mg. Methionine bir litre içinde.) ve daha aulu mahlüllerle 10-90 Transmisyon arasında uzatılır. Ve cedvel bundan yapılır.

İdrarda doza :

İdrarda mevcut sıstın ve sair maddeler husule gelen rengi söndürür. Muayyen hacimdeki idrarın renk söndürme emsali bilhesap tayin edilerek hakiki Methionine miktarını geçirir.

Bunun için 24 saatlik idrar toplanır. Nötralize edilir. Hacmi ölçülür ve hacminin 1/10 u kadar N. Hcl. ilâve edilerek asidlendirilir, süzülür.

3 test tübü alınır. Her birine 5 cc. idrar konur.

I No.lu tübe 10,3 cc., 0,1 N. HCL.

II No. lu tübe 3 cc., mg. Methionine muhtevası malûm mahlülden ilâve edilir.

III No. lu tübe 3 cc., 0,1 N. Hcl. ilâve edilir.

I ve III No. lu tüpler için diğer muameleler aynen olmak üzere I No. lu boş tübe karşı her ikisi de okunurlar.

Her birinin tekabül ettiği mg. Methionine miktarı cedvelden sırasıyle a, b olsa ve ilâve edilmiş olan Methionine c. mgı gösterse idrarda bulunan Methionine'in mg. miktarı 5 cc. için :

$$x = b \cdot k$$

$$(a - b) \cdot k = c \quad \text{olduğuna göre,}$$

$$x = b \cdot c \cdot a - c$$

olmuş olur. (k, 5 cc. idrar dahilinde bulunan diğer maddelerin söndürme emsalidir.)

Bu miktar tespit edilen idrar hacmi de çoğaltılarak 24 saatte itrah edilmiş olan Methionine miktarı bulunmuş olur, ki normalde günlük itrah minimum 170, maksimum 600 mg. dir. (IV).

Not : Tecrübe LUMETRON photoelectric colorimeter MODEL 400 A ya göre hazırlanmıştır.

B İ B L İ Y O C R A F İ

- I - UNIT P. H. and PAPER, Nitrogen Loss after Ureteral Diuretic Effects of adding protein and Methionine to diet of rats. Lancet 1943, 1, 260.
- II - WHITE, WILBERT KOCH, J. B. C. 1943 128, 525.
- III - LANGLEY, J. B. C. 1941, 137, 258.
- IV - ALBANESE - HOLT - FRANKSTON - IRBY - FIBELATION, PHOS. 3 - 188.

Summary

Color reaction for methionine described by White-Wilfred-Koch J.B.C. 1915. 158. 35 applied estimation of methionine in urine by Lannetron. Color fading factor in a known volume of urine, calculated by using another sample of urine with additional known amount of methionine, besides, blank and straight urine sample if : b = Reading of straight urine sample

a = Reading of urine sample with additional methionine in it.

c = Amount of methionine added to the sample.

x = Real quantity of methionine in taken volume of urine sample.

k = Fading factor.

Calculation : $x = b, k$

$$c = (a - b) \cdot k$$

$$x = b, c \cdot (a - b)$$

EMETİNİN TESİR MEKANİZMASI)

Doçent Dr. İzzet KANTEMİR

Tıp Fakültesi Farmakoloji Kurumuna

İpeca veya Peru'da altın madenlerinin yanında bulunmasından dolayı Altın kökü de denilen bitkiden elde olunan Emetin alkaloidi tababet sahasında geniş surette tatbik edilmiş ve bilhassa Amip dizanterisi ile buna bağlı karaciğer iltihabı ve apsesinde spesifik bir ilaç olarak kabul olunmuştur. Ancak tedavi tesiri bu kadar vazih olan Emetinin semoterapötik tesiri tamamen aydınlanmamıştır. Bu bakımdan Emetinin gerek tecrübe hayvanlarında ve gerekse muhtelif mikroorganizmaların kültürleri üzerindeki tesiri ile beraber bilhassa insan üzerindeki tesiri bir çok taraflardan tetkik olunmuştur. Biz de burada bu araştırmalara toplu bir bakış yapmakla beraber yapmış olduğumuz bazı deneyleri de bildirmiş oluyoruz.

a) Tecrübe hayvanı olarak sıçanlarda % 100 öldürücü doz olarak kabul olunan 17 mg./kg. Emetin cilt altından zerk edilecek olursa gerek erkek ve gerekse dişi hayvanlarda hepsinin öldüğü görülmektedir (1). Evvelce yapılan deneylere ilâveten bizim tarafımızdan da yapılan deneylerde aynı miktar öldürücü doz olarak tesbit olunmuştur. Miktarı azaltacak ve kilo başına 8 mg./kg. zerk edilecek olursa zerk edilen hayvanların hepsinin iştahalarının azaldığı ve buna bağlı olarak da ufak hayvanların sikletlerinin artmadığı ve hayvanların tekrar normal hale gelmeleri için 4-5 günün geçmesi lâzımgelmektedir.

Emetin toksik tesirile ölmüş olan sıçanların seksiyonunda başta karaciğer olmak üzere böbrek ve kalb gibi hayati ehemmiyeti büyük olan organlarda muhtelif genişlikte nekroz sahaları makroskopik olarak tamamen görülmektedir (2).

Cilt altından yapılan ve bir defalık Emetin dozunu 20-50 dakika gibi müddet içinde ve damardan yapılanın ise 6 dakika sonra çok cüzi miktarda olsa dahi idrarda bulmak mümkündür. İtrahm bu şekilde tesbitine rağmen verilen ilâcın miktarda uymak üzere uzviyetten İtrahm ise 3-4 haftayı ve ayları bulmaktadır (3, 4). İç organlara Emetine karşı gösterdikleri alâkayı öldürücü dozlarda görülen karaciğer ve diğer organlardaki nekrozlar dışında izole barsakla yapılan deneylerde vazih surette görmek mümkün olmaktadır. Barsak üzerine olan tesir mideden uzaklaştıkça kendisini daha fazla göstermektedir. Barsakta husule getirdiği tesir peristaltizmin ve sekresiyonun artmasıdır. Eğer önceden hayvana Atropin yapılır veya Ergotamin yapılsa tesir yine görünür, yani doğrudan doğruya adale üzerinedir (5).

) Bu yazıda mesmûl olan Emetinin klorhidratıdır.

Emetin bilhassa kalp adalesi üzerine olan tesiri gerek klinikte ve gerekse tecrübe hayvanında tetkik olunmuştur. 2-3 kilo ağırlığındaki tavşanlara bir defalık Emetin kapsül içinde olarak 20-25 mg. kg. olmak üzere verilmiş suretile öldürülmüştür. Diğer bir grup hayvana 3 mg. kg. miktarı 2-3 defa vermek ve sonradan kulak damarlarına hava vererek öldürülmek suretile yapılan mikroskopik ve makroskopik muayenelerde kalpte iskelet adalesine nazaran daha fazla değişiklik görülmüştür. 48 saat içinde ölen hayvanların kalp adalesinde interstisielle ödem görülmüştür. Fakat liflerdeki tegayyürat ise 3-4 gün sonra ölenlerde oltook üzere nekroz ve dejenaratif inübaç halinde görülmüştür. Bu tegayyürat kalbin homen homen her tarafından tesbi olunmuştur. İkinci grupta, yani doz az verdiğimizde ise tipik Aschoff'un akın romatizmadaki hücre artmasına benzer mızrak şeklinde tegayyürat görülmü ve bütün bu bulunan tegayyürat hayvanların ölmesine yetecek bir sebep olarak kabul olunmuştur (2, 4, 6).

Tecrübe hayvanlarına muayyen gıda vermek suretile toleransı artıp artmadığı tetkik olunmuştur. Bu maksatla kantite ve kalite bakımından muhtelif protein diyeti alan socalara her gün cilt altından Emetin zerk edilmiştir. Burada proteini az diyetle beslenen hayvanlarda Emetine karşı mukavemetin azaldığı görülmüştür. Buna karşı Emetin zehirlenmesine karşı mukavemeti artırma bakımından proteini zengin gıda vermenin muvafık olduğu ve düşük proteinli gıda ile beslenen ve Emetin yapılatık zehirlenme tezahürü karşısında sonradan daha kuvvetli proteicli gıda vererek tesemmümün tedavi edilebileceği bildirilmektedir (7).

b) Yukarıda bildirilen tecrübe hayvanlarındaki doğrudan doğruya Emetin tesirine ilaveten Emetinin amiplere ve bakteriler üzerine yapmış olduğu tesirin tetkikinde iki amip suşu Emetin ile 1 : 1500 ile 1 : 800.000 nisbetleri arasında olmak üzere muayene edilmiş ve bu nisbetlerin arasındaki kesafetler 14 kuma ayrılmıştır. Her mahlül kesafetile yapılan 3 defalık muayenede kesafet arttıkça amiplerin mukavemet kazandıkları ve aynı amipleri tekrar kesafetleri az olan mahlüllü vasata konursa tekrar eski evsafını aldıkları görülmüştür (8).

Diğer taraftan Histolytica amiplerinin 3 suşu ile emetinli kültürlerde yapılan diğer deneylerde eğer vasat alkali olursa asit olmaya nazaran çok toksik tesir ettiği ve bu farkın 10-15 defa fazla olduğu ve bu sebeple müellif Emetin ile tedavi edilen hastalara tesirin artması için tedaviden evvel mümkün nisbette alkali vermeyi tavsiye etmektedir (9).

Diğer taraftan Emetin ile in vitro olarak Stafilokok, Streptokok, Pnömomok ve Koli basillerle yapılan deneylerde Emetinin az bakterisid tesiri görülmüş ve bu tesiri vasat, taki Emetin kesafetinin 1 : 290 - 1 : 2900 nisbeti arasında olmak üzere görülmüştür ki, bu kesafetler insanda erişilemeyen bir derecedir (10). Aynı bakteri serisi ile in vivo deneylerde fare deney hayvanı olarak kullanılmış ve aynı bakterilerle husule gelen suni intanlara karşı Emetin kullanılmış ve Emetinin bu intanlara karşı müessir olduğu görülmüştür (11). Aynı müellif emetinli vasatlardaki kültür pH sınm değişmesinin ve hatta 3 pH derecesinde olmasına rağmen Emetinin bakterilerin üremesi üzerine hiç bir deği-

şik tesir yapmadığı ve buna nazaran da müellif Emetinin uzviyette asiditeye meyil yapmasına rağmen tesirinin buna istinat edemeyeceği fikrini izhar etmiştir (10). Yukarıda yapıldığını bildirdiğimiz Emetinin bakteriler üzerine olan in vitro tesiri bu deneylerle hiç ilgisi olmadan bizim tarafımızdan da tecrübe tübünde Stafilokok kültür ile çalışarak tetkik olunmuştur. Bu deneylerin neticesi yukarıda bildirilene hemen hemen tamamen tabak etmiş ve Stafilokok kültürleri buyyon vasatında Emetinin 1 : 5000 nisbetinden sonra üreme göstermiş ve kültür pH'nın değişmesi rol oynamamıştır (Dr. İlhan Oktay).

c) Doğrudan doğruya insan üzerindeki tesirinin tetkikinde 10 mg. miktarındaki Emetin zerkinden sonra nabız, kan basıncı ve O_2 sarfiyatında bariz bir azalma tesbit olunmuştur (12). Bu vaziyet Vagusun tenbihine uymaktadır. Fakat bu vaziyet Vagotomi veya Atropin verildikten sonra da husule gelmektedir. Diğer bir tecrübeye de 1 cc. (1 : 1000) Emetin mahlülü zerk ettikten 15 dakika sonra alveollerdeki O_2 tevettürü ölçülmüş ve bunun derecesinin şaha göre değiştiği ve uzviyetin asidoza gittiği ve buna uymak üzere de Emetin tesirinin dokulardaki asid-baz muvazenesi bozarak asiditenin artmasıyla tesirinin husule geldiği iddiasıdır (13).

Diğer müşahitlerin anip dizanterili hastalar üzerindeki deneylerde ise cilt altından yapılan 30-60 mg. arasındaki Emetin ile iki grup hastada O_2 sarfiyatında cüzi azalma, nabız az konstant, teneffüste kısmen artma görülmüş ve kan basıncında azalma da tesbit olunmuştur. Bu hastalara 10 gün müddetle Emetin yapılmıştır.

Yukardanberi sıralanan hayvan, bakteriler ve insan üzerindeki deneylerde bir birlik olmadığı yani Emetinin tesir tarzının tam bir izahının yapılmadığıdır. Hayvan deneylerinde görülen Vagus tenbihine ait tezahürle mikroorganizmalar üzerine yapmış olduğu pek az derecedeki bakterisid tesirle insan üzerindeki müşahedeye dayanan asiditeye doğru gidişin tesir mekanizmasını vuzuyla ortaya koymadığıdır. Mikroorganizmalarla çalışırken kültür vasatının pH derecesinin Emetin tesirinde rol oynamamasına mukabil insan uzviyetinde bariz bir asitleşme olması tesir tarzının kültür neticelerinin aksine olarak uzviyet pH derecesile olması ihtimalini tamamen reddetmemektedir.

Evveleminde Emetin tesirinin bu şekilde bir asit ve baz muvazenesi üzerine olabileceğini tetkik maksadıyla normal sıçanlardaki muvazenenin en basit surette tesbiti maksadıyla idrarda amonyak itrahi ölçülmüştür. Burada amonyak tayini için Ronchese metodu kullanılmıştır. Bu metoda göre idrarla itrah olunan ammonium tuzları ve asitaminler Formaldehyd muvacesinde Hexamethyleneteramin yaparak açığa çıkan asit grupları Phenolphthalein muvacesinde sutkostikle tayin metoduna dayanmaktadır. Bu suretle hareket olunarak yapılan deneylerde 6 sıçan kullanılmıştır ve bu normal sıçanlarda bir hafta müddetle idrarlarında amonyak tayin edilmiştir. Buna ait netice tabela 1 de görülmektedir.

TABELA No: 1
Normal sıçanlarda NH_3 ıtrahı

| Sıçan No. | 1. gün | 2. gün | 3. gün | 4. gün | 5. gün | 6. gün | 7. gün |
|-----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | Litrede | Litrede | Litrede | Litrede | Litrede | Litrede | Litrede |
| 1 | 0,75 | 0,69 | 0,68 | 0,52 | 0,82 | 0,64 | 0,70 |
| 2 | 0,55 | 0,49 | 0,60 | 0,53 | 0,66 | 0,70 | 0,62 |
| 3 | 0,70 | 0,60 | 0,52 | 0,33 | 0,68 | 0,70 | 0,58 |
| 4 | 0,50 | 0,62 | 0,60 | 0,49 | 0,55 | 0,67 | 0,57 |
| 5 | 0,72 | 0,75 | 0,68 | 0,79 | 0,60 | 0,58 | 0,75 |
| 6 | 0,60 | 0,62 | 0,63 | 0,61 | 0,52 | 0,58 | 0,61 |

Buna nazaran sıçanlarda NH_3 ıtrahı 12 saat içinde litrede 0,52-0,79 arasındadır. Aynı grup hayvanlara tam toksik olmayan miktar ve meselâ 10 mg. kg. Emetin zerk edilmiş ve bir hafta içerisinde çıkardıkları NH_3 miktarı tabela 2 de gösterilmiştir.

TABELA No: 2
10 mg./kg. Emetüden sonra NH_3 ıtrahı

| Sıçan No. | 1. gün | 2. gün | 3. gün | 4. gün | 5. gün | 6. gün | 7. gün |
|-----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | Litrede | Litrede | Litrede | Litrede | Litrede | Litrede | Litrede |
| 1 | 1,29 | 2,11 | 2,32 | 2,64 | 1,8 | 0,98 | 0,70 |
| 2 | 1,17 | 2,06 | 2,80 | 3,69 | 2,60 | 1,5 | 1,5 |
| 3 | 1,67 | 1,88 | 2,40 | 2,92 | 2,1 | 1,8 | 1,5 |
| 4 | 1,32 | 1,98 | 2,90 | 3,29 | 2,3 | 1,9 | 1,3 |
| 5 | 1,11 | 1,95 | 2,22 | 2,85 | 1,7 | 1,2 | 0,8 |
| 6 | 1,22 | 2,05 | 2,88 | 3,21 | 2,6 | 1,9 | 1,4 |

Buna nazaran Emetin zerkini takibeden günlerde NH_3 ıtrahı artarak zerkten 3-4 gün sonra azami haddini bulmakta ve aynı zamanda Emetin tesirine muvazi olarak da azalmaktadır. Eğer hayvanlara daha büyük dozda Emetin yapılırsa miktarla mütenezip olmak üzere de NH_3 ıtrahı ve müddeti artmaktadır.

Normal sıçanlara sını olarak Bicarbonate de soude'dan 0,15 kg. olarak verilecek olursa idrardaki NH_3 ıtrahı vücut pH sına uymak üzere azalmakta ve bunu bir defalık verme ile idrarda NH_3 ıtrahının azalmasıyla tesbit etmek mümkündür. Bu netice tabela 3 de görülmektedir.

TABELA No: 3

0,15/kg. Bic. de soude verilen sıçanlarda NH_4 ıtrahı

| Sıçan No. | 1. gün | 2. gün | 3. gün | 4. gün | 5. gün | 6. gün | 7. gün |
|-----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | Litrede | Litrede | Litrede | Litrede | Litrede | Litrede | Litrede |
| 1 | 0,45 | 0,28 | 0,15 | 0,10 | 0,25 | 0,38 | 0,50 |
| 2 | 0,32 | 0,18 | 0,12 | 0,20 | 0,35 | 0,48 | 0,62 |
| 3 | 0,35 | 0,28 | 0,20 | 0,15 | 0,28 | 0,38 | 0,46 |

Bu deneyler de Emetinin vücut pH'ını değiştirerek asiditeye doğru götürdüğünü teyit etmektedir.

Tecrübenin ikinci safhasında 5 gün müddetle normal ve vücut pH'ları ayrıca her gün 0,15/kg. miktarda Bic. de soude veya aynı miktarda Chlorure d'ammonium verilen ayrı ayrı gruplardaki Emetinin muhtelif dozlarının toksik tesirleri tetkik olunmuş ve burada ölüm bir kriterium olarak alınmıştır. (Burada gruplardan birine NH_4 Cl verilmesi asiditenin daha şiddetli olarak temini bakımındandır). Normal, Bica. de soude veya Chlorure d'ammonium verilen 3 gruba ait Emetin tesiri tabela 4 de görülmektedir.

TABELA No: 4

| Emetin mg/kg | Normal | | 5 gün müddetle hergün 0,15/kg Bic. de soude | | 5 gün müddetle hergün 0,15/kg Chl. d'ammonium | |
|--------------|--------|------|---|------|---|------|
| | Sağlam | Ölüm | Sağlam | Ölüm | Sağlam | Ölüm |
| 10 mg | 4 | 1 | 3 | 2 | 5 | — |
| 10 mg | 5 | — | 5 | — | 5 | — |
| 12 mg | 4 | 1 | 5 | — | 5 | — |
| 15 mg | 4 | 1 | 3 | 2 | 1 | 4 |
| 16 mg | — | 5 | — | 5 | 1 | 4 |
| 17 mg | — | 5 | — | 5 | — | 5 |
| | 17 | 13 | 16 | 14 | 17 | 13 |

Tabela 4 ün verdiği neticeye göre 10 mg. kg. yapılmış olan 3 gruptaki 5'er tavşandan normal olanlar arasında ölüm 1 : 10, NH_4 Cl almış olanlarda 2 : 10 ve CO_2NH_4 alanlarda 0 : 10 dur.

12 mg. kg. da ancak her grupta 5'er tavşan kullanılmış ve burada ise ölüm yalnız normal olan grupta görülmüştür.

15 mg. kg. için de 5 er tavşanlık 2 grupta normal olanlar arasında ölüm 6 : 10, NH₄ Cl verilenlerde 7 : 10 ve CO₂ HNa verilenler arasında da 8 : 10 dur.

17 mg. kg. için yalnız birer grup kullanılmış ve ölüm 3 grupta da bermutad bütün hayvanlarda görülmüştür.

Bu deneylerin gösterdiğine göre gerek normal ve gerekse vücut pH ları idrardaki NH₄ ıtrahi bir test olarak alınan sıçanlarda Emetinin tesirine karşı değişik bir mukavemet husule gelmediğidir. Emetin uzviyette organizmanın pH ını asiditeye götürmüş olmasına ve bunun katiyetine rağmen normal sıçanlarda ve pH ları değiştirilmiş olanlarda Emetinin toksik tesirinde bir fark görülmemiştir.

Münakaşa

Emetinin insan uzviyetinde aşikâr olarak bilhassa amip dizanterisiyle buna bağlı iltihaplara karşı gösterdiği zemoterapötik tesirin izahı için yapılmış olan deneylere ilâveten daha bir sıra deneyler yapılmıştır. Hayvan uzviyetinde Emetinin göstermiş olduğu bu tesirin tetkiki maksadıyla evvelce yapılmış olan deneylerde Emetinin tecrübe tûbünde çok hafif bir bakteriasid tesiri görülmüş ve organizmada asiditeyi arttırmak suretile mikroplar üzerine müessir olduğu mütalâası serdoluunmuştur. Uzviyet pH ının değişmesini tesbit maksadıyla idrarla çıkarılan amonyak miktarı bir test olarak alınacak olursa Emetinin pH ı asiditeye doğru götürdüğünde şüphe edilemez. Bakteri kültürlerle yapılan deneyde kültür pH ının değişmesini Emetinin tesiri için hiç bir ehemmiyeti olmadığı görülmüştür. Bu vaziyet Emetin tesirinin pH ile ilgili olmadığı iddiasına hak verilmektedir. Ancak uzviyette bu hâdisenin tecrübe tûbündekine tamamen tevafuk edeceği de kabul olunamaz. Burada yapılmış olan deneylerde ise hayvan uzviyetinin pH durumunun suni olarak değiştirilmesi suretile Emetinin bu durumdaki hayvanlara olan tesiri tetkik olunmuştur. Bu deneylerin neticesine göre pH durumunun değişmesine rağmen Emetinin toksik tesirinde bir değişiklik olmadığıdır. Bu netice Emetin tesirinin pH ile ilgili olmadığına delâlet edebilir.

Hnlâsa

Hayvan uzviyetindeki pH değişikliği için idrarla çıkan amonyak miktarı bir test olarak alınan bu deneylerde asid-baz değişikliği ile Emetinin toksik tesiri arasında bir münasebet görülmemiştir.

Zusammenfassung

Man konnte keinen Zusammenhang zwischen pH-Aenderung und der toxischen Wirkung des Emetins feststellen.

L I T E R A T U R

1. Maruyama, Fuyoku: Ein experimentelles Untersuchungen der Emetin und Urethacilantitoxin. Sci. Rep. Inst. Med. (Tokyo) 8, S. 469-475 (1928).
2. Hinchliff, James P., and Hamilton H. Anderson: Effect of emetine on cardiac muscle. Arch. of Pathol. 11-540-552 (1931).
3. ———, Ch. Rytine: *Remède nouveau et rythme synchronisé de Tétanisation artificielle de chlorhydrate d'emetine administré par la voie hypodermique.* Cpt. rend. de séances de la Soc. de Biol. (in Fr.) No. 30, S. 1449-1452 (1925).
4. Studies on the toxicity, distribution and excretion of emetine. The Journal of Pharmacol. and exper. Therapeutics Vol. 64, S. 431-438 (1948).
5. Anderson, Hamilton H., and Chalmers H. Leake: The oral toxicity of emetine hydrochloride and certain related compounds to rats and cats. Amer. J. trop. Med. 10, 249-250 (1930).
6. ———, Hitt: Über die Dosiswirkung von Emetin, Vstrya und Emetine. Arch. Chém. u. Tropenhyg. 33, S. 277-281 (1929).
7. The effect of quantitative and qualitative protein deficiency on tolerance of emetine. The Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics. Vol. 101, S. 275-276 (1948).
8. ———, J. H. St. The effect of emetine on *Escherichia coli* in culture. Amer. J. Hyg. 18, 114-122 (1933).
9. Tsuka, Takako: Expt. Studien über den Einfluss des Emetins und des Lycorins auf die *in vitro* Kulturen von Fibroblasten, insbesondere ihre Kontraktionswirkung auf dieselben.
10. Bernhart, Peter: Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Emetins bei bakteriellen Infektionen. I. Versuche *in vitro*. Schweizerische Zeitschrift für Pathol. und Bakteriologie Vol. VIII, Fasc. 2 (1934).
11. Bernhart, Peter: Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Emetins bei bakteriellen Infektionen. II. Versuche *in vivo*. Schweizerische Zeitschrift für Pathol. und Bakteriologie Vol. VIII, Fasc. 2 (1934).
12. Chen, Mo-Yu, and H. H. Anderson: Effect of emetine hydrochloride by subcutaneous injection on oxygen consumption in human subjects. Proc. Soc. ex. Biol. and Med. 27, 52-523 (1930).
13. Kanfar, J. S.: Wirkungsmechanismus des Emetins. Z. ex. Med. 74, 385-395 (1930).

KAN GURUBU TAYİN USULLERİ

Dr. Sabahattin PAYZIN

I

Tip Serumların Hazırlanması

Kan nakli veya diğer hususlar için kan gurubu tayini yapılırken sadece alyuvarların gurubu tayini (yani antijen tesbiti) yapılır. Birçok müellifler ise, hatalardan sakınmak maksadile aynı zamanda serumlardaki aglütinimlerin de tayinini esas olarak almışlardır. Bu, hem kan nakli hem de mediko-legal bakımdan mühimdir. Bu metotlar aşağıda tafsil edilecektir.

Gereçler :

- A — Alyuvar süspansiyonu.
- B — Serum.
- C — Tiplendirme serumları.

Kan gurubu tayini çok mühim ve mesuliyetli bir iş olduğundan çalışanlara tecrübe sahibi olmaları lazımdır. Bu işi birkaç kere görmekle öğrendiklerini sananlar çoğaldığından yetişmiş personelin önemi bir kat daha artmıştır.

A — Alyuvar süspansiyonu : % 1-2 kesafetinde ve % 0.85 tuzlu su içinde yapılır. Kan, ya parmak iğneyle delinmek suretile veya daha iyisi serum muayenesi de yapılabilmek üzere veritten 2-3 cc. olarak alınır. Daima taze hazırlanmalıdır.

Stok mahlül :

| | |
|-----------------|----------|
| Sodium chloride | 85 gr. |
| Sodium citrate | 380 gr. |
| Damıtık su | 1000 cc. |

Bu mahlül bozulmadan kapalı bir şişede saklanır. Kullanılacağı zaman 10 defa sulandırılır. Küçük bir deney tüpüne, sulandırılınca % 3.5 citrate ve % 0.85 tuz ihtiva eden bu mahlülden konur.

1 damlası 9 damla kana, 2 damlası 18 damla kana kâfidir.

Dibi sivri, taksimatlı bir santrifüj tüpüne konması hesabı kolaylaştırmak bakımından uygun olur. Kan konunca çalkandı sonra santrifüje edilir. Üstteki plazma pipetle alınır, yerine % 1-2 süspansiyon yapacak şekilde fizyolojik tuzlu su konur.

Eğer yalnız alyuvarların gurubu tayin edilecekse az miktarda sitrath mahlül ihtiva eden tüpe birkaç damla kan damlatılır. Sonra önceden hazırlanmış % 1 süspansiyona göre renk ayarı yapılarak % 1 süspansiyon haline getirilir.

*Tı Ankaru Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Enstitüsü Derneği.

Yabuğ kan lökosit pipetiyle çekilir, sonra tuzlu su çekilerek veya 10 cc. tuzlu suya 0.5 cc. kan koyup santrifüje ettikten sonra üstteki su yerine gerekli miktar tuzlu su konarak da yapılabilir.

Defibrine kan rulo teşekkülüne sebep olduğundan elverişli değildir.

Standart alyuvar süspansiyonu : Kontrol olarak kullanılmak için elde daima hazır bulundurulmalıdır. 2 cc. kan (ya parmağı derince delerek alınuv veya veritten alınıv). Küçük tüplere 0.2 cc. olarak dağıtılıp ağızları mantarlanıv, pıhtılaşımağa bırakılıv. Üzerleri etiketlenip tarih ve gurubu yazılıv. 0-5 derece arasında saklanıv. 7-10 gün kullanılabilir. Kullanılacağı zaman içerisine biraz tuzlu su konup iyice çalkalanmalıdır. Parçacıkların çökmesi için beklenir; sonra 1/2 l süspansiyon için malum ile mukayese edilerek sulandırılıv. Bu kesafete, çok yapan gözler çabuk alıvr.

B — Serum : Veritten alınan kan pıhtılaşımağa bırakılarak elde edilir. Evvelce söylenen metotla elde edilen plazmadan istifade edilir.

C — Tipendirme serumları : Asepsi şartları altında gurubu tayin edilmiş kimşelerden kan alınıv. Wassermann için alınan serumlardan da istifade edilebilir. Fakat, kesin olarak titre edilmeden serumları birbirine karıştırmayız. Alınan kan 0-5°C arasında bir gece bekletilir. Bu suretle soğuk ağlısınımler absorbe edilmiş olur. Sonra santrifüje edilir.

Standart serumlarda şu vasıflar aranılıv :

- 1 — Steril olması şarttır.
- 2 — Berrak olması şarttır.
- 3 — İçerisinde hiç bir yabancı parçacık bulunmamalıdır.
- 4 — Yüksek titrede olmalıdır. Kullanmağa müsait bir serumun 1/20 titre asgari haddidir. Bu, izohemolizinin tesirini izale için lazımdır.
- 5 — Komplemanı tahrip için serumlar inaktive edilmiş olmalı ve sonra titre edilmiştir. (Wiener 1939).

Serumların titrasyonu :

A serumu : 0.6 mm. çapında ve 4 cm. boyunda tüplerden bir sıra dizilir. Kontrol edilecek serumların 1/1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128,.... dilüsyonları yapılır. Dilüsyonlar, ağız tarafı pamuklu pipetle yapılmalıdır. Aksi takdirde salya ile serum bulaşarak nötralize olması ihtimali vardır. (Zira salyada A, B, O antijenleri bulunabilir).

Supora dizilen küçük tüplere 0.3 cc. serum dilüsyonlarından konur. Her tüpe 0.3 cc. B gurubu alyuvarı konur. 1/120 den kuvvetli serum kullanılabilir. Sonra sonuçlar okunur. (Bir saat oda derecesinde bırakıldıktan sonra.) Veya bekletilmeden 400-1000 devirle çevrilip sonra okunur (hemen).

Okunuş : Tüpüre fişke vurarak çalkandır. Bulanırsa menfidir. Parça dağılmazsa çok kuvvetli müsbet, küçük parçalar halinde ise orta derecede müsbettir. 5 dakika beklenirse küçük parçalar dibe çöker ve mayı berrak kalır.

B gurubu serum titraji : Bunda da teknik A gurubunda olduğu gibidir. Ancak B serumunda α ve α_1 aglütinimleri bulunduğundan A_1 ve A_2 alyuvarlarla ayrı ayrı titre edilmelidir. Eğer alt gurupları incelemek için durum müsait değilse, serumun titresi lam metoduyla 1/40 dan az olmamalıdır.

Santrifüj metodu ile ise; Amerikan standardına göre :

A_1 alyuvarları ile 1/600, A_2 alyuvarlarıyla 1/240 - 1/360, A_2B alyuvarlarıyla 1/12 - 1/180 olmalıdır.

Lam metoduyla, A_1 alyuvarlarıyla 1/80 - 1/100, A_2 alyuvarıyla 1/40 - 1/60, A_2B alyuvarıyla 1/20 - 1/30 olmalıdır.

Wiener aglütininin absorpsiyonu usulü ile A_1 ve A_2 alt guruplarına karşı aşağıdaki usul tavsiye edilmektedir :

Bu, aglütininin A_1 ve A_2 yi aglütine etmesine α_1 in ise sadece A_1 alyuvarını aglütine etmesine ve α mın absorbe edilmesi esasına dayanır. α absorbe edilince aglütinini kalır. Böyle serumla aglütinasyon olursa kan A_1 gurubuna, olmazsa A_2 gurubuna aittir.

Hazırlanış :

1 — A_2 Alt gurubundan bir kimsenin alyuvarları 3 defa yıkanır. Alyuvarlar altına toplanır, üstteki mayı atılır.

2 — Alyuvarların 1/3, 1/4 üne muayyen bir hacim serum ilâve edilir.

3 — Mahlüt oda derecesinde 1 saat bırakılır. Sonra serumdan ayırmak için santrifüje edilir.

4 — Sonra serum A_1 ve A_2 alyuvarlarıyla titre edilir. Aynı A daki şekilde yapılan titrasyonda serum A_2 alyuvarlarıyla reaksiyon vermemeli, A_1 ile vermelidir.

O gurubu serum titraj :

Bu da A daki gibi ve fakat hem A hem de B alyuvarlarıyla titre edilmelidir. Her iki kanla da en az 1/20 titre gösteren serumlar işe yarar.

Bryce ve Jacobowitz, iyi bir test serumun titresinin 1/100 olduğunu deni sürmüştür.

Yukardaki testlerden evvel şu şekilde hareket etmeyi tavsiye ediyorlar : 1/10 serum dilüsyonundan 9 damla ve % 5 alyuvarları bir damla tübe konur. Hemen aglütin-

tinasyon - + +, gözle az çok belli aglütinasyon - - -, yarım saat oda derecesinde görülebilen aglütinasyon - dir. Bu suretle esas deney için kuvvetli serumlar ayrılır. Böylece nihai titrasyona vardırılan serumlar sevk edilmeden evvel müteaddid aynı gruptan kanlarla da kontrol edilmelidir.

Anti A serum, A_1 , A_2 ve A_2B alyuvarlarını aglütine etmeli B ve Ö gurubu alyuvarlarına aglütine etmemelidir.

Anti B serumu ise A_2B ve B alyuvarlarını aglütine etmeli A_1 , A_2 ve O alyuvarlarını aglütine etmemelidir. Keza anti A serumlar A_1 ve A_2B alyuvarlarını, nadiren de olsa, aglütine etmelidir.

Kan gurubu serumlarının aviditesinin tayini : Test serumlarının aviditesi iyi olmalıdır. Bunlar sür'atle aglütinasyon vermeli, büyük ve kolaylıkla görülen kümeler teşkil etmelidirler.

Anti A serum bu bakımdan da A_1 , A_2 ve A_2B , mümkünse A_1 ve A_2B alyuvarları % 2 süspansiyonları ile incelenmelidir.

Bu özelliğin tayini için düz cam metotla çalışmak çok hatalı bir usul olmaktadır; ve en iyisi deney tüpü ve santrifuj usulü olmakla beraber çukur lam ve düz parafin halkalı lam usulü de bu hususta kullanılabilir. Ancak çukur lam usulü, kurumak ihtimali daha az olduğundan, tercih edilmelidir.

Metod : Bir lam üzerine % 10 alyuvar süspansiyonundan bir damla ve bir damla da test serum yanyana konur. Elde ölçü saati bulundurulur. Saat harekete getirilir getirilmez sür'atle iki damla birbirine karıştırılır. Aydınlık beyaz bir zemin üzerinde lamı sağa sola iğerek tetkik edilir. Mayı harekette tutulur, aglütinasyonun başlangıcı saati durdurarak tesbit edilir. Ayrıca kümelerin büyüklüğü de tesbit edilir.

Genel olarak serumlarda A_1 ve B alyuvarları için bu müddet 15 saniyeyi geçmemelidir. A_2 ve A_2B serumları için bu müddet daha uzun olabilir. Devamlı suretle mayı 3 dakika çevirmek şartıyla kümelerin yüzeyi 1 mm.² ni geçmemelidir. Avidite ile serumun kuvveti her zaman müvazi gitmez. Bazan çok kuvvetli serumlarda geç aglütinasyon teşekkül eder, aksi de varit olmakla beraber sebebi malûm değildir.

Anti Rh. tiplendirme serumları : Rh. test serumları için alyuvar süspansiyonunun çok dikkatle hazırlanması lazımdır. Dibi sivri ve taksimatlı santrifuj tüpüne 1 damla 0.05 cc. potasyum oksalat ve 1 damla da amonyum oksalat konur (6 gr. amonyum oksalat + 4 gr. potasyum oksalat - 100 cc. su mahbûsünden 2 damla konabilir).

Üzerine 2 cc. kan konur ve derhal çalkanır. 10 dakika 2000 turla santrifuje edilir. Dipte 0.30 cc. alyuvar kümesi toplanmış ise üzerine 15 cc. tuzlu su konur. Diğer kan gurupları tayininde olduğu gibi burada da kuvvetli tip serumlar kullanmak gerektir.

Basit bir şekilde Rh - veya Rh ++ olduğunu tayin için aşağıdaki şekilde hareket edilir :

3 Rh₁ ve 3 de Rh — serumdan (ayrı ayrı serumlar) 1/2-1/16 dilüsyonları yapılır. Zira tek dilüsyonla bazı serumlarda zone hadisesi olduğundan teamül menfi addedilebilir.

0,6 x 50 milimetrelük tüpler dizilip dilüsyonlardan bir kısım konur. Üzerlerine bir kısım da % 2 alyuvar süspansiyonundan ilâve edilir. 2 saat 37 derecelik benmarı veya etüve bırakılır. sonra sediment, lupla incelenir. Menfi teamüde sedimentin çevresi muntazam ve kendisi mütecanastır: vazah olarak dairevidir. Teamül müsbet ise kenarları dışı ve kendisi pürüzlüdür.

İptidai muayeneden sonra pastör pipeti dikkatle bir miktar sediment alınarak lam üzerine konur ve mikroskopun en küçük objektifi ile muayene edilir. Makroskopik olarak menfi olanda mikroskopik aglutinasyon görülürse teamül yine müsbet telâkki edilir.

Eğer Rh tipleri tayin edilecek olursa o zaman aşağıdaki şemaya göre ve aynı tek-nikle hareket edilir :

| Anti PhO % 85 (x) | Anti Rh ⁺ % 70 | Anti Rh ⁻ % 30 | Anti RhO'(Rh ₁) % 86.5 | Anti RhO'(Rh ₂) % 85.5 |
|--------------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| rh (Ph menfi) - | - | - | - | - |
| Rh ₀ + | - | - | - | - |
| Rh ₁ (Rh ⁺) - | + | - | + | + |
| Rh ₂ (Rh ⁺) + | - | - | - | + |
| Rh ₁ Rh ₂ + | - | - | + | + |
| Rh ⁺ - | - | - | + | - |
| Rh ⁻ - | - | + | - | - |
| Rh ⁺ Rh ⁻ - | + | + | - | + |

Serumların muhafazası : Serumların muhafazası en iyi şekilde dondurulmuş olarak yapılır. A ve B serumları, karışıklığa meydan vermemek için B ler sarı, A lar beyaz tüpe veya şişelere konur. Daha iyisi A ve B serumlarına ayrı ayrı boyalar ilâve et-mektir. A serumu cüzi metilen mavisi, B serumu ise cüzi ezin ile boyanmalıdır.

Dondurulmuş olan serumlar kuvvetlerini ilânihaye muhafaza ederler. 0-5 arasında ise birkaç ay saklanabilir.

(Devam edecektir)

[*] % ile rakamları A, B, D. izine göre dir; sıra g-ve değildir.

SERUMDA MIKROKOLORİMETRİK POTASSIUM DOZAJI

Yazan : Dr. N. PAYZA

Bu metod, Potassium'un, Na. Gümüş Cobalt Nitrit ile reaksiyona dahil olarak bir çöküntü yapması, bilâhare bunun bozularak diazotizasyon yapılabilen iki madde muvacehesinde husule gelen rengi ölçmek esasına dayanır ki, açığa çıkan nitrite ile proporsiyoneldir ve hassas bir metoddur, hatta nisbeti 75 ilâ 15 transmisyon arasında $\% \pm 0.5$ mg. dan daha azdır.

Metod, diğer kolorimetrik metodlardaki miyarları tedarik edilemediğinden elde mevcut, renk verebilen muhtelif maddeleri denemek suretiyle tadil edilmiştir. Bu arada denenilen α Naphtilamine, ve Sulphanile asidi en stabil rengi verebilen çift olup, Para amino benzoique asid, Sulphanilamide ve β Naphtole'e müreccaktır. Bu metod ve literatürdeki metodların Sulphanile amide, Para amino benzoique asid ve P.A.S. alan hastalarda tatbik edilemeyeceği tesbit edilmiştir.

Metod :

Miyarlar :

I — A — Cobalt Nitrat 25 gr. 50 cc. suda eritilir. 12 cc. Glaciale acetique asid ilâve edilir.

B — 120 gr. Sodüme Nitrite 180 cc. suda eritilir.

210 cc. B sol., A sol. ile karıştırılır. Her kullanıştan evvel süzülür ve buz dolabında saklanır.

1 cc. 40 p.c. Gümüş nitrat 20 cc. Sodium cobalt nitrat filtrasına ilâve edilir, çalkamır ve süzülür. Her tahlil için taze hazırlanır.

Küçük vol.

A — 5 gr. Cobalt Nitrat 10 cc. E. D.
2.5 cc. Glaciale acetique acide.

B — 24 gr. Na. Nitrit 36 cc. E.D.
42 cc. B. sol. u A. Sol. una ilâve edilir.

II — Standart Potassium solüsyonu :

2.229 gr. Potassium Sulphate (kuru) 1 litrede eritilir. Tolüen altında muhafaza edilir. 1 cc. 1 mg. Potassium ihtiva eder. 1 cc. 100 cc. E. D. de temdit edilerek kullanılır. 1 cc. 0.01 mg. Potassium ihtiva eder.

III — Yıkama solüsyonu :

2 Vol. 95. P.C. Alcool — 1 vol. Eter — E.D.

IV — 1,5 P.C. Na. Tungstat

2,5 P.C. Gümüş Nitrat

2,5 P.C. Bakır sülfat

Yapılış :

0,5 cc. serum — 7 cc. E.D. — 1 cc. Na. Tungstat — 1 cc. Bakır sülfat — 0,5 cc. Gümüş nitrat ilâve edilir karıştırılır, 15 dakika beklenir, süzülür.

5 cc. filtra 15 cc. dereceli santrifüj tübüne konur, 1 cc. 95 P.C. Alcool ilâve edilir. Oda hararetinde 5 dakika beklenir. 2 cc. Na. Gümüş cobalt nitrit miyarı konur ve oda hararetinde 2 saat terkedilir.

15 dakika 2800 devirle santrifüj edilir. Rüsüb bozulmadan 0,2 çizgisine kadar berrak kısım aktarılır, 7 cc. yıkama solüsyonu rüsübü bozmadan ilâve edilir. Tekrar 15 dakika rüsüb santrifüj edilir ve aktarılır.

Bu yıkama iki defa daha tekrar edilir. Tüb iki dakika filtre kâğıdına akıtılarak kurutulur.

0,5 cc. 0,2 N. Na. OH ile rüsüb dağıtılır. 10 dakika B.M. de tutulur. Süzülerek 50 cc. ye iblâğ edilir.

16 cc. süzüntü 100 cc. balona aktarılır. E.D. ile 70 cc. ye kadar dilüe edilip, 2 cc. Sulfanilik asid (0,5 gr. 70 cc. E.D. ile eritilip 30 cc. Acetique acide ile 100 cc. ye tamamlanır.) ilâve edilir.

1 cc. Naphtilamine (0,5 gr. 100 cc. Acetique acide içinde.) ilâve edilir, karıştırılır. E.D. ile 100 cc. ye iblâğ edilir.

10 dakika sonra fotoelektrik kolorimetrede SARI-YEŞİL 530 dalga uzunluğundaki filtre ile okunur.

Blank yalnız E.D. — Sulphanilique acide — Naphtilamine sol. ile yapılır.

Kalibrasyon münhanisioin çizilişi :

Stok Potassium sol. undan 20 mg. P. C. bulunan bir mahlül hazırlanır. Bundan 2 cc. santrifüj tübüne alınır. 1 cc. alkol ilâve edilir. 4 cc. Na gümüş cobalt nitrit miyarı ilâve edilip 2 saat beklenir. Santrifüj edilip alkolle yıkanır.

10 cc. 0,2 N. NaOH ile kaynatılıp eritilir. Süzülerek 500 cc. ye iblâğ edilir. 0,8 mg. K. 1 litrede demektir.

Çalışdan serumda 0,08 cc. olduğuna göre faktör 1250 olup bu mahlülün her cc. ü

1 mg. Potassium P. C. (serumda) demektir. 2, 4, 6, 8, 10, 15, 25, 45, 55 cc. alınarak Sulphanilic acid ve β naphthol sol. u ilâve edilerek 100 cc. ye iblâğ edilir. Blank ile sarı - yeşil filtrede okunarak münhanı Logaritma kâğıdı üzerine çizilir ve cetvel yapılır.

NOT: Tverite Lupton potasiyüm-ölçümüne Model 100 A. En ucuz bulunulmuştur.

L I T E R A T Ü R

- 1 Krumm, H. and Tisdall, T. C. J. Biol. Chem. 1921, 16, 339
- 12 Herb, F. and Gaskin, G. H. J. Biol. Chem. 1929, 21, 81
- 13 Lown, J. and O'Leary, J. Lab. Med. 1942, 17, 555

Summary

Microcolorimetric, blood serum potassium estimation done by Lumetron based on the principal deproteinisation by sodium tungstate—copper sulfate—and silver nitrate, and precipitation of potassium as silver potassium cobalti-nitrite complex; addition of alkali and alfa-naphthylamine and sulphanylic acid gives a red color, which is proportional to the amount of nitrite freed and consequently potassium present in the serum:

Alfa-naphthylamine-Sulphanylic acid are easily available and because of stable color preferable to para-amino-benzoic acid, sulfanilamide, beta-naphthol, and P.A.S. which are used for diazotization. Method is satisfactory, between 15-75 transmissions and error is less than ± 0.5 mg. in this range.

On patients who are administered sulfanilamide, P.A.S. this method and methods given in the literature should not be applicable.

B.C.G. AŞISINDAN SONRA MENFİ SAFHA HASIL OLMASININ İHTİMALİ

B.C.G. Laboratuvarı ve İntani Hastalıklar Departmanı - Bergen, Norveç, araştırması
Sof. - Tr. Schinöfödt, Tıp Doktoru

Yazar : **Johs. Boe**

Çeviren : **Dr. Nusret FİŞEK**

Mukaddeme

B.C.G. aşısının tüberküloz hastalığı tevlit etmesi ihtimali olmadığı bugün muhakkaktır. (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 sayılı mehzlere bakınız). Halen B.C.G. ile aşılananların sayısı milyonları aştığı halde bu zamana kadar B.C.G. aşısı sebebi ile tüberküloz ölümü de müşahede edilmemiştir.

Zamanla aşkâr olmaktadır ki, aşı iyi bir teknik ile yapıldığı takdirde mevzû te-kayyüh, nahıyevi adenit ve apse teşekkülü gibi ihtilâtlar pek nadirdir. Bu sebeple ihtilâtlar da aşı için bir engel değildir. İhtilâtlar B.C.G. aşısının evsafından ziyade aşı yapmanın tekniğinden ileri gelmektedir (8, 9, 10, 11, 12 sayılı mehzlere bakınız).

B.C.G. aşısı ile alakalı bir üçüncü mesele daha vardır ki, o daha uz basittir: Acaba bir şahıs aşıdan hemen biraz sonra tüberküloz intanı alsın, aşıdan mütevellit geçici mukavemet azalması intanın daha vahim bir seyir takip etmesine sebep olur mu? Şayet tüberkülozlu bir hasta B.C.G. ile aşılanırsa mukavemet azalması tüberküloz hastalığının vehamet kesbetmesine sebep olur mu?

Bir çok yerlerde B.C.G. aşısı kitle halinde tatbîke başlandığında bu sualler eskisinden daha sık sorulmaktadır. Filhakika kitle halinde tatbiklerde tüberkülozuların gözden kaçması ihtimali münferit tatbiklere nisbeten fazladır.

Bir diğer mesele de B.C.G. aşısı her ne kadar normal memleketlerde zararlı değil ise de harp yüzünden alt üst olmuş memleketlerde arlık sebebi ile mukavemetleri esasen kırık olan şahıslarda zararsız olmaması ihtimalidir.

Bir antijen zerkinin müteakip kanda normal antikor seviyesinde bir düşme —menfi safha— olması iyi bilinen bir olaydır. Bu hal kanlarında, evvelce geçirilen bir intan neticesi antikor havı olan organizmalar için de vakidir. Bazı hallerde menfi safhanın pratik ehemmiyeti olması düşünülebilir. Topley ve Wilson (13 sayılı meheze bakınız) bu hususta şöyle yazmaktadır: "Pratikte, Zenili maraz tarafından üşül edilmiş ve lekâz intanın henüz başlamamış olacağı süzülde immünizasyonun tehlikelerinden daima

endişe ederiz. Bu gibi hallerde immünizasyon, mikrop uzviyet mücadelesinde muafiyet reaksiyonuna zarar verebilir. Ve bunu sürüde mortalitenin artması takip edebilir.”

Menfi safhanın klinik bakımından önemi difteri ve salmonella intanlarında tetkik edilmiştir. Bu sahada yapılan bir çok araştırmalara rağmen tecrübi, klinik, ve epidemolojik bulgular üzerindeki görüşlerde birliğe henüz varılamamıştır. Bununla beraber tifoda, tifo aşısı ile "provokce edilmiş tifo" arasında o kadar sıkı münasebet vardır ki, burada aşının rolünden şüphe etmeğe sebep vardır. Bu hususta Topley (14 sayılı meheze bakınız) şu fikirdedir, "Birden başlayan ve valüm bir seyir takip eden provokasyon tifosu bir vakıesdir. Bununla beraber eldeki mahımat aşidan sonra bu halin görülmesi ihtimalinin ne kadar olduğu hakkında bir hüküm vermeğe kafi değildir."

Sir Almorh Wright ve arkadaşları menfi safhanın önemine büyük bir ehemsiyet atfetmişler ve tüberküloz intanını bu bakımdan tetkik etmişlerdir. Bu iş için Wright tüberkülin zerkedilen hayvanlarda opsonin deneyini kullanmıştır. O, her tüberkülin zerkinden sonra opsonin münhanisinde bir düşme olduğunu (15 sayılı meheze bakınız) muayyen bir müddet sonra münhaninin yükseldiğini ve seviyenin evvelkinden daha yukarıya çıktığını —müsbet safha— görmüştür.

Tüberkülozda menfi safhanın devamını pek kısa olması muhtemeldir. Çünkü antikor teşekkülü erken başlar. Filhakika Besredka ve Manoukline (16 sayılı meheze bakınız) kobaylarda tüberküloz intanının dördüncü günü antikorların teşekkül ettiğini göstermişlerdir.

Tüberkülozda kandaki antikor seviyesi ile muafiyet arasında bir muvazilik yoksada Topley ve Wilson'un yukarıdaki mantıklı beyanlarını tüberkülozda nazarı itibare almamazlık edemeyiz.

Koch'un tüberkülin üzerindeki araştırmaları Koch fenomeni adı verdiğimiz ve şimdiye kadar yapılan taharriyatın kıymetten düşüremediği bir hadiseyi ortaya koymuştur. Bu tüberkülozlu hayvanlara canlı veya ölü tüberküloz basili zerk edildiği zaman görülen umumî ve mevzii reaksiyondur. Koch fenomeni hakkında burada daha fazla izahat vermeğe lüzum yoktur. Yalnız şu nokta işaret edilmelidir ki, Koch tezrübelerinden tüberkülozlu hayvanlara az miktarda tüberküloz basili zerkinin hastalık tezahürleri üzerinde faydalı tesiri olduğu intibasını almıştır. Bu intiba Koch'i akciğer tüberkülozunu tüberkülin ile tedavi imkânını aramağa sevk etmiştir. Tüberküloz basili ve müstakflarının —ölü tüberküloz basili, zayıflatılmış basiller, sensitize edilmiş basiller, soğuk kanlı hayvanların tüberküloz basilleri,— gibi— tedavide kullanılmasına da teşebbüs edilmişti. B.C.G. ile tüberküloz tedavisi de bu şekil teşebbüslerin devamı addolunabilir. B.C.G. ile tedavi dereyeleri bu yazıda münakaşa edeceğimiz mevzu bakımından çok önemlidir.

Hayvanlarda tüberküloz üzerine B.C.G. nin tesirini araştıran uzun tetkikler yapıldı. Bunların çoğu ağız yolu aşılama ile yapıldı ki, ben bu yazıda ağız yolu ile B.C.G. den bahsetmeyeceğim. Çünkü ağız yolu ile verilen miktar katiyetle tayin edilemediği gibi bu ağız usulü de halen terkedilmiş bulunmaktadır. Bu sebeple üzerinde durmağa değmez.

Levitan ve arkadaşları (17 sayılı meheze bakınız) kobayları periton içi, tavşanları damar yolu ile tüberküloz basili ile enfekte ettikten sonra bu hayvanlara —tavşana damar yolu ile, kobaya deri altı yolu ile— her 14 günde bir B.C.G. zerk ettiler. B.C.G. zerkedilen hayvanlar kontrollara nisbeten bir dereceye kadar daha uzun yaşadılar. Bunlarda intan anatomo-patolojik bakımdan fibrinleşmeye mütemayildi.

Radosawlievitch ve arkadaşları (18 sayılı meheze bakınız) az miktarda tüberküloz basili ile kobayları enfekte etmişler ve bunu müteakip, aylarca, küçük dozlar halinde B.C.G. zerklerine devam etmişlerdir. Bu hayvanlarda tüberküloz intanının seyriinde bir fark görmemişlerdir.

Balanesco ve arkadaşları (19 sayılı meheze bakınız) kobayları tüberküloz basili ile enfekte etmişler ve aynı gün hayvanlara tahtelcilt B.C.G. zerkine başlamışlardır. Zerkleri her gün tekrar etmişlerdir. Bunlara göre: zerkedilen doz küçük ise (0.1 - 0.001 mgr.) tüberküloz üzerine hiç bir tesiri yoktur. 0.1 mgr. dan büyük ise zararlıdır. Bununla beraber 0.1 - 1 mgr. miktarındaki zerkler her gün değil de gün auru yapılırsa tüberküloz intanının inkıafına mani olucu tesiri vardır.

Negre ve Bertey (20 sayılı meheze bakınız) skarifikasyon usulü ile B.C.G. aşımın tüberküloz üzerine zararlı tesiri olup olmadığını tetkik ettiler. Bunların bu tekniği kullanmalarına sebep, tecrübelerinin son yıllarda tekemmül ettirmeğe çalıştıkları bu usulün (21 sayılı meheze bakınız) en iyi yol olduğunu göstermesidir.

Tecrübelerinin birinin sonucu skarifikasyon usulü ile B.C.G. tatbik ederek hastalığın yayılmasının kontrol edilebileceği neticesini verdi. Bu hayvanlar tüberküloz intanı verildikten sonra altı hafta müddetle haftada iki defa B.C.G. ile aplanmışlar. Bir diğer tecrübe B.C.G. nin intan seyrine ne önleyici ve ne de kamçılaysıcı bir tesiri olduğu neticesini verdi. Negre ve Bertey tetkikleri sonunda B.C.G. nin tedavi edivi tesiri olmadığını, bununla beraber gözden kaçan latent tüberküloz vakalarında tatbikinin hiç bir zararlı tesiri olmayacağı kanaatine vardılar. Şu nokta işaret edilmelidir ki, tecrübeleri esnasında aşımın hiç bir zaman tüberküloz intanını kamçılaysıcı tesir yapmışına tesadüf etmemişlerdir.

Bu husustaki klinik müşahedeleri üç gruba ayırmak mümkündür :

1. Evvelâ tüberkülozun, muhtelif tip tüberküloz basili veya onların mahsulâtı ile tedavi edilmesi hususunda yapılan teşebbüsler gelir. Bu teşebbüslerin esas fikri yukarıda işaret ettiğimiz Koch'un tecrübi bulguları ile Marfan'ın klinik müşahedelerinden neşet eder. Marfan'ın müşahedelerine göre tüberküloz ukte nedbeleri bulunanlarda tüberküloz intanı selim seyredir ki buna Marfan kavımı denir.

B.C.G. keşfedildikten sonra, tabii olarak, bunu da tedavi maksadı ile kullanmak için teşebbüsler yapılmıştır.

Jesef Sorço (22 sayılı meheze bakınız) akciğer tüberkülozu misâplarını entra kütan B.C.G. aşısı zerkleri ile tedaviye teşebbüs etti. Kullandığı doz aşağı yukarı bugün aşı için kullandığımız dozlar kadardı. Bu usulle 88 hasta tedavi edilmiştir. 38 hastada aşı ile tedavinin tesiri görülmüştür. Yedi vakada hastalık terakki etmiştir.

Radosawievitch ve arkadaşları (18 sayılı meheze bakınız) tüberkülinin müsbet fa-

kat klinik bakımdan sıhhatte bulunan 11 çocuk ve 15 kâhile entrakütan B.C.G. aşısı tathik etti. Bu şahıslar aşılardan mütevellit hic bir rahatsızlık göstermediler. Tüberküloz hastalarına büyük dozda B.C.G. verilmek mikraki bir kaçınanma görüldü. Bu hal Radosawliwitsch ve arkadaşlarına göre tehlikeli değildir. Bilakis tedavi maksadı ile kullanılabilir. Her ne kadar B.C.G. ile tedavi moda olmamış ise de zamanımıza kadar muhtelif kişiler tarafından kullanılmıyor. Meselâ E. Coulaud (23 sayılı meheze bakınız). Hastaları B.C.G. ile skorifikasyon tekniği kullanarak tedavi etmekte ve iyi netice aldığını beyan etmektedir.

Negre ve Eressey (24 sayılı meheze bakınız) B.C.G. tedavi teşebbüslerini gözden geçirmişlerdir. Her ne kadar tedavi kıymetini kanaat verici bir şekilde ispat edilememesine rağmen B.C.G. ile tüberkülozulara zarar vermek ihtimalini mevcut olmadığını kanıtlanmışlardır.

Negre ve Brotesy'in çalışmalarından inam alan Gernez-Bleuz ve arkadaşları (25 sayılı meheze bakınız) iyi kontrol edilmiş intibai veren bir çalışma yapular. Bir dereceye kadar beklenmesiz netice veren bu çalışma üzerinde durulmağa değer. Bunlar akciğer tüberkülozuna muşap 15 hastayı skorifikasyon tekniği ile B.C.G. aşısı yaptılar. Bu hastaları 4-8 ay klinik ve radyolojik müşahede altında bulundurdular ve bu müddet esnasında kan muayeneleri ve serolojik muayeneler yaptılar.

Mevzii reaksiyonu ilâve olarak 4 hasta 18-20 aci günler arasında ateş gösterdi. Kaverni olan bir hastada baş ve rasi müteakip malsallarda ağı ve bir parmağında ağrı ve şişme görüldü. Bir hastada aşılardan 11 gün sonra malsal sısmesi görüldü değışmeler tesbit edildi.

Üç hastada mikraki teşmül tesbit edildi. Bunlardan biri aşısaya doğru şiden Sütre adeniti ve malsi fibrini plöreziye muşap bir hasta idi. Aşılardan on gün sonra hastalığın nüksettiği, eksüdanın arttığı, atesin yükseldiği görüldü. Kısa bir müddet için mide lavajında tüberküloz basili de tesbit edildi. İkinci hastada pyopnömotoraks vardı. Bunda balgam miktarının, atesin arttığı ve hastanın kilo kaybettiği görüldü. Üçüncü vaka iki taraflı kavernali bir hasta idi. Bunda da balgamın arttığı, kavernalin genişlediği ve kilo kaybı görüldü.

Sekiz vakada ise kan serimantasyonu yükseldi. Ve haftalarca yüksek kaldı.

Bu tecrübe sonunda bu müellifler plöro pülmoner tüberküloz vakalarında kullanıldıkları usul ve dozda B.C.G. aşısının hastalar için zararlı olduğunu ve tathikatın menedilmesi lüzumunu ileri sürdüler.

Aslma bakılırsa, iyi kontrol edilmiş intibai veren bu tecrübe, hayvanlar üzerinde ulunan neticelere ve malûm olan hakikatlara yeni bir şey ilâve etmemektedir. Filhakika aşıkâr tüberkülozulara tüberküloz basili veya müteakati zerk edilirse tüberkülin tipinde şiddetli reaksiyon verebilir ve bu da zararlı olabilir. Ağı tathikatı esnasında, tabiatı ile, faal tüberkülozular aşılammamalıdır. Bu ancak kazara olabilir.

2. Tüberkülin müşbet şahıslarda B.C.G. aşısını müteakip mevzii reaksiyonlara dair muhtelif neşriyat mevcuttur (26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 sayılı mehezlere bakınız.)

Bazı mücerripler ağı allerjisi ile tesadüli intan allerjisini birbirinden tefrik maksadı

ile B.C.G. ile aşılanmış veya tesadüfen tüberküloz basili ile enfekte olmuş şahısları B. C.G. ile aşıladılar. Bazı mücerripler de tüberkülin allerjisi ile tüberküloz basili allerjisi arasındaki münasebeti tetüt ettiler. Bazıları Koch fenomeninin spesifitesini, bazıları da bu teamülün teşhis ve ızar bakımından kıymetini araştırdılar.

Bu tecrübelerin neticeleri ne olursa olsun enteresana nokta müelliflerden hiç birisinin tüberkülin müsbet veya tüberkülozlu şahıslarda B.C.G. nin zararlı tesirine işaret etmemiş olmalarıdır.

3. B.C.G. aşısının mutlak değil nisbi bir muafiyet verdiği malumdur. Fihakika B.C.G. ile aşılananlar arasında tüberküloza yakalananlar olmuştur. Fakat bunlardan en mühim kısmı aşıdan çok uzun zaman sonra hastalananlardır. Ve bu hal bize menfi safha hakkında hiç bir fikir vermez. B.C.G. nin halen ne zaman ölçüde tatbik edildiği göz önüne alınırsa zaman zaman tüberküloz ile enfekte şahısların anti-allerjik ve anerjik safhalarda aşılanmaları gayri kabili ictinaptır. Tüberküline hassasiyet veya faal tüberküloz gözden kaçabilir. Bu işle uğrasan herkes bu gibi hallerin vukuunu bilir.

Bazan bir hekim veya aşı işinde geniş tecrübesi olmayışta bir kimse aşı ile onu takip eden tüberküloz intanı arasında hakiki bir münasebet tesbit edebilirse de bugün bu sahada çalışan otoritelerin hemen hepsinin iştirak ettiği husus B.C.G. aşısının tüberkülozu uyandırmayacağı veya mevcut hastalığı vahimleştirmeyeceği merkezindedir.

Norveç'te iki belediye tüberküloz departman şefi (Oslo şehir tüberküloz departman şefi Dr. Eyolf Dahl —bu departman yapılan entrakütan aşılamaları kontrol altında bulundurur— ve Bergen şehir tüberküloz departman şefi Dr. James Olsen ki bu departman perkütan aşılamaları kontrol altında bulundurur.) şimdiye kadar B.C.G. nin hiç bir şekilde zararlı bir tesirini görmediklerini katıyete bildirmişlerdir. Bu demektir ki, Norveç tüberküloz mütehassısları bu hususta tam mutabakat halindedirler.

Dr. James-Olsen B.C.G. ile aşılanmış bir tüberkülozlu erythema nodosum'a benzer bir rash, mafsal ağrıları ve parmak mafsalında şişme görmüştür. Ben de bir vakada Gernez-Rieux ve arkadaşlarının tavsifine uygun bir şekilde rash ve mafsal tezahüratı gördüm. Fakat ne Dr. James-Olsen'in ve ne de benim vakamda yukarıda bildirilen tegayyürlerden başka bir şey olmadı. Hiç birinde akciğer ihtilâti olmadı ve tezahürat süratla kayboldu.

İsveç'te H. Difs (33 ve 34 sayılı mehezlere bakınız.) B.C.G. aşısı ihtilâtlarını ve ihtilâtların seyrini tetkik etmiştir. Difs B.C.G. aşısı ile primer tüberküloz vakalarının yakın iştirakini müşahede etmiştir. Onun noktai nazarına göre intan B.C.G. nin kuluçka devrinde meydana çıkarsa hastalık tehlikesinin azımlıyacağını, upata imkân yoktur. Wallgren (35 sayılı meheze bakınız) bu mütalâaya şiddetle muarızdır. O primer tüberkülozlu çocuklardan B.C.G. ile aşılanan müteaddit vakalara rastladığını fakat hiç bir vahimleşme hali görmediğini bildirmektedir. Onun fikrine göre henüz tüberkülin müsbet olmaması bu şahıslarda B.C.G. nin tesiri tüberkülininkine benzer, ki tüberkülozun tefrih devrindeki çocuklara 4 mgr. tüberkülin verildiği halde bile hiç bir zararlı tesir görmemiştir. İsveç tüberküloz hekimleri cemiyetinin raporundan anlaşıldığına göre İsveç'te bütün klinikçiler Wallgren kadar katı fikre sahip değildiler.

Danimarka'da Kopenhag Merkez Tüberküloz Dispanseri hekimi Knud Wing, B.C.G. nin hiç bir surette zararlı tesirini görmediğini bildirmektedir. Danimarka Devlet Serum Enstitüsünün B.C.G. aşısı talimatında da Johs. Holm aynı mülâhazayı serdetmektedir.

Kendi müşahedelerim

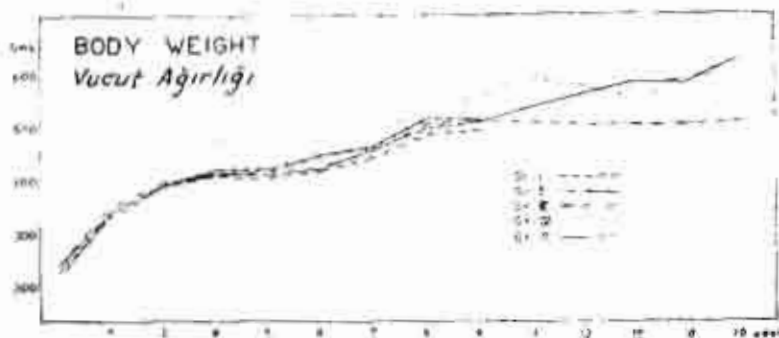
Benim araştırmalarımın gayesi kobayları muayyen miktar tüberküloz basili ile enfekte ettikten sonra intan ve allerjinin muhtelif safhalarında entra kütan olarak, dikkatle doze edilmiş orta dozda B.C.G. ile aşılayarak —eğer imkân olursa— bu meseleyi halletmekti.

5 Şubat 1947 de, vasatı vezinleri 227 gram olan 60 dane genç kobaya periton içi yolla 0.00001 miligram insan tüberküloz basili zerkedildi. Kullanılan M.K. suyu eksüdatif bir akciğer tüberküloz vakasından taze olarak tecrit edilmişti. Zerkedilen doz bir seri L. J. Weinstein vasatında vasatı 50 koloni vermekte idi. Bu sebeple her kobayın 50 canlı tüberküloz basili ile enfekte edildiği kabul edilebilir.

Birinci tecrübe :

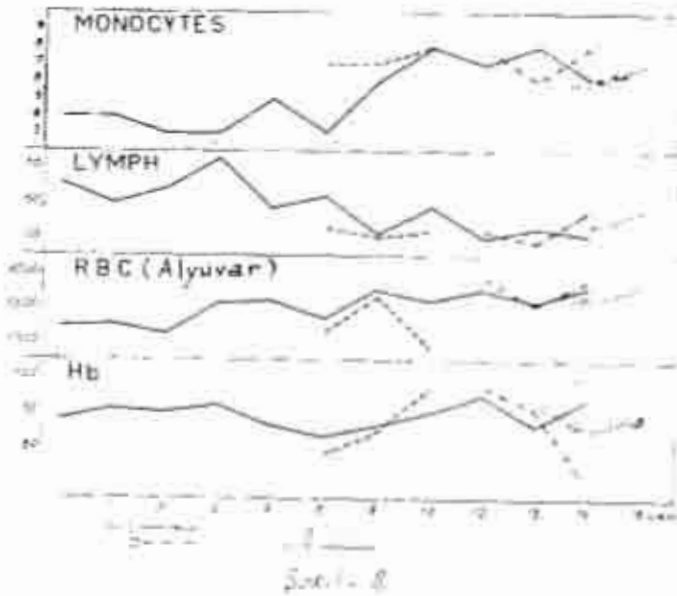
Intan verilmesinden dört hafta sonra kobaylara 1 miligram tüberkülinle Mantoux deneyi yapıldı. Neticeler menfi veya zaif müsbetti. Kobaylardan 12 sini (Birinci grup) 0.15 miligram B.C.G. ile aşılandı. Ağı santimetre mikabında 0.5 miligram basil bulunan müstahlepten karında üç muhtelif noktaya 0.1 cc. zerk sureti ile yapıldı. Kobaylardan 12 danesi de (Grup II) —ki aynı zamanda enfekte edilmiş ve fakat B.C.G. ile aşılanmamıştır— kontrol olarak kullanıldı. Her iki grup da müşahede altına alındı. Zaman zaman tartıldılar ve hematolojik tetkikler yapıldı. B.C.G. aşısından 4 hafta sonra bütün kobaylar öldürüldü. Ve anatomo patolojik tegayyürlerin derecesini anlamak için otopsi yapıldı.

Öldürüldükleri zaman bütün kobaylar iyi durumda ve inkişaf etmekte idiler. Bu bakımdan gruplar arasında hiç bir fark yoktu. 1 sayılı grafikte iki grubun da aynı şekilde vezin kazandıkları görülmektedir.



Şekil - 1

İkinci grafikte görüldüğü gibi kan muayeneleri de B.C.G. ile aşılanmış veya aşılanmamış kobaylar arasında bir fark göstermemiştir.



İnan verilmesinden sekiz hafta ve aşı verilmesinden 4 hafta sonra yapılan otopside makroskopik tüberküloz tegayyürleri Petroff ve Steuken'in (36 sayılı meheze bakınız) yaptığı gibi tetkik edilmiştir. 1 sayılı tabloda bulunan makroskopik tahavvüller görülmektedir. Tüberküloz lezyonlarının yayılması bakımından iki grup arasında esaslı bir fark yoktur.

Akciğer, karaciğer, dalak ve serp tüberküloz hiperplazisini tesbit için tartılmışlardır. İkinci tabloda muhtelif organ ağırlıklarının ve bunların vücut ağırlığına nisbetlerinin statistik analizi görülmektedir. Burada da aşı ve aşız kobaylar arasında bir fark tesbit edilememiştir.

İkinci tecrübe :

İntandan sekiz hafta sonra bütün kobaylarda tüberkülin aşıkâr surette müsbet idi,

12 kobay (Grup III) birinci grup kobayda yapıldığı gibi 0.15 miligram B.C.G. ile aşılandı.

12 kobay (grup IV) daha büyük bir dozla aşılandı. Bunlar santimetre mikabında 5 miligram bulunan aşidan 0.1 cc. karın cildinde üç muhtelif yere yani 1.5 miligram aşı deri içi olarak zerk edildi.

TABLO : 1

Tüberküloz ile enfekte edilmiş kobaylardan B.C.G. ile aşılanmış ve aşılanmamışlarda tüberküloz yayılımının makroskopik tezahürleri

| Hayvanlar | Hayvan sayısı | Tüberkülozun yayılması | | | | | | | | | |
|--|---------------|------------------------|---|-----|---|-----|----|-----|----|-----|---|
| | | ++++ | | +++ | | ++ | | + | | 0 | |
| | | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % |
| Enfekte ve B. C. G. ile aşılanmış (Grup I) | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 25 | 9 | 75 | 0 | 0 |
| Enfekte edilmiş kontrol (Grup II) | 12 | 0 | 0 | 1 | 8 | 5 | 42 | 6 | 50 | 0 | 0 |

0 Hiç makroskopik lezyon yok.

+ Zerk yerinde tüberküloz lezyonu, lenf akdesine yayılma, dalak ve akciğerde bir iki tüberkül.

++ Lenf boderinde, dalak, karaciğer ve akciğerde tüberküller.

+++ Jeneralize tüberküloz.

++++ Sıratla terakki eden jeneralize tüberküloz.

TABLO : II

Tüberküloz ile enfekte edilmiş kobaylardan B.C.G. ile aşılanmış ve aşılanmamışlarda tüberküloz yayılması

Karaciğer, akciğer, dalak ve serpte tüberküloz hiperplazisi. Organ ağırlıkları, organ ağırlıklarının beden ağırlığına nazaran yüzde nisbeti

| Organı | Grup I Enfekte ve B. C. G. ile aşılanmış | | Grup II Enfekte kontrol | | İhtimal I e karşı II | |
|--------------------|--|---------------------|----------------------------|---------------------|-------------------------|------|
| | Vasatı | Standart inhiraf | Vasatı | Standart inhiraf | t | P |
| Karaciğer ağırlığı | 23,5 | 2,50 | 22,6 | 5,30 | 0,536 | 0,60 |
| " yüzdesi | 4,65 | 0,48 | 4,94 | 0,64 | 1,244 | 0,25 |
| Akciğer ağırlığı | 6,4 | 1,47 | 6,2 | 0,92 | 0,399 | 0,70 |
| " yüzdesi | 1,28 | 0,29 | 1,14 | 0,17 | 1,428 | 0,20 |
| Dalak ağırlığı | 1,2 | 0,33 | 1,0 | 0,19 | 1,813 | 0,10 |
| " yüzdesi | 0,24 | 0,08 | 0,18 | 0,06 | 2,099 | 0,08 |
| Serp ağırlığı | 4,1 | 1,18 | 4,9 | 2,53 | 0,990 | 0,35 |
| " yüzdesi | 0,81 | 0,35 | 0,87 | 0,42 | 0,288 | 0,80 |

12 kobay da (grup V) kontrol olarak bırakıldı. Bunlar diğer hayvanlar gibi sekiz hafta evvel enfekte edilmiş fakat B.C.G. zerkedilmemişti.

Her üç grupta bundan evvelki tecrübeye olduğu gibi kontrol altında bulunduruldu ve hepsi B.C.G. zerkinden 4 hafta sonra öldürüldü.

Vezin mühanisi (şekil: 1) her üç grupta da aynı idi. Öldürüldükleri zaman hepsi iyi durumda idi. Üç grupta da hematolojik bulgular bakımından kayda değer fark

voktu. Otopside her üç grupta da geniş tüberküloz lezyonu vardı. Makroskopik tegayyürler üzerinde yukarıda bildirilen usul ile yapılan araştırmada her üç grupta da bir fark görülemedi. Her ne kadar üç sayılı tabloda kontrol grubundaki kobayların yarısı, üçüncü grupta bir, dördüncü grupta iki kobay orta şiddette tüberküloz tegayyüratı (++) göstermekte ise de bu üç grup arasında organ hiperplazisi bakımından statistik metodu ile gösterilebilecek hiç bir fark yoktur. (Dördüncü tabloya bakınız).

TABLO : III

Tüberküloz ile enfekte edilmiş kobaylarda hastalığın ileri devrelerinde B.C.G. ile aşılanması ve aşılanmayanlarda tüberküloz yayılımının makroskopik tezahürleri

| Hayvanlar | Hayvan sayısı | Tüberkülozun yayılması | | | | | | | | | |
|--|---------------|------------------------|----|-----|----|-----|----|-----|---|-----|---|
| | | ++++ | | +++ | | ++ | | + | | 0 | |
| | | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % |
| Enfekte ve küçük doz B. C. G. ile aşılanmış (Grup III) | 12 | 6 | 50 | 4 | 33 | 2 | 17 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Enfekte ve büyük doz B. C. G. ile aşılanmış (Grup IV) | 12 | 3 | 25 | 8 | 67 | 1 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Enfekte, kontrol (Grup V) | 12 | 2 | 17 | 4 | 33 | 6 | 50 | 0 | 0 | 0 | 0 |

(İzahat için bir sayılı tabloya bakınız.)

TABLO : IV

Tüberküloz ile enfekte edilmiş kobaylarda hastalığın ileri devrelerinde B.C.G. ile aşılanması ++ aşılanmayanlarda tüberküloz yayılması

Karaciğer, akciğer, dalak ve serpte tüberküloz hiperplazisi. Organ ağırlıkları, organ ağırlıklarının beden ağırlığını nazaran yüzde nispeti

| | Enfekte ve küçük doz BCG ile aşılanmış (Grup III) | | Enfekte ve büyük doz BCG ile aşılanmış (Grup IV) | | Enfekte kontrol (Grup V) | | İhtimal | | | |
|-------------------|---|--------------|--|--------------|--------------------------|--------------|---------------|------|--------------|------|
| | | | | | | | V e karşı III | | V e karşı IV | |
| | Veseli | Stand. hahr. | Veseli | Stand. hahr. | Veseli | Stand. hahr. | t | P | t | P |
| K. elger ağırlığı | 28,4 | 7,20 | 25,3 | 5,60 | 29,9 | 3,65 | 0,644 | 0,50 | 2,330 | 0,04 |
| " yüzdesi | 5,59 | 1,49 | 4,79 | 1,37 | 5,08 | 0,81 | 1,041 | 0,30 | 0,627 | 0,55 |
| A. elger ağırlığı | 8,0 | 3,30 | 7,6 | 2,45 | 8,3 | 2,70 | 0,246 | 0,85 | 0,659 | 0,50 |
| " yüzdesi | 1,65 | 0,85 | 1,36 | 0,58 | 1,40 | 0,45 | 0,899 | 0,40 | 0,191 | 0,85 |
| Dalak ağırlığı | 2,2 | 1,53 | 2,1 | 1,06 | 1,7 | 1,09 | 0,941 | 0,35 | 0,906 | 0,40 |
| " yüzdesi | 0,45 | 0,32 | 0,37 | 0,22 | 0,30 | 0,25 | 1,225 | 0,25 | 0,754 | 0,45 |
| Serp ağırlığı | 4,4 | 2,60 | 6,9 | 3,85 | 5,5 | 2,70 | 1,036 | 0,30 | 1,007 | 0,35 |
| " yüzdesi | 0,82 | 0,48 | 1,29 | 0,85 | 0,92 | 0,47 | 0,544 | 0,60 | 1,313 | 0,20 |

Sadece makroskopik bulularla karar verilirse bu tecrübenin B.C.G. nin ileri derecede tüberkülozlularda zararlı tesiri olduğu hakkındaki müşahedeleri teyit ettiğine hükmedilebilir.

Tecrübeler esnasında kan tetkikleri yapmaktan maksadım bunun muhtelif mücerriplerin (37 sayılı mebeze bakanız) müşahedelerine göre tüberküloz intanının seyriyi takip için iyi bir vasıta olduğunun kabul edilmesi idi. Benim tecrübeme göre hematolojik kontrolün kıymeti pek mahduttur. Bu tecrübelerde bütün kobaylarda tüberküloz proses'i kan tablosu üzerinde aşkâr bir tebeddül yapmadan devam etti (Şekil: 2). Şu nokta kabul edilmelidir ki, hematolojik tetkiklerin bütün hayvanların hayatta kalması, arada başka hastalık zuhur etmemesi bakımından tam bir muvaffakiyet göstermiştir. Kan saymaları, bu hususta çok iyi yetişmiş bir tenkisyen tarafından yapılmıştır. Hemoglobinin yüzdesi, lökosit ve eritrosit sayısı lenfosit veya monosit nisbetleri hastalık seyri hakkında bir endeks kıymeti göstermemiştir. Hematolojik tetkiklerin tüberkülozda —hiç değilse kobay tüberkülozunda— öneminin mahdut olduğuna kanım. Petroff ve Stenken'in yaptığı şekilde makroskopik buluların mukayesesi veya akciğer, karaciğer, dalak, serp ve lenf ükçeleri gibi tüberküloz hiperplazisinin bariz olduğu organların ağırlıklarının mukayesesinin daha şayanı itimat olduğu fikrimdeyim.

Hülâsa

1 — Nazari mülûhazalar diğer intanlarda olduğu gibi B.C.G. ile aşılananlarda geçici bir mukavemet azalması, menfi safha, ihtimalini düşündürür. Tecrübi bulular tüberkülin müsbet hayvanlara B.C.G. zerkinin zararlı bir tesiri olmadığını göstermektedir. Bununla beraber ileri tüberküloz intanı olanlarda aşı gayri müsait tesir yapabilir.

Halen gayet geniş olan klinik müşahedeler pratikte tüberkülin müsbet olanlarla ante allerjik safhada olanların B.C.G. ile aşılanmasının tehlikeli olmadığını göstermektedir.

2 — Müclif muhtelif grup kobayları tüberküloz basili ile enfekte ettikten sonra hastalığın ve allerjinin muhtelif safhalarında entrakütan yoldan B.C.G. ile aşı yapmıştır. Bu tecrübelerde tüberküloz intanı hafif bir halde iken aşının zararlı bir tesiri olduğunu görmemiştir. Hastalığın ilerlemiş safhalarında ise mücerriplerin bulunduğu gibi B.C.G. nin zararlı tesiri mevcuttur: şekilde tefsir edilebilecek sonuç almıştır.

MEHİZLER

1. Kaye, J. : *Am. Rev. Tub.* 1930, 31, 10.
2. Geuzon, O. : *Tuberculose expérimentale et humaine*. "L'endémie Tuberculeuse" 4th et *Prévention*." Paris: National Office Centre for Tuberculosis, Bruxelles, 1945.
3. Levine, M. J. : *American Journal of Public Health*, 1947, 37, 1089.
4. Report on a conference on B.C.G. vaccination, Public Health reports 1947, 62, 233.
5. Bonafant, S.R., Lester, I. *Experiments*. In: *J. A. M. A.* 1948, 136, 73.
6. Birksing, K. : *American Review of Tuberculosis*, 1947, 25, 224.
7. Wallerius, A. : "Israd's B.C.G. agra" B.C.G. Vaccination in Sweden. The Swedish National Association against Tuberculosis, Stockholm 1947.
8. Jansen K.A. : *Vierteljahr. F. Lung.* 1942, 104, 792.
9. Jansen K.A. : *Acta Tuberc. Scandinavica*, 1946, 20, 4.
10. Hoff, J. : *Cooker. C. Lung* 1942, 101, 679.

11. Hoo, J. : Nord. Med. 1948, 37, 248.
12. Tjernell, E. : Acta Tuberculosa Scandinavica, 1947, 21, 241.
13. Touley and Wilson's *Textbook of Bacteriology and Immunology* 11., Tab. U.S. Wilson et A.A. Miles *Mycobacterium neoaurum* yagilios. vol 2, editio 1116. Arnold and Co. 1946.
14. Touley, W.W.J. : *Lancet*, 1928, 1, 184.
15. Calmette, A. : *L'Infectious bactérienne et la Tuberculose*, 860p. 853, Masson & Co. Paris 1928.
16. Borsoffka, A., Mandelblat, J. : *Annals Inst. Pasteur* 1914, 28, 503.
17. Levin, J., Likhoff, D. vs Kisselshiminski, V. : *Ibid* 1930, 45, 740.
18. Rastvorov-Vitch, A., Stomoz-Vitch, N., Kozlov-Yokitich, S., Runkovitch, M., Nefedevitch, Y., Spozhitch, V.I. vs Moritch, M. : *Ibid* 1931, 46, 178.
19. Rastvorov, J., Yelov, T., Gostov, I. *Rev. Tuberc.* 1925, 1, 1924.
20. Neger, L. vs Breyer, J. : *Ann. Inst. Pasteur* 1913, 74, 169.
21. Neger, L. vs Breyer, J. : *Vierteljahrsschrift für Naturgeschichtliche Heilkunde Baslerer Univ.* Paris 1917.
22. Sorge, J. : *Pres. 42. 8. 1919*, 1921, 304, 72.
23. Coudard, E. : *Ibid*, Tab. 1914-1915, 3, 244.
24. Neger, L., Breyer, J. : *Ibid*, Tab. 1940, 10, 365.
25. Gering-Grass, Ch., Berlin, H., Mowch, G. *Rev. Tuberc.* 1937, 11, 927.
26. Blavik, R. : *Acta 1940 Scandinavica 1941*, 22, 34, 1.
27. Carr, J. : *Ann. Inst. Pasteur* 1909, 70, 141.
28. Carr, J. vs Ammonson, A., Tjessky, J. d. *medisk vidensk.* 1908, 68, 69.
29. Thorgildsen, B. : *Nord. Med.* 1912, 37, 50.
30. Andersen, O.M. : *Acta Tuberculosa Scandinavica* 1915, 19, 211.
31. Selten, J. : *Acta Med. Scandinavica* 1916, 20, 423.
32. Edström, O. : *Acta Tuberc. Scandinavica* 1916, 20, 125.
33. Andersen, O.M. : *Acta Tuberculosa Scandinavica* 1915, 19, 211.
34. Gatz, H. : *Nord. Med.* 1917, 37, 1888.
35. Wallgren, A. : *Nord. Med.* 1917, 37, 94.
36. Petroff, S.A. vs Klouken, W. : *Journal of Immunology* 1916, 15, 79.
37. Hershman, B. vs Schicklerup, H. : *Acta Med. Scand.* 1915, 124, 1.

**FRANSIZ MILLI TIB AKADEMİSİNİN 10/VII 1951 TARİHLİ
TOPLANTISINDA OY BİRLİĞİ İLE KABUL EDİLMİŞ OLAN,
TÜBERKÜLINE KARŞI HASSASİYET ARANMASI VE B.C.G.
AŞISI TEKNİĞİ HAKKINDAKİ TALİMATNAME (*)**

Raportör: M. COURCOUX

Çeviren: Dr. S. B. GOLEM

B.C.G. ile aşılama hakkında kabul edilmiş olan 3 Ocak 1950 tarihli kanunun tatbiki hakkındaki kararnamenin 2 inci ve 3 üncü maddeleri icabı, Sağlık Bakanlığı, Milli Tıp Akademisi ve Daimi Sosyal Hıfzıssıhha Şurasıyla birlikte, Tüberkülin reaksiyonunun tatbik tarzı, kullanılacak maddelerin ihtiva edeceği garantileri ve tatbiki muvafık görülecek aşılama metodlarındaki her birinin tatbik tarzlarını bildiren bir talimatname hazırlanmasıyla mükelleftir.

Daimi Sosyal Hıfzıssıhha Şurasının Tüberküloz Komisyonu tüberkülin reaksiyonunun tatbik tekniği, kullanılan maddelerin evsafı ve aşılama tekniği hakkında bir metin hazırlamıştır.

Metin, Akademinin Tüberküloz Komisyonu tarafından aynı bir tetkik ve bizzat tedilüla kabul edilmiştir.

Bu tekt size sunulmuştur, bu hususta bilgi edinmiş bulunuyoruz.

Yukarıda bahsi geçen bu talimatnamenin bir an evvel son şeklini alabilmesi için Akademinin kabul buyurmasını dilerim.

Tüberküline karşı hassasiyet arama tekniği :

Kütreaksiyon (von Pirquet testi) — Terzihan kelon dış tarafına veya ön kolun ön tarafı yüzüne tatbik edilecektir.

Teknik — Evvelâ deri temizlenir. Şalut olarak, oval skarifikasyonun 5 cm. uzun-
de bir çabıt skarifikasyonun yapılması iyidir. Kol elle kavranır. Vakainostil ile deri-
nin üzerine bir damla ham tüberkülin konur ve bu damla-ın temizlen 8-10 milimetre
uzunluğunda bir skarifikasyon yapılır. Çizilen skarifikasyondan kan çıkarmalı ve ta-
kat, az miktarda hafif konlu bir mayı sızmelidir. Bu sızmı raksinostil ile tüberküline
karıştırılır ve kol ufki olmak üzere 5 dakika açık havada bırakılır. Bu müddet geçtik-
ten sonra sâhib giyinebilir. Sızmı yapmamış olan çok sathi skarifikasyonlarla, fazla
sızmı yaparı çok derin skarifikasyonların kıyacı yoktur.

Okuma — Okumayı skarifikasyondan üç ilâ beş gün sonra yapmayı tavsiye
edilir. Parmakla vazih surette hissedilen (takriben 4 milimetre genişliğinde) bir enfil-

(*) Bulletin de L'Académie Nationale de Médecine, 1951, No. 25 ve 26, sâhif. 307.

irasyon ile bunu ihata eden az çok genişlikteki eritemli bir saha; reaksiyonun müsbet olduğunu bildirir. Endürasyonun mevcudiyeti elzeni olup eritemden çok daha ehemmiyetlidir.

Skarifikasyon hattını seyri üzerinde hiç bir değişikliğin bulunmayışı veyahut parmakla hissedilir endürasyon olmanın basit bir eritemi mevcudiyeti, reaksiyonun menfi olduğu kanaatini verir.

Perküti - Reaksiyon (Moro testi) -- Bu usul yalnız 13 yaşından küçük çocuklar için tavsiye edilir.

Teknik -- Evvelâ hafif taharrüsten mütevellit bir kızartı husule gelinceye kadar, ether veya asetona batırılmış bir tamponla kuvvetlice ovularak cildin yağı giderilir. Bu maksat için *zile* alkol kullanılmaz. Sonra, hususi suretle hazırlanmış kesif tüberkülinden bir damla konur ve lastik parmaklık geçirilmiş parmakla, bir huçuk santimetre kutundaki bir sahaya yayılır ve otuz üç elh tavsiye fraksiyone edilir. Bu reaksiyon için en müsait yer, klavikül alı (Sous-claviculaire) sahasıdır.

Okuma -- Reaksiyon müsbet olunca, üç dört gün sonra, penbe zemin üzerinde kırmızı noktalar halinde üçer teharizler (yükselemler) zihura gelir ki, cilt sahiyan manzarasını alır ve bunu takiben, bazı hallerde, gecici vesiko-püstüller husule gelir. Bu reaksiyonlar kasıtlı olabılır. Reaksiyon menfi olduğunda cilt normal kahr.

Timbre (pul usulü) -- Bu usul 13 yaşından küçük çocuklardan başkasına tavsiye edilmez.

Dünya Sağlık Teşkilâtının tavsiye ettiği aşağıdadır :

Kenarları 2,5 cm. olan kare seklinde veya diğ. çeli 2,5 cm. kütüründe yuvarlak kesilme, ya geçirmez bir sarıdarı parçasının ortasına, bu maksat için hazırlanmış hususi tüberkülinden, kibrit başı büyüklüğünde bir küçük damla konur. Göğüs nahiyesine tesadüf eden bir yere, cildi yarı eterle giderildikten sonra sarıdarı tatbik edilir. Cilde sarıdarı tatbik edilirken, *çerçev*deki tüberkülin damlasının yayılmaması için ortasına hiç dokunulmadan kenarlarının cilde iyice yapışmasını temin etmek lazımdır. Yirmidört saat sonra sarıdarı kaldırılır.

Okuma -- Okuma, sarıdarı kaldırıldıktan sonra en az 48 saat sonra yapılmalıdır. Reaksiyon müsbet olunca, perküti-reaksiyonda görülenleri hepisi aynen görülür.

Intraderme-reaksiyon (Mantoux testi) -- Yalnız ve yalnız tüberkülin difüzyonlarıyla yapılmalıdır. İlk test mülletlerarası 3 ünite ile yapılır. Bunun hassasiyeti takiben kütreaksiyona müsbetçü. Eğer bu reaksiyon menfi olursa, bunu takibeden sekiz gün içerisinde mülletlerarası 50 ünite ile tekrarlanmalıdır (1). Küti-reaksiyonu eritemli olan sahaların kontrolü mevzubahis olduğunda, bu son difüzyon birden yapılır. Menfi kü-

1) 30 mülletlerarası 3 ünite ile tüberkülin testi, takiben 1/1000 mülletinde subkutane bir tüberkülinden 1/10 santimetre kütüründe tatbik edilir.

2) 30 mülletlerarası 50 ünite ile yapılan test, bir tüberkülin 1/200 mülletinde subkutane tatbik edilmiş 1/10 santimetre kütüründe tatbik edilir.

ti-reaksiyonu takiben, milletlerarası 50 ünite ile yapılan intraderma-reaksiyon, pratikte en fazla tavsiye edilecek bir usuldür.

Teknik — Geri kaçırmayan bir şırınga doldurulur (imkân varsa, iğnesi doğrudan doğruya şırıngaya takılan, yani aputaja lüzum göstermeyen şırınga kullanılır). Şırınga, kısa (1 cm.), ince (5-10) ve kaması (biseau) kısa bir iğneyi hamil olmalıdır. Zerk, önkolun öntarafına, kolun veya bacağın dış tarafına yapılabilir. Kütireaksiyonda kol olduğu gibi elle kavranır, cilde temasıyla inuvas olarak, iğnenin kaması yukarıya gelmek üzere, iğne cilde sokulur. İğnenin kaması deride kayıttı olunca yavaşça üstona basarak şırınga edilir. Zerkedilen miktar (0.1 cm.) hemen ciltte, portakol kabuğunda olduğu gibi, üzeri pürüklü küçük bir papül yaratmalıdır. Bu husule gelmezse, zerk başka bir yerde tekrarlamak icap eder.

Okuma — En müsait okuma zamanı dört ilâ beşinci gün olup, üçüncü günden evvel yapılmamalıdır. Zerk müteakip, bir kaç dakika veya saat (hattâ bazı 24 saat kadar) sonra zuhur eden ve fakat zuhurunu ertesi gün zail olan reaksiyonların kıymeti yoktur.

Reaksiyonun müsbet olabilmesi için, teamülün husule getirdiği eritematö nodülün kutrunun en az 5 milimetre olması lazımdır. Reaksiyon daha kuvvetli olabilir ve bir çok santimetre kutrunu penbe bir blok ile çevrilmiş, 1-2 santimetre kutrunu büyük bir papül husule getirebilir. Bu uhvalde, reaksiyon ekseriya kağıttıdır. Bazı vakalarda papülün merkezinde bir kaç flikten vardır (bu phlyctenuläre veya vesiculöse reaksiyondur).

Bu reaksiyonların kıymeti — Intradermal zerk reaksiyonların en hassasıdır. Bir sevi standardır. İyi tatbik edildiği zaman, kütireaksiyon da iyi neticeler verirse de, menfi çıktığı takdirde muhakkak ululararası 50 ünitelik bir intraderma-reaksiyonla tekrarlamak lazımdır. Çünkü kütireaksiyona cevap vermeyen ve yalnız intraderma reaksiyona teamül gösteren (çok nadir olmasına rağmen) şahıslar vardır.

Perkütireaksiyon ile pul (Timbre) usulü hemcâ amaçla hazırlanmış olursa, çocuklarda kütireaksiyonu vermiş olduğu neticeleri verir.

Reaksiyon okunuşunda şüpheli husule gelmişinde veya okunmadı gecikme vuku bulmuşunda, reaksiyon yerinin hafif kuru fraksiyonuyla kısa zamanda ekisi teamülü canlandırmak mümkündür. Şüpheli giderilemezse, test tekrarlanır.

B.C.G. ile aşılanmış şahıslarda okuma — B.C.G. vaxı ile aşılanmışlarda tüberkülin ile kontrol testi aşıda en az iki ay sonra ve ergin ile kâhillerde, tercihan, milletlerarası 50 ünite ile intraderma reaksiyon yapılır. Eğer aşıda mütevellâ mevzu reaksiyon kâfi derecede kuvvetli ise, allerjii meydana koymak için kütireaksiyon kâfi gelebilir.

B.C.G. avırulan olduğundan, Koch basiline nazaran, az şiddetli, az müteşir, az kontjestif ve az müteşeb reaksiyonlar verir. Zuhura gelen ağı reaksiyonu hafif de olsa, normal deri ile mukayese edildiğinde, teamülün müsbet olduğunu takdir mümkündür.

Renkce hiç değişme olmadan yalnız parmakla hissedilebilen hafif bir irtişah (enfiltasyon) da müsbet olarak kabul edilmelidir.

B.C.G. ile aşılama tekniği

B.C.G. ile aşılama bütün aşılama tekniklerinden en zararsızdır. Muafiyet ancak tüberküloz reaksiyonunun müsbete tehavvül etmesinden sonra teessüs eder.

Yukarıda bildirilen şartlarda yapılmış olan aşılama, ne can sıkıcı merzû, ne umumi reaksiyonlar yaratır ve ne de bunun neticesi olarak, her hangi bir keyifsizliğe sebep olur.

Büyük topluluklarda, sistemli olarak tatbik edilirse, aşının tatbiki için lâzım olan zaman baric. hiç bir suretle işe sekte vermez. Çok yaygın olan bir fikrin hilâfına, tüberküloz karşı reaksiyonların zülurundan evvelki derrede aşılama şahıslar tüberküloz karşı daha fazla hassas değildirler.

Ağız yolu ile aşılamanın az müessir olması, skarifikasyon ve intradermal yoldan aşılama usullerinin tercihine sebep olmuştur.

Skarifikasyon ile B.C.G. aşılama tekniği

Tatbik yeri — Ağız deri sahının her hangi bir noktasına tatbik edilebilir. Bununla beraber, kolaylığından dolayı, bunlardan ikisini hatırla tutmalıdır :

- 1 — Kolumun teya omuzun dış tarafı;
- 2 — Bacakların oldukça yukarı kısmında, oyluğun ön veya yan tarafı.

Bunlardan ilki, yeni doğanlar, ilk yaştaki çocuklar, erginler ve kâhiller gibi her yaşta için eshas için elverişlidir.

Materiyel — Bir damlalık ile usulüne göre sterilize edilmiş, her şahıs için ayrı bir aşılama kalemi.

Aşılama - 1) İntihap edilen sahneye hafifce temizlenir, bu işte alkol kullanılıyorsa, alkolün uçması için beklemek icap eder.

2) Aşıdaki basilleri dağıtmak için süspansiyon haline sokmak için ayrı ihtiva eden tüp kuvvetle çalkalanmalıdır.

3) İntihap edilen mahal ufki tutulur ve bir damlalıkla (veya açılmış olan tüpü hafif eğilmek suretiyle doğrudan doğruya) yeni doğanlara takriben birer santimetre, daha yaşlı çocuklara, ergin ve kâhillere takriben 1 - 2 santimetre ara ile 4 damla deri üzerine konur.

4) Aşılanan şahsın yaşı nazarı itibare alınarak: yeni doğanlara 1 cm., mektep çağındaki çocuklara 2 ve ergin ile kâhillere 3 cm. olmak üzere vaksinostil ile damla içinden iki skarifikasyon yapılır. Kâhiller için dahi olsa, skarifikasyon uzunluğu toplamı

25 santimetreyi geçmemelidir. Skarifikasyonda hac şeklinde yapılırsa da, lüzumlu uzunluğu temin etmek suretiyle başka tarzda çizgiler de yapılabilir. Meselâ, 1 cm. den uzun skarifikasyonlarda seri halinde paralel çizgiler yapılmalıdır.

Skarifikasyonlar, yapıldıktan az sonra aşıya katılan kanlı bir serozite damlacıkları sızabilecek kadar derinin derinliğine nüfuz etmelidir. Ancak, bunların vazih surette kanayacak kadar da derin olmamalarına dikkat etmelidir.

5) Aşı yarımın sathı düz oluncaya kadar vaksinostilim suretiyle aşı ile serozite skarifikasyonun üzerine dikkatle yapılır.

6) Aşının ağı olarak intisab edlmediğini tecrübe göstermiştir. Bu intisabı kolaylaştırmak için en az 15 dakika aşı ile skarifikasyonun temasını temin etmek lazımdır. Aşılamada müsbet neticeler, bu çok mühim noktaya riayetle mümkün olur.

Bu da, bu zaman müddetince, aşılanmış olan sathın ufki vaziyette tutulmasını lüzumlu kılar.

7) Skarifikasyonların üzeri, iki kat gaz bezi ile örtülür ve üzerine ampulde artan aşı dökülür ve bunun üstü de masedici olmayan Oklüzif (occlusif) bir panusmanla örtülür ve takriben 12 saat kapalı tutulur.

Aşılamamın kontrolü — Aşılamadan 2 ay sonra, tüberküli kontrol testi, umumiyetle kütireaksiyon vasıtasıyla yapılır.

Parmakla hissedilir bir enflüvasyon husule gelmek suretiyle kütireaksiyon vazih pozitif olmazsa, milletlerarası 50 ünite ile intradermoreaksiyon yapmak icap eder. Kütireaksiyon yapılmadan, doğrudan doğruya milletlerarası 50 ünite ile bu intradermoreaksiyonu yapmakta bir mahzur yoktur.

Gelişme — 1 — Skarifikasyonla ilk aşılamada, dahi ertesi günü cabuk kaybolmağa yüz tutan bu skarifikasyonlar, kara kabukçuklar tutmuş basit bir trmalamayı andırırlar.

2 — Skarifikasyon izlerinin esvelü peube ve sonra kırmızı renk alması ile beraber, deri sathına parmak ucu gezdirildiğinde, vazih olarak hissedilen, bir hafif cilt yükselmesinin zahura gelmesi için en az on gün beklemek lazımdır. Mücavir epiderm seviyesinden bir milimetre kadar yükselen ağrısız, hafif bir iltihabın zahuru ve reugin koyu kırmızıya tahavvülü ile araz şiddetlenir. Aşıdan mütevelli reaksiyon, on günlük bir zaman içinde tamamlanır.

Umumiyetle bu küçük aflat kuru kaht ve istikrar etmişe benzer. Çünkü, gerileme ve zail olma, yavaş yavaş, takriben altı hafta sonra vuku bulur. Bir kaç vak'ada mevzii reaksiyon, saha itibarıyla, daha şiddetlidir. Bunlar daha fazla genişleme karakteri göstermeden skarifikasyonlar 2 ile 3 milimetre kadar genişler ve vazih bir yükselme ile beraber üstü pürtüklü olur ve bazan, kolayca kalkan sıyahınası kabuklar haline gelerek, hafif bir aşınımı gösterir. Çok nadiren, bilhassa ergin ve kâhillerde ekseriya ka-

şimadan mütevellit, valinin olmayan mevzii, çok kuvvetli ürpelido şeklinde iltihabi bir indifan skarifikasyonlara inzımam ettiği görölür. Bazı istisnai vak'alarda, bir gangliyon reaksiyonu müşahede edilir.

Intradermik yoldan B.C.G. aşılama tekniği

Aletler — Tüberkülin tatbikinde kullanılan, intradermik zerke mahsus iğne ve şırınga.

Institut Pasteur tarafından hazırlanan, 1/10 santimetre kübünde 1/20 miligram B.C.G. yi ihtiva eden, entradermal zerke mahsus hususi B.C.G. aşısı ampulleri.

Teknik — Alkolle deri temizlenir.

Yeknesak bir emülsiyon elde etmek için ampul iyice çalkınır. Tüberkülinle intradermareaksiyonda olduğu gibi, cilt sahında, 8-10 milimetre kütünde, sathı portakal kabuğu tarzında pürüklü bir ödem papülü tevhit edecek tarzda, aşıdan 1/10 santimetre küp, tam deri içine, şırınga edilir.

Aşı papülünün gelişmesi — Onbeş gün ilâ üç hafta sonra, takriben vak'alarm yarısında, ortası nekroze olan ve içinde biraz bulanık serozite azdırın bir püstülcük veya bir küçük ülserasyon zuhura gelir. Bu küçük ülserasyon, hususi bir tedaviye ihtiyaç göstermeden üç hafta veya bir ay zarfında kendiliğinden şifa bulur. Bu normal bir gelişmedir. Çok ender olarak, skarifikasyonda olduğu gibi, cerahtılanan nahiyevi küçük adenit mevcut olabilir. Bu deri içi nodül, hiç bir tehlike arzuetmez ve devamlı olmaz. Pratik olarak, mühim bir nedbe bırakmadan nihayetlenir.

Intradermik aşılama, şahsın yaşı ne olursa olsun, kabili tatbiktir. Yalnız pek genç çocuklarda dennin inceliğinden dolayı tam olarak intradermik zerke etme belki bazı zorluklar yaratabilir.

Pratik olarak şırınga edilen aşı dozu her yaş için aynıdır, bununla beraber, genç kâhile, yukarıdaki aşı süspansiyonundan 1/10 santimetre küplük miktarı iki defada şırınga etmek suretiyle 1/10 miligramlık dozu vermekte hiç bir mahzur yoktur.

Skarifikasyonla aşılamada olduğu gibi, kontrol iki ay tamamlandıktan sonra yapılır.

Eskiden aşıllarda allerjinin zail olmasından dolayı tekrar aşılanmasına mecburiyet hasıl olunca, bu tekrar aşılanmanın yarattığı mevzii tezahürat daha çok erken zuhura gelir. Müdahalenin beşinci ile onuncu günü, ilk aşıda görülenler aynı şekilde tezahür eder ve ekseriya, tabii hudutları aşmamakla beraber, daha şiddetli olur.