

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

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

Cilt : XV — Sayı : 2
(1955)

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY



REVUE TURQUE D'HYGIENE ET DE BIOLOGIE EXPERIMENTALE



TÜRKISCHE ZEITSCHRIFT FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE BIOLOGIE

(TURK. HYG. — EXP. BIOL.)

Vol : XV — No. : 2

Ankara, 1955

Published by
Publié par
Herausgegeben vom

REFİK SAYDAM MERKEZ HIFZISSIHA ENSTİTÜSÜ (Ankara)

tarafından neşredilir.

- 1 — **Dr. Nusret H. FİŞEK :**
 Tüberkülin standardizasyonu 205
 Standardization of Tuberculin 211
- 2 — **Dr. Namık AKSOYCAN :**
 Tifo bacilleri ile meydana gelen bir tiroidit vak'ası 217
 Un cas de thyroidite provoquée par les bacilles typhiques 219
- 3 — **Dr. Azmi B. ARI :**
 Influenza istaminın erken teşhisinde, boğaz çalkantı sularından virusun
 çabuk tecridi için denemeler 221
 Attempt at rapid isolation of Influenza virus from throat washing
 collected from patients during the 1952-1953 Influenza epidemic by
 inoculation of embryonated eggs with concentrated viruses on red blood
 cell 226
- 4 — **Dr. Fevzi RENDA ve Doç. Dr. Zafer PAYKOÇ :**
 Tifonun nadir bir komplikasyonu : Süpüratif tiroiditis 231
 Acute thyroiditis due to Typhoid fever 235
- 5 — **Dr. Namık AKSOYCAN :**
 Ankara paratifolanı hakkında 236
 Sur les bacilles paratyphiques isolées a Ankara 243
- 6 — **Doç. Dr. Celâl ERTUĞ :**
 Cerrahi bakımından Akciğer histoplazmozisi üzerinde bir araştırma 245
- 7 — **Dr. Şükrü KAYMAKÇALAN :**
 Farnakolojinin bazı konularına genel bir bakış 254
- 8 — **Dr. Azmi B. ARI :**
 Polioinyelit aşısının tatbikata girmesi münasebetile, aşının tarihçesi, inki-
 şaftı ve hazırlanışı mevzularına umumi bir bakış 272
- 9 — **Dr. Şükrü KAYMAKÇALAN :**
 Damlatış mağarasında yapılan farmakolojik araştırmalar ... 280

TUBERCULIN STANDARDİZATION'U

Dr. Nusret H. FIŞEK

Refik Saydam Merkez Hüvzıssıhha Enstitüsü

I -- G I R I Ş

1891 yılında Koch'un keşfinden sonra tuberculin'i standardize etmek maksadı ile ilk teşebbüs 1905 yılında Otto tarafından yapılmıştır. Otto tuberculose'lu kobayların yüzde ellisini öldüren tuberculin miktarını tesbit sureti ile standardization' u ileri sürdü. Bu usulün ve bundan sonra ileri sürülen usullerin bir çok bakımlardan tatmin edici olmayışı yeni usuller bulmak veya mevcut usulleri tadil etmek gayretini kamçulamıştır. Bu gün kullanılan muhtelif usuller Romer ve Joseph'in tuberculin'e hassas hayvanlara değişik miktarlarda zerkedilen tuberculin'in farklı reaksiyon husule getirdiği hakkındaki müşahedelerine dayanmaktadır. Holm, Romer ve Joseph'in bu müşahedesine dayanarak insanlar üzerinde bir tuberculin standardization' u usulü ileri sürmüştür. Bundan sonra Jensen ve Seibert ile DuFour da insanlar üzerinde titrasyonun değişik şekillerini tavsiye etmişlerdir. Holm (1), standard ve standardize edilecek tuberculin'i üçer dilution halinde hazırlamakta ve bunların her şahısta tevli ettiği reaction şiddetlerini ölçerek birer grafik elde etmekte ve bu grafikleri mukayese ederek neticeye varmaktadır. Jensen standard ve numunenin ikişer dozu ile çalışılan bir metod tavsiye etmiştir. Seibert ve DuFour'un hazırladıkları PPD. nin dayanıklılığını tetkik ederken kullandıkları usul bir dozla çalışılarak elde edilen yüzde positive miktarları mukayeseye dayanmaktadır.

Dünya sağlık teşkilâtı tüberküloz araştırma servisinden Meyer (11) ve Guld (12, 13) insaaları üzerinde muhtelif dozlardaki tuberculinin tesirini tetkik etmişler ve insanlar üzerinde yapılan standardization' un değerini göstermişlerdir.

Milletlerarası kodeksde (3), İngiliz kodeksinde (4), Amerikan Milli Sağlık Enstitüleri talimatında (5) tuberculin standardization' unun kobaylar üzerinde yapılması tavsiye edilmektedir. Milletlerarası kodeksin kabul ettiği usulde canlı tuberculose basili ile infecte edilmiş ve tam hassasiyet kazanmış 8 kobayla çalışılmakta ve her kobaya standard ve numunenin dört muhtelif solution' u zerkedilmektedir. Son zamanlarda Long, Miles ve Perry (6) de kobayla çalışılan bir usul ile aldıkları neticeleri bildirmişlerdir.

Biologik'lerin standardization' u için —nümükün olan hallerde— biologik'in kullanılış maksadına en yakın olan usulü seçmek esas prensip olmalıdır. Bu sebeple insanların tuberculin'e hassasiyetini ölçmek için kullanılacak tuberculin'in tercihan insanlar üzerinde standardize edilmesi lâzımdır. Bu yazıda tek dozla ve standard ile numunenin yaptığı infiltration farkına dayanılarak yapılan deneylerin sonuçları bildirilecektir. Meyer (11) de infiltration farklarına dayanan bir usul kullanmıştır. Bu yazıda bildirilen usul Meyer'inkinden farklıdır.

Tuberculin deneyinin yapılması ve okunması : Standard PPD. [*] (tuberculoze basiliinin purifie edilmiş protein derive'si) 0.1 cc. de 5 I. U. [**] ihtiva edecek şekilde, nümunedede 1/1600, 1/2400 ve 1/3200 nisbetlerinde yüzde 0.01 quinosol ihtiva eden pH 7.4 phosphate tampon solution'u ile sulandırıldı. Mantoux tekniği kullanıldı. Deney sonucu zerkten 72 saat sonra infiltration genişliği ile ölçüldü. Müdevver olmayan infiltration'larda iki kutrun ortalaması alındı. Bu usul ile test yapılması muhtelif yerlerde bildirildiğinden burada ayrıca bildirilmeyecektir. Bu hususta bilgi edinmek isteyenler Erzim ve Özlüarda'nın (7) yazısına baş vurmalıdırlar. Tuberculin standardizasyon'unda kanaat verici netice almak için zerk ve okuma tekniği mükemmel olması lüzumu üzerinde önemle durmak icabeder. Standardization'da başarı derecesi teknik mükemmelliği ile muvazi gitmektedir.

Standardization deneyi : Deneyler fazla miktarda tuberculin'e hassas şahıslardan teşekkül eden dört grup insan üzerinde yapılmıştır. Zerk ve okumaları yapan hangi şişenin standard ve hangi şişenin nümune olduğundan haberdar edilmemiştir. Birinci gruptaki her şahsın sol koluna 0.1 cc. (5 I. U.) PPD, sağ koluna nümune tuberculin'in 1/1600 solution'undan 0.1 cc. zerkedilmiştir. İkinci ve üçüncü gruplarda nümunenin 1/2400 ve 1/3200 nisbetindeki solution'ları aynı şekilde denenmiştir. Dördüncü gruptakilerin sağ ve sol kollarına da 5 I. U. PPD. zerkedilmiştir.

Neticelerin değerlendirilmesi : Tecrübeye giren şahıslarda standard ve nümunenin yaptıkları infiltration'lar kaydedilmiş ve sonuçlar iki bakımdan değerlendirilmiştir.

1 — Doz ve infiltration'lar arasındaki çizgisel münasebet.

2 — Doz ve infiltration'lar arasındaki çizgisel münasebete dayanarak bir nümunenin standardization'u.

Doz ve infiltration arasındaki çizgisel münasebetin hangi ünit sistemi kullanıldığı zaman ideale en fazla yanaştığını tayin için her doza tekabül eden infiltration'lar farklarının ortalamasının doz logaritmasına karşı grafiği statistik usulü ile (9) çizildi ve elde edilen regression doğrularının doğru çizgiler deneyleri statistik usulü ile mukayese edildi.

Nümunenin ihtiva ettiği tuberculin miktarı ve bu standardization'un fiducial hudutları biometrik olarak tayin edildi.

[*] Türkiye'de Sağlık Bakanlığının WHO ve UNICEF'in yardımını ile yapmakta olduğu BCG kampanyasında Danimarka Devlet Enstitüsü tarafından hazırlanan ve tevzi edilen PPD. kullanılmakta olduğundan Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsünün Pirquet deneyleri ve kampanya harici teşkilâttaki yapılan Mantoux deneyleri için hazırladığı tuberculin'in bu PPD. ye karşı ayarlanması uygun görülmüş ve bu maksatla O. T. standardı kullanılmaktan vaz geçilmiştir.

[**] Dünya sağlık teşkilâtı expert'ler komitesi F. B. Seibert tarafından hazırlanan saf PPD. nin 0.00002 miligramını bir Milletlerarası ünite (I. U.) olarak kabul edilmiştir (8).

Tuberculin miktarı ve tevhit ettiği infiltrasyon arasındaki münasebet : Denenen solution'larla elde edilen sonuçlar Tablo I ve II de görülmektedir. Deneylede kullanılan tuberculin Refik Saydam Merkez Hıfızssıhha Enstitüsü Tuberculin istihsal laboratuvarında Mycobacterium tuberculosis'in insan tipi (H — 37 RV) ve Etlik sığır tipinden elde edilen tuberculin'ler müsavi miktarda karıştırılarak elde edilmiştir.

Tablo : I
Değişik kudrette tuberculin'lerin yaptığı infiltrasyon'lara ait frequency tablosu

Infiltration num.	Şahıs Sayısı					
	I. Deney		II. Deney		III. Deney	
	5 I. U. St.	1/1600 Nu.	5 I. U. St.	1/2400 Nu.	5 I. U. St.	1/3200 Nu.
10						
11	1				1	1
12	3	1	1		1	1
13	1	2	1		5	3
14	2	4	4	3	5	5
15	11	7	13	6	12	11
16	16	6	17	13	7	8
17	14	9	8	12	11	9
18	8	8	5	9	11	11
19	2	6	7	5	4	3
20	2	8	3	9	1	6
21		t	1	2		
22		7		1		t
23		t			1	
24						1
25					t	
Toplam	60	60	60	60	60	60
Ortalama	16,15	17,73	16,30	17,42	16,15	16,65
S. H	0,20	0,30	0,23	0,25	0,31	0,31

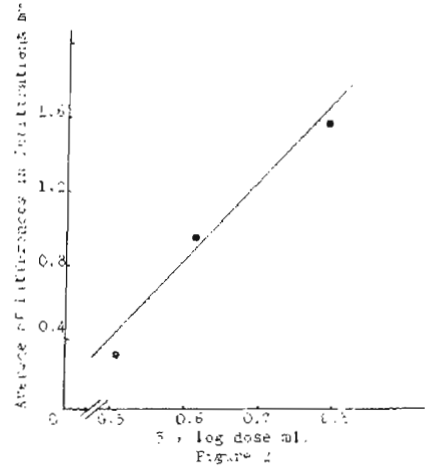
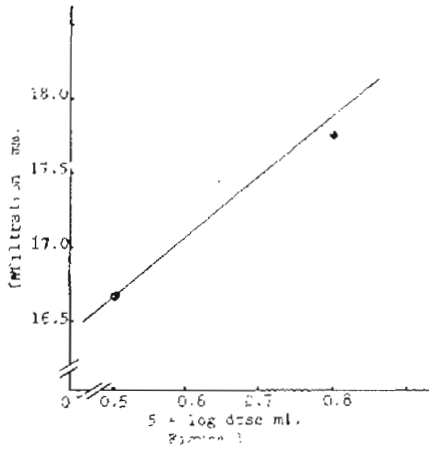
Tabloda görülen kıymetlere dayanılarak yapılan hesaplar sonunda aşağıdaki regression denklemleri elde edilmiştir.

1 — Infiltration (Y) doz logaritmasına (X) karşı : $Y=3.79X+14.77$

2 — Infiltration farkı (Y) doz logaritmasına (X) karşı : $Y=4.08X-1.66$

Bu denklemlere tekabül eden regression doğruları ve müşahede edilen ortalama kıymetler şekil 1 ve 2 de görülmektedir. Tablo III de bu iki doğruya ait variance analiz bulguları görülmektedir. İki denklemde de regression'dan sapış variation'un serbestlik

derecesi 1 ve dozlar içindeki variation uñ serdesiñk derecesi 0,9 olduğundan ortalama kareler oranının statistik bakımından kabule şayan azamî hududu 4 dür. Bu hale göre



Tablo : II

Standard ve nümune solution'ları tarafından tevhit edilen infiltration'lar arasındaki farklar

Y [*]	İnsan Sayısı		
	I. Grup	II. Grup	III. Grup
	Sulandırma Faktörü		
mm.	1600	2400	3200
5	4	1	
4	6	1	
3	8	5	3
2	12	9	8
1	14	24	18
0	7	12	14
-1	8	7	13
-2		1	2
-3	1		2
Yekûn	60	60	60
Ortalama	1,58	0,95	0,32
S. H.	0,23	0,17	0,22

her iki haldede elde edilen çizgiler statistik bakımından kabule şayan birer doğrudur. Bununla beraber bunlar arasında en küçük oran infiltration farklarının doz logaritmasına karşı çizildiği zaman elde edilen krymet olduğundan en ideal şekil grafiğın bu tarzda çizilmesidir.

[*] Y sağ kolda nümune solution'un sol kolda 5 ünite tuberculin'in yaptığı infiltration arasındaki fark.

Tablo : III
Variance analiz bulguları

	Denklem	
	I	II
Regression'dan sapış variation'un ortalama karesi	5,62	0,44
Dozlar içinde variation'un ortalama karesi	5,62	2,26
Ortalama kareler oranı	1,00	0,19
Regression'dan standard sapış	2,37	0,66

Standardize edilecek nümunenin kudretinin ve fiducial hudutların tayini : Altmış kişinin sağ kollarında nümunenin 1 3200 solution'u ile yapılan deneyde elde edilen infiltration'lar ile aynı şahısların sol kollarında 5 I. U. PPD. ile yapılan deneyde elde edilen infiltration'ların aralarındaki farkın ortalaması 0,32 mm. bulunmuştur. Altmış kişinin sağ ve sol kollarına beşer ünite PPD ile yapılan deneyde elde edilen infiltration'ların aralarındaki farkın ortalaması 0,20 mm. üçüncü gruptaki şahısların sağ kollarındaki infiltrasyonlarını ortalaması 16,65 mm. dördüncü gruptakilerin 16,60 mm. bulunmuştur.

Elde edilen grafiklerin 0,12 (=0,32 — 0,20) kıymeti için geometrik olarak interpolation'u ile veya denklemlerde $Y=0,12$ kıymetine karşılık X 'm aldığı kıymetten nümunenin kudreti tayin edilebilir.

$$\text{Antilog } R = M - \bar{X}_s - \bar{X}_t - \frac{Y_s - Y_t}{b}$$

$$V(M) = \bar{X}_s - \bar{X}_t + \frac{M - \bar{X}_s + \bar{X}_t}{1-g} \pm \frac{s}{b} \frac{t}{(1-g)} \sqrt{(1-g) \left(\frac{1}{N_s} + \frac{1}{N_t} \right) + \frac{(M - \bar{X}_s + \bar{X}_t)^2}{S_{xx}}}$$

Formülleri yardımı ile ve II. denklemi (infiltration farkına karşı logaritma) kıymetleri ile R yani nümunenin bir santimetre küpündeki tuberculiun miktar 175.000 ünite ve fiducial hudutlar 0,05 probabilitte seviyesinde 126.000 ve 254.000 yani nümunenin yüzde 72 ve 145 şii bulunmuştur.

i. Denklem (infiltration'a karşı logaritma) kıymetleri ile R 165.000 ünite ve fiducial hudutlar 0,05 probabilitte seviyesinde 79.500 ve 366.000 ünite yani nümunenin yüzde 48 ve 222 i bulunmuştur. Görülüyorki muhtelif şahıslar üzerinde standard ile mukayesiz olarak yapılan deney ile de aynı ortalama kıymet alınmakta isede fiducial hudutlar fevkalâde geniş olmaktadır. Bu sebeple standardization'da aynı şahıs üzerinde nümune ve standardın mukayesesine dayanan usul seçilmelidir.

IV — NETİCE VE MÜNAKAŞA

Şimdiye kadar teklif edilen standardization usullerinden kobayla çalışılan usullerle yapılan standardization sonuçlarının insan üzerindeki deneylerin sonuçlarını tutmadığı bir çok araştırmacılar tarafından müşahede edilmiştir. Bu sebeple Holm (1) nihai standardization'uu insanlar üzerinde yapılmasında ısrar etmektedir. Bizim kanaatımız da bu merkezdedir. Tuberculim'in kudretinin insan topluluklarında elde edilen yüzde positive miktarlarına dayanarak standardization'u (2) ile biz kanaat verici netice alamadık. 96-

kişi üzerinde 5 I. U. PPD. (sol kola) 10 I. U. PPD. (sağ kola) ne yaptığımız mukayeseli deneylerde ancak bir vakada 10 ünite ile müsbet (7 mm.) ve 5 ünite ile menfi (3 mm.) netice elde edilmiştir. Dik hassasiyet grafiği gösteren şahısları seçerek bunlar üzerinde dört muhtelif standard ve nümune dilution'unun reaction'larını mukayeseye dayanan metod kudretleri arasında yüzde 11 fark olan iki preparati ayırmamakta % 25 kudret farkı cüzi bir reaction farkı yapmakta ve ancak kudret % 43 den fazla farklı olursa reaction'lar kolaylıkla birbirinden ayrılmaktadır. Aynı zamanda bu usul statistik analize de müsait bulunmamaktadır.

Tablo I'deki standard hatalar bize göstermektedirki teklif ettiğimiz usul yüksek dozlarda % 36 farkı düşük dozlarda ise % 30 farkı statistik bakımından kabule şayan bir katiyetle ayırmaktadır. Aynı zamanda standardization seçilen çok hassas şahıslar üzerinde değil topluluktan rastgele alınan şahıslar üzerinde yapıldığından böyle bir seçmenin yapacağı kayırma (bias) ortadan kaldırılmış olmakta ve standardization usulü ideal şekil olan tatbik usulünü tamamen aynı olmaktadır.

Bu tecrübi bulgular, standard ve nümunenin muhtelif concentrationlarda ikişer veya üçer dilution'u ile çalışarak ve bu solution'ların sağ kolda yaptığı infiltration ile sol kolda 5 I. U. tuberculin'in yaptığı infiltration farkları ortalaması ile solution'ların kesafetlerini metamer olarak kullanarak tuberculin standardization'unun yeter derecede hassas olarak yapılabileceğini göstermektedir.

V — HÜLÂSA

Bu yazıda tuberculin'e hassas insanların bir koluna 5 I. U. standard tuberculin diğer koluna standardize edilecek tuberculin'in belirli dilution'undan bir doz zerk ederek yapılan deneylerle tuberculin titration'u usulünün tecrübi sonuçları bildirilmiştir. Nümunenin muhtelif dilution'ları ile yapılan deneylerde iki kol —yani standard ile nümunenin tevhit ettiği infiltration'lar— arasındaki farkın doz logaritması ile düz orantılı olduğu tesbit edilmiştir. Bu metametrlerin infiltration ve doz logaritmasına nazaran daha uygun olduğu müşahede edilmiştir. Bu suretle elde edilen regression doğrusundan faydalanarak ve altmışar kişilik iki grup insan üzerinde deney yaparak % 72-145 fiducial hudutlar dahilinde standardization yapmak mümkün olmuştur.

Neticeler standard ve nümunenin ikişer veya üçer dilutionunu 5 I. U. tuberculin'e karşı deneyerek tuberculin'in insanlar üzerinde yeter derecede hassas olarak standardize edilebileceğini göstermektedir.

VI — TEŞEKKÜR

Bu etüdün BCG kampanyası çalışmaları sırasında yapılmasına müsaade eden Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü Müdürü ve Türkiye BCG. kampanyası Başkanı Dr. Niyazi Erzin'e ve bu yazıyı neşrinden evvel okuyan ve tenkit eden Massachusetts (B.A.D.) Hükûmeti Laboratuvarlar Müdürü Dr. J. Ipsen'e ve tuberculine deneylerini yapan Dünya Sağlık Teşkilâtı mütehassis hemşiresi Miss Agnes Bentsen'e teşekkürlerimi arz ederim.

STANDARDIZATION OF TUBERCULIN

Nusret H. FIŞEK, M. D., Ph. D.

Refik Saydam Central Institute of Hygiene, Ankara, Turkey

I. INTRODUCTION

Different tuberculin standardization methods, using man or the guinea pig, have been described in the literature (1, 2, 6). Most of the official methods at the present time are based on experiments on tuberculin-sensitive guinea-pigs (3, 4, 5), but in choosing a method of standardization it would seem wise to select the one most closely related to the conditions in which the tuberculin sample will eventually be used. The large scale studies carried out by Meyer (11) and Guld (12, 13) gave the evidences of the value of using man as test subject. It is for this reason that samples intended for human use in this country are, for preference, standardized on man.

The experimental design of our assay and the results are given in this paper. It is different from the method used by Meyer (11).

II. METHODS

Tests were performed according to the technic of Mantoux and the size of infiltration at the end of 72 hours recorded. Precautions were taken to ensure that the tester was unaware of the dilution of tuberculin used in any particular test.

Standard Tuberculin was diluted to contain 5 I. U. per 0.1 milliliter; dilutions of 1/1600, 1/2400, and 1/3200 of the preparation to be tested were also made. Phosphate buffer pH 7.4 containing 0.01 per cent quinosol was used as diluent throughout [*].

Tests were performed on four groups of men in institutions thought to have high tuberculin sensitivity rate. Each man in the first group received 5 I. U. standard tuberculin in his left forearm and 0.1 ml. of 1/1600 dilution of test preparation in his right forearm; 1/2400 and 1/3200 dilutions of the test preparation were tested in the same

[*] PPD. prepared and distributed to BCG. campaigns by the Danish State Serum Institute was used as Standard. The test preparation used in these experiments was a product of the Tuberculin Production Laboratory of the Refik Saydam Central Institute of Hygiene, produced by pooling equal parts of old tuberculin obtained from human strain of *Mycobacterium tuberculosis* H-37 RV and bovine strain of Etlik. We purposely avoided using International Standard for Old Tuberculin because our intention was to obtain a tuberculin as potent as the PPD. used in the BCG. campaign in Turkey conducted by the Turkish Ministry of Health and Social Welfare with the aid of UNICEF and WHO.

way in the second and the third groups. A fourth group of men received 0.1 C. standard tuberculin in both forearms to determine the difference between the reactivity of left and right forearms. The first and the second groups were member of the same institutions: the third and the fourth groups came from a second, different institution.

The data were studied statistically and equations obtained for the following relationships : i) log dose and average infiltrations induced, ii) log dose and the difference between the average infiltrations of the standard and the test solutions.

The strength of an unknown sample was determined and fiducial limits of error ascertained, using the regression lines given by these relationships (9).

III — RESULTS

Relation between the dose of tuberculin and the infiltration induced by it : Results obtained with the test solutions are shown in tables I and II. The regression equations obtained using different pairs of metameters are as follows :

Table : I
Infiltrations Induced by the Different Dilutions of Tuberculin

Infiltration mm.	Number of Men					
	I. Group		II. Group		III. Group	
	5 I. U. S	1/1600 T	5 I. U. S	1/2400 T	5 I. U. S	1/3200 T
11	1				1	1
12	3	1	1		1	1
13	1	2	1		5	3
14	2	4	4	3	5	5
15	11	7	13	6	12	11
16	16	6	17	13	7	8
17	14	9	8	12	11	9
18	8	8	5	9	11	11
19	2	6	7	5	4	3
20	2	8	3	9	1	6
21		1	1	2		
22		7		1		1
23		1			1	
24						1
25					1	
Total	60	60	60	60	60	60
Average	16,15	17,73	16,30	17,42	16,15	16,65
S. E.	0,20	0,30	0,23	0,25	0,31	0,31

- i) Average infiltration (Y) versus log dose
 ii) The average of the differences between infiltrations (Y) versus log dose

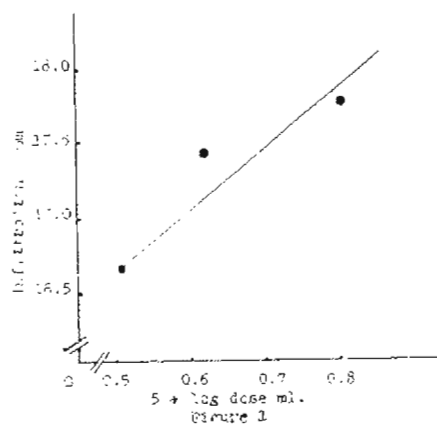
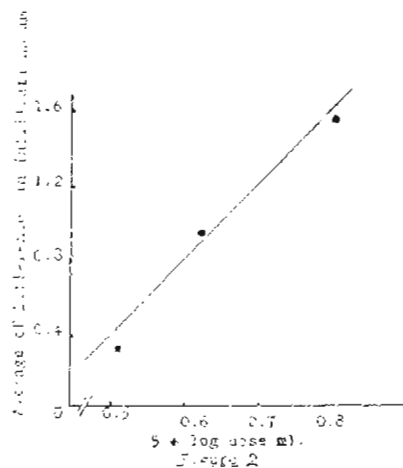
$$Y = 3.17 X + 17.11$$

$$Y = 4.08 X - 1.66$$

Table : II
 The Differences between Infiltrations Induced by the Standard and Test Solutions

Y (*)	Number of Men		
	I. Group	II. Group	III. Group
	Dilution Factors		
num.	1600	2400	3200
5	4	1	
4	6	1	
3	8	5	3
2	12	9	8
1	14	24	18
0	7	12	14
-1	8	7	13
-2		1	2
-3	1		2
Total	60	60	60
Av. inf'n	1.58	0.95	0.32
S. E.	0.23	0.17	0.22

[*] Y is the difference between the infiltrations induced in the right and left forearms of each man by the test and standard solutions respectively.



An order to facilitate the computation of regression equations, $2 + \log$ dose—namely 0.7959, 0.6197, and 0.4949 were used to express the strength of test solutions.

The average responses have been shown in Figures 1 and 2.

Data for testing linearity of the regression lines, and for comparing the deviation of mean values of observations from the regression lines, are given in Table III.

Table : III
Analysis of Variance for the Data of Tables I and II

	Equations	
	I	II
Mean square of variation of deviation from regression	5.62	0.44
Mean square of variation within doses	5.62	2.26
Ratio of mean squares	1.00	0.19
Standard deviation from regression	2.37	0.66

Since the degrees of freedom of variation of deviation from regression and of variation within doses are 1 and 59 respectively, the statistically acceptable maximum value for the ratio of mean squares is 4 at the level of 0.05 probability; therefore, none of the equations deviates significantly from linearity. However, the relationship which satisfies linearity best is that between the logarithm of the dose and the difference in infiltrations of test and standard solutions.

Assay of test preparation and determination of fiducial limits : The average of the differences of the infiltrations in the left and right forarms of the sixty men comprising the fourth group (see methods) was 0.20 mm. and in the third group 0.32 mm. and the average infiltrations in the right foreams were 16.60 and 16.65 mm. respectively. The potency of the test preparation may be determined either by interpreting the curve in figure 1 or 2 for 0.12—namely, the difference between 0.32 and 0.20—or by finding the value of x when Y is equal to 0.12 in equations I or II.

Using the formulas given below and values of the second equation, R has been found to be 175,000 units per milliliter and fiducial limits at 0.05 probability level 126,000 and 254,000, namely 72 and 145 per cent of the estimate.

$$\text{Log } R = M = X_s - X_t - \frac{Y_s - Y_t}{b}$$

$$V(M) = X_s \cdot X_t + \frac{M - X_s + X_t}{1 - g} \pm \frac{s \cdot t}{b(1 - g)} \sqrt{(1 - g) \left(\frac{1}{N_s} + \frac{1}{N_t} \right) + \frac{(M - X_s - X_t)^2}{S_{xx}}}$$

If values from the first equation are used R is 165,000 and the fiducial limits 79,500 and 366,000 namely 48 and 222 per cent of the estimate. These results indicate that the most convenient metameter of response is the mean of the differences between infiltrations induced by the standard and test solutions.

Holm and Lind (1) emphasize the necessity of a final standardization on man because the results of standardization tests with guinea pig and with man do not always agree. We hold the same opinion but our experimental assay differs from that used by these authors, and from the assay of Jensen et al (10), and Seibert and DeFour (2). Seibert and DeFour used tuberculin sensitivity rate in man while studying the deterioration of PPD. This method has not yielded satisfactory results in our hands. In a comparative study 96 persons were given 5 and 10 I. U. PPD, intracutaneously in the right and left forearms respectively. In all cases except one, the reactions were either both positive or both negative; the exception showed a positive result with 10 I. U. (7 mm. infiltration) and a negative result with 5 I. U. (3 mm. infiltration). The method suggested by Holm and Lind is performed on persons showing a steep tuberculin sensitivity curve and distinguishes between the responses to solutions having a difference in potency of 43 per cent or more. The standard errors of infiltrations caused by 1/1600, 1/2400, and 1/3200 dilutions of the test preparation using the method outlined in this paper, are 0.30, 0.25, and 0.31 respectively. The method therefore allows a 36 per cent difference in potencies to be determined in higher doses and 30 per cent in lower doses, at 0.05 probability level. Further, the possibility of introducing bias into the assay by selecting especially sensitive persons is avoided by the random selection of test subjects.

These observations justify us in suggesting a 4 —point or 6 — point parallel line assay to standardize tuberculin on man using the log dose and the differences between infiltrations by 5 I. U. tuberculin in left arm and different doses of standard and test solutions in right arm as metameters.

V. SUMMARY

The results of a tuberculin standardization assay which is performed by injecting one dose of a standard preparation (5 I. U.) and one dose of a preparation to be tested (app. 5 I. U.) intracutaneously into the left and right forearms of tuberculin sensitive persons is given in this paper. Computations are based on the regression lines obtained using different pairs of metameters. The best one is obtained by plotting the mean of the differences of infiltrations induced by the standard and test solutions against the logarithm of the dose. Using the regression line which is obtained by plotting the mean of the differences of infiltrations induced by the standard and test solutions against log dose and working on two groups of men, both composed of 60 persons, it has been possible to standardize an unknown preparation within 72 and 145 per cent fiducial limits.

According to the results obtained a 4 —point or 6— point parallel line assay may be recommended to standardize tuberculin on man.

VI. ACKNOWLEDGEMENT

I wish to thank Dr. Niyazi Erzın, Director of the Refik Saydam Central Institute of Hygiene and of the BCG. campaign in Turkey, who gave permission for this work to be done during the campaign's activities and to Dr. Johannes Ipsen, Superintendent of the Institute of Laboratories of the Commonwealth of Massachusetts, U.S.A. for his reading and criticizing the manuscript before publication. I gratefully acknowledge, also, the help of Miss Agnes Bentsen, WHO expert nurse, who carried out the tuberculin tests.

VII. REFERENCES

- 1 — Holm, J. and Lind, P. — Publ. Health Rep. 62, 188, 1947.
- 2 — Seibert, F. B. and DuFour, E. H. — Am. Rev. Tbc. 41, 471, 1940.
- 3 — International Pharmacopoeia (1951) page 355.
- 4 — The British Pharmacopoeia (1948) page 804.
- 5 — The National Institute of Health Regulations (September 15, 1948)
- 6 — Long, D. A., Miles, A. A., and Perry, W. L. M — Bull. of WHO 10, 989, 1954.
- 7 — Erzın, N. and Ozluarda, D. — Türk Hijyen ve tecrübi bioloji dergisi Turkish Bull. of Hyg., Exp. Biol. 11, 287, 1951.
- 8 — WHO Technical Reports No. 86 (1954)
- 9 — Burn, J. H., Finney, D. J., and Goodwin, L. G. — Biological Standardization (1950) Oxford University Press.
- 10 — Jensen, K. A., Bindstev, G., Møller, S., Hansen, A., and Lind, P. — cf. Ref.(1)
- 11 — Meyer, S. N. — Am. Rev. of Tbc. — 66, 292, 1952.
- 12 — Guld, J. — Acta Tuber. Scand. 28, 221, 1954.
- 13 — Guld, J. — Acta Tuber. Scand. 30, 16, 1954.

TIFO BASİLLERİ İLE MEYDANA GELEN BİR TİROİDİT VAK'ASI

Dr. Namık AKSOYCAN
Mikrobiyoloji Enstitüsü Uzmanı

Salmonella grubu bakterilerin çeşitli organlarda yerleşerek buralarda hastalık meydana getirdikleri malûmdur. Klâsik kitaplarda tesadüf ettiğimiz komplikasyonlar yanında yine nadir olarak literatürde S. Enteriditis gärtner ile husule gelen plöro-pulmoner lezyona (1), S. Typhi murium ile meydana gelen bir menenjitte (4, 7, 10), S. Dublin ile meydana gelen osteomyelitte (9) yine S. Cholerae suis ile meydana gelmiş bir osteomyelitte (3) tesadüf edilmektedir.

Klâsik komplikasyonlar yanında nadir komplikasyonlar meydana getiren Salmonella bakterilerinden biri de tifo basilidir. Bu bakterilerin yapmış olduğu komplikasyonlardan mastit, orşit ve tiroidit oldukça nadirdir.

M. Stuart ve L. Pullen (12) nin yazdığı 360 tifo vak'asının klinik analizlerinde tiroidit komplikasyonuna tesadüf edilmediği gibi Fakültemiz İntan Hastalıkları Kliniğinde 1946 senesinden 1955 senesi Mart ayına kadar 251 tifolu hasta tedavi edilmiş ve bu hastalardan hiç birinde tifo basillerinden mütevellit tiroidit ihtilâtına tesadüf edilmemiştir [*]. Yine H. Nelson ve P. Adriams (8) in yazdıkları 876 vak'adan tifo ve para tifo basilleriyle meydana gelen tiroidit komplikasyonuna tesadüf edilmemektedir.

Biz Enstitümüzde Salmonella enfeksiyonu şüphe edilen 340 hastanın çeşitli materyelleriyle (kan, dışkı, idrar, safra) yaptığımız kültürlerden ayrı bir yazımızda belirteceğimiz Salmonella grubu bakterilerin izolasyonu sırasında, Fakültemiz 2 inci İç Hastalıkları Kliniğinde yatan bir hastada tifo basilleri ile meydana gelen bir tiroidit vak'asına tesadüf ettik. Bu komplikasyona literatürde bir çok müellifler işaret etmişlerdir (5). Memleketimizde böyle bir komplikasyona dair yazıya tesadüf edemediğimizden bu vak'a hakkında kısa bir müşahedemizi yazmayı uygun bulduk.

Materyel ve metotlar :

- a) Hastadan 6. 7 gün aralıklarla iki defa aglütinasyon
- b) Hastanın tiroid bezine yapılan ponksiyonla elde edilen mayiden kültür.
- c) Bilâhare hastadan steril şartlarda alınan idrardan kültür yapılmıştır. Maalesef hastadan kliniğe geldiği ilk günlerde hemokültür ve bilâhare gaita kültürü yapmak mümkün olamamıştır.

[*] Hocam Prof. Dr. Behiç Onut'un nüsaadeteriyle alınmıştır.

- 1 Endo vasatı.
- 2) Kristensen vasatı (2).
- 3) Braun-Silberstein vasatı (Braun ve Ö. Özek modifikasyonu) (11).
- 4) Şekerler : Sorbitol, Laktoz, Mannitol, Dülzitol, Sakkaroz, Levüloz, Arabinoz, Ramnoz, Galaktoz, Ksiloz, Rafinoz, Maltoz.
- 5) Jordan tartrat vasatı (11).
- 6) Koser sitrat vasatı (11).
- 7) Stern'in gliserinili vasatı (11).
- 8) Voges-Proskauer ve metil kırmızısı vasatları (11).
- 9) Jelatin ve üre.

Biyolojik olarak tetkik ettiğimiz suşun serolojik vasıflarını Køben-Haven, Statens Seruminstitut'dan Enstitümöze gelen serumlarla inceledik.

Suşun yukarıdaki serumlarla tiplendirimi lâmda yapılıp H antijeni formalin, O antijenide ısıtmakla elde edilmiştir. Enstitümüzde Vidal rekasyonu için kullanılan tifo antijenleri H 901 ve O 901 dir. Antijenler orijinal usule göre hazırlanlar.

Materyelin ekiliş tarzi :

Tiroid ponksiyonu ile elde edilen materyel direkt olarak 2 Endo ve 2 Kristensen vasatının bir kısmına bagetle kesif, bir kısmına ise ucu topuz yapılmış Pastör pipeti ile (tek koloni düşürmek için) ekilmiştir.

Ayrıca diğer enfeksiyonlar için de çeşitli vasatlara ekimler yapılmıştır.

Elde ettiğimiz sonuçlar :

a) Hasta serumu ile birinci defa yapılan aglütinasyonda T. H. ve T. O. 1/400, ikinci defa yapılan aglütinasyonda T. H. 1.800 ++++, T. O. 1.800 +++ olarak bulunmuştur.

b) Hastanın tiroid bezinden elde edilen materyelden Endo ve Kristensen vasatlarına ekinde saf kültür halinde Gram menfi, Laktoz menfi harekteli basiller görülüp yapılan biyolojik ve serolojik vasıflarıyla bunların tifo mikropları olduğu neticesine varılmıştır. Ayırdığımız bu suşun Ksiloz ve Arabinoz'u fermente etme kabiliyetlerini tetkik edersek bu bakterinin I inci tipte olduğu görülür. (Ksiloz müsbet, Arabinoz menfi) (6).

Tartışma :

Yazımızın baş tarafında da işaret ettiğimiz gibi Salmonella bakterileri insan organizmasında çeşitli komplıksiyonlara sebep olurlar. Bazan da değişik tablo halinde karşımıza çıkarlar. Memleketimizde bu enfeksiyonlar azımsanmıyacak derecede olduğuna göre diğer enfeksiyonların yanında her halde muhtelif patolojik maddelerden Salmonellaların izolması için icabeden kültür ve diğer usullerin sistematik tatbik edilmesi lâzımdır.

Karar :

Hastanın tiroid bezine yapılan ponksiyonla elde edilen maddeden yapılan kültürde, üreyen bakterilerin serolojik ve biyolojik özellikleriyle tifo basilleri olduğu görülmüştür.

Hülâsa :

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 2'inci İç Hastalıklar Kliniğindeki bir hastanın tiroid bezine yapılan ponksiyonla elde edilen mayiden yaptığımız kültürde; serolojik ve biyolojik özellikleriyle tifo basilleri üretilmiştir. Hasta spesifik tedaviden istifade etmiştir. Ayırdığımızın süşun hususiyetleri insanlardan her zaman izole ettiğimiz tifo basillerininkine benziyordu [*].

UN CAS DE TYROIDITE PROVOQUÉES PAR LES BACILLES TYPHIQUES

Dr. Namık AKSOYCAN

Du liquide de ponction du tyroide d'une malade soigné dans la cliniques des maladies internes nous avons cultivé un bacille typhique. L'encemencement a été fait sur le milieu de Endo et Kristensen. L'identification a été exécuté par le recherches des caractères sérologiques et biochimiques du souche.

Le serum du malade a été aussi contolé par l'exécution des deux agglutinations a 7 jours d'intervale. Le taux de la première agglutination Typhique O et H etaiant respectivement 1/400 et 1/400. 7 jours après le taux de l'agglutination est élevé à Typhi H: 1/800 et Typhi O: 1/800.

Par malheur nous n'avons pas pu faire une haemoculture au début de la maladie. ni d'une topoculture plus tard. Les cultures de l'urine du malade n'ont pas donné des resultats.

Les caractères biochimiques et surtout la capacité de fermentation des glucides de la souche nous a fait le classer dans le 1^{er} type.

L I T E R A T Ü R

- 1 — Conte, J. Bernier, J. et Dellvet, G. Pleurésie purulente à bacille de Gärtner guérison par la Chloromycetine "Per os". Bull. Mem. Soc. Méd. Hôpit. Paris. 1953, t 69, P. 646- 48.
- 2 — Dumas, J. et les chefs de service de l'institut Pasteur. Bactériologie Médicale. 1951 P. 142.
- 3 — Guertler, H. P. et Greenburgh, H. "Salmonella Cholerae suis" osteomyelitis. 1954. Brit. J. Surg. t 41, 457-462.

[*] Özelliklerini tetkik ettiğimiz süş liyofilize edilip enstitümüz koleksiyonunda muhafaza edilmiştir.

- 4 — Ken. R. Ein Fall von Diszidienmeningitis bei einem Säugling und seine Ätiologie. 1954. Zeitschr. Hyg. Infekt. Krankh. t. 138, P. 581-593.
 - 5 — Kolle, W. Kraus, R. Uhlenhuth, P. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen 1931. Band 111, 2. P. 1219.
 - 6 — Kristensen, M. Studies on type division of typhoid and paratyphoid B bacilli by fermentation. 1938. J. Hyg., 38: 688-701.
 - 7 — Marie, J., Seringe, P., Gruner, J., Attal, C. et Eliachar, E. Etude anatomo-clinique d'une méningite subaiguë à "Salmonella typhi-murium" 1953 Semaine des Hôpitux t. 29. P. 2782-3786.
 - 8 — Nelson, H. and Adams Pijper-Typhoid and Paratyphoid fevers; complications. Modern practice in infectious fevers. 1951, Vol. 1. P. 360.
 - 9 — Miller, A. A. "Salmonella Dublin" Osteomyelitis of the spine. 23 Janvier 1954. P. 194-195.
 - 10 — Levinson, A., Kadison, E. R. et Diamond, H. J. Salmonella typhi murium Meningitis. 1950. Amer. J. Dis. Childr. T. 8, P. 290-296.
 - 11 — Payzın, S. ve Akyay, N. Yiyecek ve İçeceklerin Bakteriyolojik Tahlil ve Kontroları. 1949 S. 214-215, 215-216, 236, 244-245, 248, 248-249.
 - 12 — Stuart, B. M., Pullen, R. L. Typhoid Clinical Analysis of Three Hundret and Sixty Cases. 1946. Archives of Internal Medicine, Vol. 78, PP. 629-661.
-

INFLUENZA İNTANININ ERKEN TEŞHİSİNDE, BOĞAZ ÇALKANTI SULARINDAN VIRUSUN ÇABUK TECRIDİ İÇİN DENEMELER

Dr. Azmi B. ARI
Virus Şubesi Müttehassısı

Giriş :

Literatürde, İnflüenza intanının erken taşhisinde virüsün izolasyon ve idantifikasyonun kolay bir usul olduğu ve virüs teşhis laboratuvarlarında bunun muntazaman yapılabileceğine dair pek çok neşriyat mevcuttur (1 - 3).

Fazekas * Her ne kadar yazısında, bir epidemi başlangıcında, basit bir agglutinasyon testi ile İnflüenza intanının mevcudiyeti anlaşılabilceğine işaret etmişse de, bu bulgu yine virusun tecrit ve tefriki ile ancak kıymetlenilecek ve bir manâ ifade eder ihale gelebilecektir.

Diğer taraftan Kalter ' çalışmalarında, Boğaz Çalkantı Sularında (BÇS) mevcut olması muhtemel İnflüenza viruslarını eritrositler üzerine adsorbe ettirmegi ve bilâhare bunları daha küçük bir hacim içerisine terk ettirmek suretiyle konsantre ederek Hemagglutinasyon-Inhibisyon (HI) testinde antijen gibi kullanılabilceğini ve müsbet neticelerini göstermiş ve böyle konsantre edilecek BÇS'ları ile virus izolasyonunda, daha kolaylıkla ve seri bir surette olabileceğine dikkati çekmiştir.

Mevzu :

Biz bu çalışmamızda, BÇS'larındaki İnflüenza viruslarını eritrositler üzerine adsorbe ettirmek suretiyle konsantre etmek ve bilâhare, rüşeyimli yumurtalara zerk ederek bunları basit bir usulle ve daha kısa bir zamanda tecrit etmeği denedik.

Malzeme ve metodlar :

Boğaz çalkantı sularının seçilmesi : Bunların çoğunu, 1952-1953 yılı İnflüenza epidemisi esnasında Amerika Birleşik Devletlerinin California eyaletinde Fort Ord askeri üstünde eğitimdeki erlerde, teneffüs yolları enfeksiyonu gösteren ve serumlarında İnflüenza intanına karşı Kompleman Birleşmesi (KB) testi ile dört kat antikor yükselmesi müşahade edilen hastalardan toplanan BÇS'ları ile, kazalardan laboratuvara teşhis için gönderilen ve keza serumlarında aşikâr antikor artması bulunmuş BÇS'ları teşkil eder.

Bir de, yine 1952-1953 enfüenza epidemisi esnasında, Alaskada, şüpheli hastalardan toplanmış BÇS kullanılmıştır. Bu sonuculara ait serolojik bir malûmat mevcut değildir.

BÇS hastalığının ilk üç günü içerisinde hastalara, 10-15 cc. sığır kalbı entuzyonu gargara yaptırılarak alınmış, CO₂ buzu ile alkol müvacehesinde dondurulmuş ve müteakiben bu buzla dolu termoslar içerisinde seri bir vasıta ile veya yerine göre tayyere postası ile laboratuvara sevk edilmiş ve tecrübe zamanına kadar —20°C. buz dolaplarında muhafaza edilmişlerdir.

Tecrübe günü, kullanılacak BÇS'ni 37°C. su banyosunda eriyinceye kadar bekletilir, sonra bunların 9 cc. ne, adı mikropları öldürmek üzere santimetre küpünde 10,000 U. penicillin ve 50,000 gamma streptomycin ihtiva eden tuzlu sudan 1 cc. ilâve edilir. Müteakiben, her bir BÇS, biri 2 cc. ve diğeri 8 cc. lük iki kısma ayrılır. Eğer BÇS mükos bir vasıf arzeder veya içerisinde luzucî parçalar varsa, kaba bir santifügasyonla bunlar ayrılır ve steril bir havanda alendum (steril cam kırıntıları) yardımı ile ezilir ve yine aynı BÇS ile karıştırılır. Cam tozu, hafif bir santifügasyonla çöktürülerek atılır.

Birinci 2 cc. lük kısım mutad usullerle, konsantre edilmeden 10-11 günlük rüşeyimli yumurtalara amniyos boşluğuna 0.2 cc. zerk edilerek virus izolasyonu takip edilir. Diğer 8 cc. lük kısma gelince; bunun üzerine % 1 tavuk veya "O" grubu insan alyuvarları süspansiyonundan 4 cc. ilâve edilir ve sonra, oda derecesinde bir saat bırakılır; bu müddetin sonunda, tüplerin dibinde bir hemagglütinasyon (HA) olup olmadığı işaret edilir; ve müteakiben tüpler dakikada 2,000 devirle bir santrifüjde 5-10 dakika çevrilir; bütün içerisindeki cem'an 12 cc. mayiden 10 cc. si pipetle çekilir ve atılır. Bu suretle, 8 cc. BÇS'de mevcut virus miktarı 2 cc. içerisinde toplanmış, diğer bir ifade ile dört defa konsantre edilmiş olur. İşte bu, üzerlerine influenxa virüsü adsorbe edilmiş ve dört defa konsantre bir mayi içerisinde toplu alyuvar süspansiyonu birincide olduğu gibi, 10-11 günlük rüşeyimli yumurtalara, amniyos mayii içerisinde 0.2 cc. zerk suretiyle virus tecridi için kullanılacaktır; her zerk için sekiz yumurta ayrılmıştır.

Yumurtalar zerkleri müteakip 48 saat müddetle 35°C. etüvlerde bekletilir, bu müddet sonunda ölen rüşeyimli yumurtalar atılır ve kalanlar bir gece veya en az 6 saat adı buzluğa terkedilir. Ertesi gün allantoyik, amniyotik mayiler ve amniyotik zarlar ayrı ayrı tüplere alınır. Amniyotik zarlar porselen hayvanlarda steril alendum ile ezilerek buyyon içerisinde, ağırlıklarına nazaran % 20 nisbetinde süspansiyon haline getirilir.

Mayilerden ve zar süspansiyonlarından, 0.25 cc. Kahn tüplerine tevzi edilir ve bunlara aynı miktar % 0.5 "O" grubu insan kanı eritrosit süspansiyonu ilâve edilerek HA testi ile influenxa virüsü mevcudiyeti aranır; tüpler iki saat +4°C. buzlukda bırakıldıktan sonra nenceler okunur.

Her bir BÇS ile ekilen yumurtalardan alınmış ve pozitive HA veren Allantoyik mayiler bir araya toplanır ve aynı şey amniyotik mayiler ve amniyotik zar süspansiyonları için yapılır. Bunlardan ikinci ve üçüncü, ikinci amniyotik pasaj için yine 8 adet 10-11 günlük rüşeyimli yumurtalara ekilmek üzere kullanılırlar ve artan mayiler —70°C'lik CO₂ dolaplarında saklanır. Ayrıca müsbet çıkan mayilerden HA titrajıda tekrarlanır.

Çayet, birinci pasaj esasında pozitif HA tesbit edilemezse, aynı bir BÇS ile ekili yumurtaların amniyotik mayileri ve amniyotik zar süspansiyonları ayrı ayrı bir araya toplanır ve bunlarla ikinci pasaj tekrarlanır.

Müsbet HA veren allantoyik mayiler. "O" grubu insan alyuvarları ile titraja ilâveten, % 1 lik tavuk eritrosin süspansiyonu ile de ikinci bir titrasyona tâbi tutulur; bu suretle, ayrılacak İnflüenza suşunun hangi fazda olduğu (O veya D) tayin edilir.

Neticeler :

Tablo 1 tetkik edilirse, ilk pasaj sonunda hiç bir muameleye tâbi tutulmamış 20 BÇS'dan ancak ikisinden İnflüenza virüsü ayrıldığı görülür. Buna mukabil, aynı BÇS'larından konsantre edilen 17'sinden virüs izolasyonuna beş defa muvaffak olunmuştur.

Tablo : 1

BÇS'larından mutad ve konsantrasyon usulleri ile İnflüenza virüsü izolasyonlarının mukayeseli neticeleri

Neticeler	İzolasyon denemeleri			
	Normal BÇS		Konsantre BÇS	
	Pasaj 1	Pasaj 2	Pasaj 1	Pasaj 2
Müsbet izolasyon	2*	6	5	0
Negativ	18	12	12	12
Yekûn	20	18	17**	12

[*] 1/10 veya daha yüksek dilüsyonlarla HA gösteren testler müsbet addedilmiştir.
 [**] BÇS'larının üçü mühtelif sebeplerle teksif edilememiştir.

Birinci ve ikinci pasaj neticeleri gözden geçirilirse mutad usulde izolasyonların çoğu, sekizde altısı, ikinci pasajda meydana çıkmıştır; diğer taraftan, eğer boğaz çalkantısı virüs ihtiva ediyorsa, Konsantrasyon usulü ile bunları daha ilk pasajda tesbit etmek mümkün olabilmektedir. Nitekim, 5 izolasyondan beşide birinci pasajda tesbit edilmiştir; ve fakat, titrelere çok defa 1:10, 1:20 gibi düşük seviyelerden yukarı çıkmamıştır.

Bir vak'ada, İnflüenza virüsünü mutad usulle ikinci pasajda ayırmağa muvaffak olunmuşsada konsantre metoduyla elde edilen neticeler tatmin edici çıkmamıştır.

Üç vak'ada, şüpheli bir vaziyet neticesi virüsü ayırabiliriz düşüncesi ile üçüncü pasajlar yapılmıştır; fakat sonuçlar tamamen menfidir.

2 numaralı Tablo, ikinci pasaj sonunda müsbet HA test sayılarını [*] veriyor. Müshahede edildiği gibi, bu adetler konsantrasyon usulü kullanıldığı zaman, kullanılması haline nazaran bir hayli yüksektir. Bunları menfi neticelere nazaran yüzde olarak ifade edersek, birincide bu nisbet % 81, ikincide ise % 32 civarında bulunmuştur.

Tablo : 2

İkinci Pasaj sonunda tesbit edilen müsbet test sayıları [*]

	İkinci Pasaj	
	Kons. olmayan BÇS ile	Konsantre BÇS ile
Müsbet HA test sayılı	111*	163
Menfi test sayısı	341	199

[*] Her bir yumurtadan elde edilen Anniot zar süspansiyonları ve mayileri ayrı birer test olarak mtala edilmişlerdir.

Tecrübenin diğer bir safhasında, ikinci pasaj için Amniyotik mayi veya 1:5 Amniyotik zar süspansiyonu tohum olarak kullanıldığı takdirde neticeleri nasıl bir inkişaf göstereceği tetkik edilmiştir. Tablo 3 de buna ait test sayılarının mukayesesi görülüyor. Nitekim, rakamların tetkikinde, ikinci pasaj için zikredilen tohumların hangisi kullanılırsa kullanılsın elde edilen müsbet test sayılarının paralel gittiği görülüyor. Filhakika, konsantre edilmiş BÇS'ları ile yapılan deneylerde müsbet test nisbeti % 31 - % 35 ve teksif edilmiş BÇS'ları ile takip edilen tecrübelerde ise sıra ile % 83 - % 80 nisbetleri bulunmuştur.

Tablo : 3

Tohum olarak Amniyotik mayi veya 1:5 Amniyotik Zar Süspansiyonu kullanıldığında, müsbet vak'alara ait test sayılarının mukayesesi

	Konsantre olmayan BÇS'ları grubunda		Konsantre BÇS'ları grubunda	
	Am. Mayi	Am. Memb. S.	Am. Mayi	Am. Memb. S.
Pozitiflerin Sayısı	55	56	80	83
Bütün test sayısı	179	162	96	103

Çalışma sırasında, müsbet virüs izolasyonu ile BÇS'yunun hastadan alındığı günler arasında ne dereceye kadar bir münasebet bulunduğu hususu ayrıca gözden geçirilmiştir. Fakat neticeler, tetkik edilen BÇS'ları ve bunlardan izolasyon yapılanların sayıları mahdut olduğundan her hangi bir tevsirde bulunmağa müsait görülmemiştir.

Nihayet, birinci veya ikinci pasaj sırasında müsbet çıkan beş vak'aya ait Allantoyik mayilerde, virüsün bulunduğu faz Allantoyik mayileri, "O" grubu insan ve tavuk eritrositleri ile mukayeseli bir surette HA'a tâbi tutarak tayin edilmiştir. O:D nisbeti iki vak'ada bir ve diğer  vak'ada 1:4 de müsavi çıkmıştır. Yani, ilk iki suş "D" ve son  suş "O" fazında bulunmuşlardır.

Varılan sonuçlar :

1 — İnflüenza virüsünün çabuk izolasyonu naktayınazarından, hastaların BÇS'larındaki virüsleri revuk veya "O" grubu insan eritrositleri vasıtasıyla konsantre etmenin faydadan hali olmadığı görülmektedir.

2 — Birinci pasaj neticesi, rüşeymin haricinde kalan zar ve mayilerde elde edilen virüs kesafeti konsantrasyon tekniği kullanılması halinde dahi İnflüenza virusunun idantifikasyonunda lüzumlu testler için kâfi olmadığından, ikinci pasajın yapılması daima zaruri görülmektedir.

3 — Boğaz Çalkantı Sularındaki virus muhtevasını konsantrasyonu, kendisini ikinci pasajda çok aşikâr göstermektedir. Nitekim, gerek hemagglutinasyon gösteren tüplerin sayısındaki çokluk ve gerekse yüksek titrede olanların bu grupta fazlalığı bu gerçeğin delilleridir.

4 — İkinci pasajda kullanılmak üzere, Amniyotik mayi ve 1 5 Amniyotik zar süspansiyonları tohum olarak aynı derecede iyi neticeler vermişlerdir. Amniyotik mayinin alınmadığı hallerde zarı aynı derece emniyetle kullanabiliriz.

Bu çalışma California Eyaleti, Virus ve Riketsia Hastalıkları Teşhis Laboratuvarında yapılmıştır. Mesainin devamı esnasında çıkan her türlü müşkülâta mümkün bütün yardımı sağlayan ve kıymetli alâkasını esirgemeyen Laboratuvar Şefi Dr. Edwin H. Lennette ve mesai arkadaşlarına burada teşekkür etmeyi bir vazife bilirim.

Literatür İngilizce kısmını sonundadır.

**ATTEMPT AT RAPID ISOLATION OF INFLUENZA VIRUS FROM THROAT
WASHING COLLECTED FROM PATIENTS DURING THE 1952 - 1953
INFLUENZA EPIDEMIC BY INOCULATION OF EMBRYONATED
EGGS WITH CONCENTRATED VIRUSES
ON RED BLOOD CELL**

Azmi B. ARI [*] MD, MPH

Background :

There have been a number of statements in the literature to the effect that isolation and identification of Influenza Virus is a very simple procedure and can be used routinely for quick diagnosis (1-3).

Although Fazekas⁴ described a simple Hemagglutination test which shows the presence of Influenza virus infection; but it needs further study of the isolation and identification of the virus. Kalter¹ in his study, bring out the use and importance of concentration of Influenza viruses in Throat Washing (TW) by adsorbing onto red blood cells (rbc), and then releasing them into a small volume of saline; This is used as a source of antigen in the hemagglutination inhibition test against specific Influenza antisera. Kalter also suggests that this method might be used in attempts to rapidly isolate Influenza virus.

Objective :

To advice a simple and rapid method for the isolation of Influenza virus from TW by concentrating the virus by adsorbing them onto rbc prior to inoculation into eggs; and to compare the method with the method used routinely at the Viral and Rickettsial Disease Laboratory.

Material and methods :

Selection of Throat washings : TW's were obtained from patients at Fort Ord and from private patients living in various counties in California. These patients had upper respiratory disease and their sera showed a four fold rise in titer to Influenza A infection by the C. F. test. The TW obtained during the epidemic of Influenza in Alaska 1952-1953 were also used, but in these cases no serological information was available.

[*] Specialist in Dept. of Virology, Central Inst. of Hygiene, Ankara - Turkey.

The TW consisted of 10-15 ml of gargled Beef Heart Infusion (BHI) broth and were collected during the first three days of illness. They were quickly frozen and either mailed or hand carried on dry ice to the laboratory; they stored at -20°C . until tested.

The TW were thawed by placing in a 37°C water bath; 10,000 units of Penicillin and 50,000 mikro gr. of Streptomycin contained in one ml of saline were added to 9 ml of TW and this divided into 2 aliquots of 2 and 8 ml. The 2 ml aliquot was used for the routine or unconcentrated method of Influenza Virus isolation by Amniotic inoculation of 10 to 11 day-old embryos. The 8 ml aliquot was treated as follows: 4 ml of 1 % suspension of either chicken or Human "O" group rbc in saline was added to each TW and then allowed to stand at room temperature for one hour. At this time, each tube was observed for the presence of agglutination and the results recorded. The TW-rbc mixture was centrifuged at 2,000 rpm for 5-10 minutes, and 10 ml of the supernatant fluid discarded. In this way, the virus present in 8 ml of TW was concentrated to 2 ml.; theoretically 4 times. The concentrated rbc suspension on which the virus was adsorbed was used for isolation of the virus by inoculating 0.2 ml. Amniotically into 8, 10 to 11 day-old chick embryos. The inoculated eggs were incubated at 35°C . for forty-eight hours, refrigerated overnight or at least 6 hours, and the Allantoic and Amniotic fluids, and Amniotic membranes harvested separately. The Amniotic membranes were ground and 20 % suspension of them made in BHI broth.

The fluids and membrane suspensions were screened at a 1:5 dilution for the presence of Influenza Virus, using 0.5 % human "O" cells, by the pattern method after two hours incubation at 4°C ., the results were read. All positive fluids were titrated hemagglutinin content, using the same method.

All the positive Allantoic fluids obtained from eggs inoculated with the same TW were pooled; the same was done with the Amniotic fluids and membranes. These pooled positive Amniotic fluids and membranes were used for second passage inoculation and remaining materials stored at -70°C .. When no positive Amniotic fluids or membranes were obtained from the eggs inoculated with a TW, a blind second passage was carried out inoculating eggs with the pooled fluids and pooled membranes.

The positive Allantoic fluids were tested with 1 % chicken rbc, in addition to the former, to determine the O and D phases.

The results :

It may be seen in Table I that during the first passage Influenza Virus was isolated from 2 out of 20 not-concentrated TW, while when the same TW were concentrated isolation were succesful 5 out of 17 times. Three TW were not concentrated with some reason or another. It may also be pointed out that, better agreement was obtained between the first and second passage in the case of concentrated than of not concentrated throat washings. In not-concentrated TW more were positive on the

second passage than on the first passage. In one case, Influenza Virus was isolated during the second passage, by the routine method while the result was not conclusive with the concentration method.

Table : 1
The Comparative Results of Influenza Virus Isolation From TW Concentrated and not concentrated

Results	Isolation Attempt			
	TW not Concentrated		TW Concentrated	
	1st Pass.	2nd Pass.	1st Pass.	2nd Pass.
Positive Isolation	2 (*)	6	5	0
Negatives	18	12	12	12
Total	20	18	17	12

[*] Conclusive Positive HA titre is 1/10 or higher.

In three instances the third passage was carried on because of the possibility of isolation the virus, but none was successful.

Table : 2 shows that the number of positive HA tests at the second passage was higher when the concentrated method was used: If we express it by percentage then, it becomes more evident. However, the percentage of positive tests for non-concentrated TW on the second passage is 32 % While, it is 81 % for concentrated TW respectively.

Table : 2
The Number of Positive Tests At The End Of Second passage [*]

Results	Second passage	
	TW non-Conc.	TW Concentrated
Number of tests pos.	111 (*)	163
Negatives	241	199

[*] These include all the (Am. fl., Am. Memb. Susp. and All. fl.) come from each egg.

Comparison of HA tests having a titer of 1/320 in the concentrated and unconcentrated method gives percentage of 29 and 22 respectively.

We also tried to determine whether the number of positive HA tests at the second passage varied with the use of Amniotic fluid or Amniotic membran suspension as inoculum. Table 3 shows that the result of these two methods are very similar; when

using unconcentrated material Amniotic fluid and Amniotic membrane suspension gave comparable percentages of positive HA tests of 31 and 35 % and concentrated material of Amniotic fluid and membrane gave percentage of 83 and 80 %.

Table : 3

The Number of positive HA Tests in Amniotic fluid and Amniotic Membrane Suspension At The Second Passage, Using Am. fl. and Am. Memb. Susp. As A Source of Inoculum, (From the Positive cases)

	TW not concentr. 2 nd passage		TW concentrated 2 nd passage	
	Am. fl.	Am. memb. S	Am. fl.	Am. memb. susp.
Number of positives	55	56	80	83
Number of tube tested	179	162	96	103

The relationship between virus isolation and the date of onset of the disease was also studied. The number of virus isolation does not vary with the days after onset, within the first 72 hours in which the TW was collected, but the data is not adequate to arrive at any conclusion.

The virus phase determined in the 5 cases in which the Allantonic fluids were positive. In two cases the O D ratio was one, while in the other three cases it was 1:4, which means that the virus phase was D and O respectively.

Conclusion :

1 -- The concentration of virus in TW by adsorbing on rbc is of aid for the diagnosis of Influenza.

2 -- The amount of virus in the extra-Embryonic fluids and Amniotic membranes, after the first passage, is not sufficient for completing the tests for Influenza Virus identification, regardless of whether the TW are Concentrated or not; therefore, a second Passage is always necessary.

3 -- The advantages of concentrating the virus in the diagnostic TW are more evident during the second passage, as shown by the fact that the percentage of isolation, concerning of the number of test tube is much higher when the TW are concentrated than when they are not.

4 -- Amniotic membrane suspension and Amniotic fluids appear to be equally good sources of virus for the second passage. It seems fruitless to try a third passage when the virus is not isolated at the second passage.

Acknowledgement :

This study has been carried out at California State Viral and Rickettsial Disease Laboratory at Berkeley in 1953-1954 Winter.

It is Pleasure to me to express my best acknowledgement to Dr. Edwin H. Lemmett, chief of the Laboratory and to his associates for their great help and advice throughout this experiment.

L I T E R A T U R E

- 1 — Kalter S. S. A. rapid method for detection of Influenza virus during epidemics, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1950, 74: 3,607.
 - 2 — Hummeler K., Kravis L. P., Sigel M. M. A. rapid method for identification of newly isolated Influenza viruses, J. Bact., 1952, 64: 2,253.
 - 3 — Sigel M. M., et. al. Immunologic response of Hansters to Influenza virus strains, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1949, 72, 569.
 - 4 — Fazekas de St. Growth, Quick test for the early diagnosis of Influenza, Nature, 1951, 167, 43.
 - 5 — Fazekas de St. Growth, Nasal mucos and Influenza virus, I.A. new test for the presumptive diagnosis of Influenza Infection, J. of Hygiene, 1952, 50: 4,491.
 - 6 — Beveridge W. I. B. and Burnet F. M., The cultivation of Viruses and Rickettsia in The Chick Embryo 1946, Special Report Series No. 256.
-

TIFONUN NADİR BİR KOMPLİKASYONU : SÜPÜRATİF TIROIDİTİS

Dr. Fevzi BENDA

Doç. Dr. Zafer PAYKOÇ

Salmonella grubu bakterilerinden tifo basilinin organizmada tevlit ettiği klasik komplikasyonlar meyanda nadir olarak tesadüf edilenlerden biri de tiroiditistir. Normal şartlar altında tiroid guddesi bakterilerin yerleşmesine karşı oldukça mukavemet gösterir. İntanın tiroid guddesinde yer alabilmesi için :

- a) Enfeksiyonun son derece virülan tipte olması.
- b) Bizatihi tiroid guddesinin enfeksiyonlara karşı mukavemetinin azalması.
- c) Anatomik şartların intana uygun olması icabeder.

Liebermaster ve Haffman (1), 1500 tifo vak'asının 15'inde tiroiditis husule geldiğini ve bu vak'aların 6'sında da apse teşekkül etmiş olduğunu müşahede etmişlerdir. H. Nelson ile P. Andrians'ın 876 tifo vak'ası üzerinde yapmış oldukları incelemede komplikasyonlar zikredilirken tiroiditis'e yer vermemişler (2). M. Stuart ve M. Pullen'in (3) neşrettikleri 360 tifo vak'asında tifonun muhtelif komplikasyonları sayılmış ve buna mukabil tiroiditis'den bahsedilmemiştir. Ankara Tıp Fakültesi İntan Hastalıkları Kliniğinde 1946 senesinden beri servise yatırılmış olan 251 tifo vak'asında tifo basillerinin bir komplikasyon olarak tiroiditis tevlit etmediği tesbit edilmiştir (4). Buna mukabil Gall'in neşrettiği bir vak'ada primer tifo enfeksiyonundan 21 sene sonra tiroid guddesinde teşekkül eden apseden alınan materyalde tifo basili üretilmiştir.

Nadir olması dolayısıyla son zamanlarda kliniğimizde tesbit ettiğimiz ve apse mihrakından tifo basili üretilmiş olan bir Thyroiditis typhica vak'asını yayınlamayı münasip gördük [*].

Vak'a :

Hasan Toprak, 36 yaşında, inşaat ustası. Karantina No. 5202. Protokol No. 850. Yatış tarihi : 24 7/1954. Çıkış tarihi : 19 8/1954.

Şikâyeti : Boynunun ön tarafındaki şişlikten, ateşden ve baş ağrısından.

Hikâyesi : Hasta takriben 10 yaşında iken boynunda, tiroid guddesinin bulunduğu nahiyede fındık cesametinde bir şişliğin mevcudiyetini fark etmiş. Bu şişlik hali hazır hastalığı başlayıncaya kadar cesametinde bir büyüklük yapmaksızın baki kalmış. Hastada son 15-20 sene zarfında ne hiper ve ne de hipotiroidiye ait klinik belirtiler husule

[*] Bu vak'aların bakteriyolojik tetkikeleri ayrıca Dr. Namık Aksoycan tarafından aynı mecmuanın 217 sayfasında neşredilmiştir.

gelmemiş. Hasta servisimize yatmadan takriben bir hafta önce kendisinde evvelâ halsizlik ve bilâhare yorgunluk ve kırıklık gibi umumî arazlar sezmiş. Müracaat ettiği doktorların bir kısmı bu ateşi için kendisine peniciline ve streptomycine vermişler. Servise yatmadan 2 gün evvel hastanın boynundaki şişlik sürütle büyümeye başlamış ve kısa bir zamanda da ufak bir elma cesametini almış.



Şekil 1) Hastanın yandan çekilen resmi tiroid guddesindeki şişliği göstermektedir. Şekil (2) Hastanın önden çekilen resmi tiroid guddesindeki şişliği göstermektedir.

Şişliğin bulunduğu nahiyede aynı zamanda dokunulmıyacak derecede şiddetli bir ağrı, mevzii kırmızılık ve hararet teessüs etmiş. Bu ağrı yutkunmakla bühassa şiddetlenir. hastanın kulağ, diş ve başına doğru intişar edermiş. Bu şikâyetleri aynen devam eden hasta müracaatla servisimize yatırılmıştır. Hastanın öz geçmişinde servisimize yatıncaya kadar geçirdiği yegâne hastalık sıtma olmuş. Ayrıca soy geçmişinde de kayda değer bulgu tesbüt edilememiştir.

Fizik muayene : Hararet 38,5°C. Nabız 100. Teneffüs 14. T. A. 130/80. Hastanın yapısı tam, beslenme durumu iyi ve aktif. Solunumu normal, Kooperasyon, Zekâ, oriyantasyon, konuşma, yürüme ve ruhi haleti yerinde idi ve öksürük, balgam çıkarması yoktu. Deri üzerinde tiroid orta lobuna tekâbüle eden nahiyede bir elma cesametinde hassas ve yutkunma ile hareketli bir şişlik mevcuttu. Bu şişliğin üzerindeki deri parçası oldukça kızarmıştı. Palpasyonla lokal hararetin artmış olduğu belli idi, şişlik oldukça sertti. Üzerinde de her hangi bir nodüle tesadüf edilmedi. Sol çene altında nohut ve mercimek büyüklüğünde bir kaç lenf guddesi ele geliyordu. Gözlerde eksoftalmus mevcut değildi. Karnın muayenesinde ciltte tache rosé görülmedi. Dalak yumuşak, palpa-

siyonla ağırlı ve kosta kenarlarını iki parmak geçiyordu. Karaciğer kosta kenarlarından bir parmak aşağıda palpe edilebiliyordu. Yumuşak ve fakat ağırlı değildi. Sistemlerin muayenesinde zikre değer başka bir özellik tesbit edilemedi.

Laboratuvar bulguları : Eritroist 4.280.000, hemoglobin 11 gr. Lökosit 7200, formülde Eo % 1, Stab % 32, Segment % 39, lenfosit % 19, monosit % 5 ve jugent % 4. Sedimentasyon 24 mm. (1 saatte Westergreen). İdrar muayenesi kesafet 1027, albumin esei, şeker ve aseton menfi, urobilinojen ve urobilin müsbet, Diazo menfi. Mikroskopik muayenede her sahada 3-4 eritrosit, 2-3 lökosit ve epital hücrersi tesbit edildi. Karaciğer fonksiyon testleri Thymol turbidity 5 ünite, Zinc sulfate 6 ünite, NPN % 42.5 mg. Açlık kan şekeri % 77 mg. Total kolesterol % 120 mg. Bazal metabolizma % + 7 (26/7/1954 de) % + 1 (7/8/1954 de) Röntgen bulguları : Akciğer grafisinde her iki apeks ve sinüs açık görülmüş, Akciğer vazahatı azalmış, arborizasyonda artma müşahede edilmiştir. Yan kafa grafisinde patolojik bir bulgu görülmemiş, cella turcica normal bulunmuştur. E. K. G. normaldi.

Grup aglütinasyonları :

	Tifo	P. A.	P. B.	Gartner	Brucella
27/7/1954					
Antijen	O 1/400+++	1/200+++	1/400++	1/200++	—
„	H 1/800+++	1/200+++	1/800++++	—	—
4.8.54	O 1/800+++	—	1/200	—	—
„	H 1/800++++	—	1/800	—	—
18.8.54	O 1/100	—	1/400	1/200	—
„	H				

Hastalığın seyri : Hasta servise yatar yatmaz kendisine tiroiditis teşhisi kondu ve ilk 24 saat zarfında tatbik edilen kombine Penicilline ve Streptomycine tedavisine ateşi cevap vermedi. Dalak ve karaciğerinin büyük oluşu ve hastalığın ateşli seyredışı dolayısıyla tiroiditis tevlit edebilecek sistemik bir enfeksiyon arandı ve bu maksatla yapılan Paul-Bunnell testi menfi çıktı. Tifo ihtimali üzerinde durularak yaptırılan grup aglütinasyonlarında hastalığın tifo olduğu anlaşıldı. Hastada mevcut tiroiditisin tifonun bir komplikasyonu olarak husule gelebileceği üzerinde durulduğundan 26/7/1954 tarihinde hastaya günde 2 gr. Chloramphenicol verilmeğe başlandı. Her ne kadar bu tedavinin ilk iki gününde hastada iyileşme alâmeti olmak üzere ateşte bir düşme ve tiroid guddesinde bir küçülme başladı ise de 28/7/1954 tarihinde hastanın ateşi yeniden 39.2°C. ye kadar yükseldi. Bu durum karşısında hastaya ikinci bir antibiotik verilmesi zarureti hasıl oldu ve chlormaphenicol'e ilâveten günde 1 gr. Aureomycine verilmeğe başlandı. 2/8/1954 tarihinde hastanın ateşi 37°C. nin altına düştü. Hastalığını takriben 3 üncü haftasına tekabül eden 2/8/1954 tarihinde yapılan gaita kültüründe patojen bakteri üremedi. 4/8/1954 de yapılan idrar kültüründe Coli basili üredi. 16/8/1954 de tekrar edilen idrar kültüründe patojen bakteri üremedi. Tedavinin 10 uncu gününde hastada şiddetli bir glossit teşekkül ettiginden B kompleks vitaminleri-

nin tatbikine rağmen Aureomycine kesildi ve aynı dozda chloramphenicol'e 18 gün müddetle devam edildi. Bütün bu tedaviler esnasında hastanın ateş, yutkunma güçlüğü ve boyun hareketlerinin ağrılı olması gibi şikâyetleri zail olmasına rağmen boynundaki şişlik zaman zaman büyüyüp küçülerek flüktüan bir hal aldı. 17/8/1954 tarihinde hastanın tiroid guddesi drene edildi ve alınan materyalde tifi basili üretildi.



Şekil (3) : Hasta tamamen iyileştikten sonra çekilen resimde şişliğin tamamen kaybolduğu görülmektedir.

Hasta kliniğe kabulünün 28 inci gününde boynundaki şişlik kayboldu tam şifa ile hastaneyi terketti.

Klinik müşahedesini yukarıda belirtmiş olduğumuz vak'amızın hususiyetleri bir kaç cepheden mütalâa edilebilir. Vak'anın bizim tarafımızdan ilk defa muayene edilmesinde hastanın tiroid guddesindeki şişlikten, şiddetli ağrıdan ve yutkunma zorluğundan şikâyet edişi, palpasyonla tiroid guddesinin çok ağrılı oluşu, tiroiditis teşhisini koydurtmuştur. Ancak bu teşhisin etyolojisi araştırırken hastanın ateşinin yüksek olması, tiroid guddesindeki lokal iltihapla splenomegaliye rağmen kan muayesinde lökosit sayısının yüksek olmayışı tiroiditisin muhtemelen sistemik bir enfeksiyon ve belki de tifo neticesi husle gelmiş olması ihtimalini hatıra getirmiş oldu. Bu ihtimal üzerindedir ki yapılan grup aglütinasyonu tifo için müsbet olarak tesbit edilmiştir. Hastaya tatbik edilen spesifik antibiotik tedavisi ile ateşin düşmesine rağmen tiroid guddesindeki kırmızılık ve şişlik —lokal iltihap belirtileri— kaybolmadığından ve bir apse teşekkülü tesbit edildi.

ğinden tiroid guddesi drone edilmiş ve elde edilen pürülan materyalde de tifo basili üretilmiştir. Gerek enfeksiyonun seyri esnasında ve gerekse hasta tamamen iyileştikten sonra yapılan mükerrer bazal metabolizma tayinlerinde tiroid guddesi fonksiyonlarında ne bir artma ve ne de bir eksilme tesbit edilememiştir. Enteresan olan nokta bu tiroiditisin çocukluktan beri mevcut olan, ağırlığı ihtimal basit bir adenom üzerinde teessüs etmesidir. Bu anatomik hususiyetin enfeksiyonun tiroid üzerinde oturmasında önemli bir rol oynadığını zannetmekteyiz.

Ö Z E T

Servisimize Tiroiditis teşhisiyle yatırılan 30 yaşında erkek bir hastada, Tiroiditisin tifoya bağlı olduğu, kanda Widal teammülünün 1/800 nisbetinde müsbet oluşu ve aynı zamanda Tiroid guddesinde bilâhare teşekkül eden apse muhteviyatında tifo basillerinin üretilmesiyle sabit olmuştur. Tifodan mütevellit Tiroiditisin oldukça nadir görülmesi dolayısıyla bu mevzu ile ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

LİTERATÜR

- 1 — Tice, Practice of Medicine, Vol. IV, 537.
- 2 — Nelson H. and Andrians, P. : Typhoid and paratyphoid fevers; complications. Modern practice in infectious fevers. Vol. 1, 360, 1951.
- 3 — Stuart, B. M., Pullen, R. L. : Typhoid clinical analysis of three hundred and sixty cases. Archives of Internal Medicine. Vol. 78, 629-661.
- 4 — Onul, Bahç. Şahsi muhabere.
- 5 — Tice, Practice of Medicine. Vol., 537.

ACUTE THYROIDİTİS DUE TO TYPHOID FEVER

Dr. Fevzi REYFANDA

Dr. Zafer PAYKOÇ

Resident in Medicine of Ankara
Medical School

Assistant Professor in Medicine
of Ankara Medical School

A 36 year old white male was admitted to the Second Medical Department with a diagnosis of acute thyroiditis of unknown etiology. It is known that different etiological agents can be responsible for producing acute thyroiditis. However, acute thyroiditis due to thyphoid fever is not frequently encountered. Because of high fever, splenomegaly and normal white count the possibility of thyphoid fever was considered in this case. The serum agglutination test for thyphoid fever was found to be 1/800 positive (Widal reaction).

During the course of treatment with chloramphenicol an abcess developed in the thyroid gland. The culture of the purulent material which was obtained from the abcess, revealed the presence of the thyphoid bacilli. On account of this rare complication of the thyphoid fever, the literature was briefly reviewed.

ANKARA PARATİFOLARI HAKKINDA

Dr. Namık AKSOYCAN

Mikrobiyoloji Enstitüsü Uzmanı

Salmonella grubu bakterilerin coğrafik bir dağılışı gösterdikleri malumdur. Umumiyetle muhtelif memleketlerde değişik Salmonella tipleri ve bu tiplerden bazılarının hakimiyeti görülür (3, 4, 5, 6, 9, 11, 13, 14, 19, 20, 23, 26, 29, 30, 36, 40). Bu yönden memleketimizdeki Salmonella epidemiyolojisinin tam olarak tetkiki lâzımdır. Büyük rakamlarla ifade edilecek olan bu husustaki çalışmalarımız devam etmektedir. Neticeleri aynı bir yazınızda belirtilecektir.

Bu yazımıza konu teşkil eden çalışmamız Ankaradaki (muhtelif kaynaklardan) Salmonella çeşitleri ve tiplendirilmesi hakkında ufak çapta bir artışma olup gayeleri aşağıda hülâsa edilmiştir.

1 — Memleketimizdeki tifo ihbarları çok olduğu halde acaba paratifo enfeksiyonları hakikaten verilen istatistik ve raporlara göre tifo enfeksiyonuna nazaran daha az mıdır? Bu yönden Sağlık Vekâletinden temin ettiğimiz 1940, 1950, 1952 seneleri arasındaki tifo, paratifo ihbarları ve bunların neticeleri (musap, vefat) aşağıdaki çizelgede gösterilmiştir.

TİFO			PARTİFO	
Musap	Vefat	Seneler	Musap	Vefat
3043	329	1940	212	17
3120	302	1941	202	10
3810	291	1942	162	13
3293	293	1943	153	6
3818	260	1944	109	3
4173	251	1945	155	5
3672	344	1946	179	8
3310	383	1947	159	10
3020	356	1948	303	11
2827	311	1949	260	15
4284	325	1950	324	20
6583	440	1951		
6849	404	1952		

Bu istatistiklere göre tifo intanı paratifo intanına nazaran çok daha fazla görünüyor. Diğer memleketlere ait istatistikleri buraya almadık. Fakat bunlar tetkik edildiğinde, paratifo ve tifo vak'aları bizdeki gibi olmayıp, bir çok memleketlerde durum tersinedir.

2 — Klinik olarak tifo veya paratifo teşhisi konan hastalardan acaba neden her zaman bakteri izole edilemiyor.

2 — Muhtelif kaynaklardan (insan, sular) elde edilen suşlar tiplendirilse acaba hangi tipler Ankara'da daha hakimdir ?

4 — Sulardan elde edilen suşlar insanlarda elde edilen suşlarla biyolojik ve serolojik bir yakınlık gösteriyorlar mı ?

Yukarıdaki gayelerimize erişebilmek için muhtelif kaynaklardan olmak üzere

Kan kültürü	:	100	Adet
Dişki	„	:	185 „
Safra	„	:	4 „
İdrar	„	:	51 „

Çubuk Çayı, Bend Deresi, Incesudan Haziran ve Temmuz aylarında değişik yerlerden 52 adet su numuneleri getirterek kültür yaptık.

Lâğım ve dere sularından Salmonella bakterilerinin tecridine dair çalışmalar Tokgöz ve Çalık (34), Öz (35), Fişek (10), tarafından yapıldığı gibi literatürde de (tesadüf edebildiğimiz) Steiniger (3), Wilson ve Blair (37), Gray, Begbie ve Gibson (12), Houston (15), Steward ve Ghosal (31), Ruckhoft (27), Joos (17), Ruys (28), Dinger (7), Huk (16), Mom ve Schaeffer (22) tarafından da aynı konuda yapılmış tetkikler mevcuttur.

Materyel ve Metodlar :

1 — İzole ettiğimiz suşlar :

a) Hastalardan

b) Sulardan dır.

a) Hastalardan elde ettiğimiz suşlardan : Kan, dışkı, idrar, safra orijintlidirler. Yalnız burada şu noktaya işaret etmeliyiz ki bu kültürleri klinik olarak Salmonella enfeksiyonu şüphe veya teşhis edilen hastalara bilhassa tevcih ettik.

İkültürleri yapılan hastaların teşhisleri :

Tifo, paratifo, dizanteri, gastro-enterik, gıda tesemmümü, toksikoz (bu çocuklar 2 ay ile 3,5 yaş arasında olup dışkıları eküviyon ile alınarak çocuk hastalıkları kliniğinden Enstitümüze gönderilmişlerdir) kolesistopatidir.

b) Sular : İnce su, Bend deresi, Çubuk çayından usulüne göre alınıp kültürleri yapılmıştır.

Çalışmalarımızda kullandığımız besi yerleri :

1 — 80 cc. lik % 6 peptonlu safrasız ve % 6 peptonlu safralı buyyonlar (Kan kültürleri için)

2 — Endo vasatı

3 — Kristensen vasatı (8)

4 — Wilson-Blair vasatı (33, 38, 39, 25) [*]

Wilson-Blair vasatının içerisine sonradan ilâve ettiğimiz briyan yeşilini titre ettik ve bundan vasatın 100 cc. sine 0.75 cc. ilâve edildiği vakit en mükemmel bir şekilde işlediğini gördük. (Orinal vasatta 100 cc. vasata 0.50 cc. briyan yeşili ilâve edilir).

5 — Braun-Silberstein vasatı (H. Braun ve Ö. Özek modifikasyonu) (25).

Braun ve Ö. Özek A, B besi yerlerini de daha fazla vasat ziyayı olmaması için küçük tüplere tevzi ettik.

6 — Şekerler :

Sorbitol, Laktoz, Mannit, Maltoz, Sakkaroz, Dülisit, Levüloz, Arabinoz, Ksiloz, Ramnoz, Galaktoz.

Tetkik ettiğimiz suşların şekerlere karşı özelliklerini içinde % 1 peptonlu suyu havi ve yavru tüpünü ihtiva eden 10 cm. uzunluk, 1 cm. genişlikteki tüplerde denedik.

7 — Yumurtalı vasat (Vi antijenli suşların muhafazası için)

8 — Jordan tartrat vasatı (25)

9 — Stern in gliserinli vasatı (25)

10 — Koser sitrat vasatı (25)

11 — SS (Salmonella-Shigella agar)

12 — Voges-Proskauer ve Metil kırmızısı reaksiyonlarını tetkik ettiğimiz vasatlar.

Biyolojik olarak tetkik ettiğimiz suşların serolojik vasıflarını Koben-Haven beynelmül Salmonella merkezinden gelen serumlarla inceledik.

Suşların aglütinasyonlarını seri halinde ve lam usulü ile yaptık. H antijenlerini formalin ve O antijenlerini de ısıtmakla elde ettik. Isıtmakla elde edilen antijeni, alkolle elde edilen antijene nazaran reaksiyonda kullanılması bakımından daha pratik bulduk.

Materyelin ekiliş tarzı :

1 — Kan kültürleri için : Safralı ve safrasız buyyondan pastör pipeti (çekilmiş) ile Endo, Wilson-Blair ve Kristensen vasatına bol ekim yapıldı.

2 — Safra kesesi mayisi :

a) Santrifüj etmeden

b) Santrifüj ettikten sonra

[*] Çalışmalarımızda Wilson-Blair-Tabet üretimi yerini kullandık. Vasata itâve ettiğimiz briyan yeşili E. Merck'indir.

Pastör pipeti ile alınıp Endo, Wilson-Blair ve Kristensen vasatlarına bolca ekim yapıldı. (Kan kültürleri yapılırken diğer enfeksiyonlar için çeşitli vasatlara ayrıca ekimler yapılmıştır.)

3 — Dışkı kültürleri :

a) Direkt olarak bolca Wilson-Blair vasatına ekim (bagetle yayarak)

b) Direkt olarak Endo ve Kristensen vasatlarına ekim. (Bu iş için pek az miktarda gaitayı plâğin bir köşesine koyup ucu topuz yapılmış Pastör pipeti ile ekim yapıldı. Bu şekilde daima tek koloni düşmektedir.)

c) Müller-Kauffmann (2) vasatına ekimden sonra Endo, Wilson-Blair ve Kristensen vasatına ekim. Bu şekilde patojen ameli yakalanmak şansı daha fazladır.

4 — Sulardan kültür için ekim :

Usulüne göre alınmış suya Seitz süzgeçlerinden süzülür veya 20-25 dakika 3000-3500 devirde santrifüj edilir. Biz santrifüj ederek sedimenti Endo ve Wilson-Blair vasatına ektik. Bu sulardan salmonella bakımından yapılan kültürlerde Wilson-Blair vasatının diğer vasatlara göre üstün olduğunu müşahade ettik.

Koloni seçimi ve ayrılıp tetkik edilecek suşların saklanması :

Bu iş için vasatların iyi işlemesi ve vasatlar yapıldıktan sonra salmonella, Shigella, koli v.s. gibi bakterilerle kontrol edilmesi uygundur.

Koloni seçimi Wilson-Blair vasatından makroskopik olarak yaptık. Salmonella grubu bakterilerin bu vasatta kendilerine has koloniler verdiği malumdur. (Siyah koloninin etrafı hafif renksiz hale ile çevrilmiş olup onun etrafında da siyah gümüş gibi parlayan ve vasata doğru yayılan geniş bir hale vardır. Bazı Salmonellalar çivi arazi verirler).

Endo vasatında renksiz şeffaf ve parlak kolonileri polivalan salmonella serumu (No. 105) ile probe aglütinasyon yaparak ayırdık. Aglütinasyon vermeyen bu evsafdaki kolonileri de ayrıca tetkik ettik. Eğer Endo vasatında laktoz menfi ve müsbet koloniler karışık ise yine probe aglütinasyon yaptık, fakat sonra bu kolonileri ayırdık. Yalnız burada bazı koli basillerinin ve bilhassa salmonella intanı geçirmiş veya geçirmekte olan kimselerin kolileri polivalan serumla aglütinasyon vermektedir.

Wilson-Blair vasatından probe aglütinasyon yapmadık. Çünkü bu vasattan alınan koloniler iyi aglütinasyon vermezler. Bunun için şüpheli koloniyi Endo veya adi jeloza geçirdikten sonra probe aglütinasyon yaptık.

Kristensen vasatında da aynen Endo'daki ameliyeleri tekrar ettik. Probe aglütinasyonlarla bu işlemleri yaptıktan sonra lupla bütün Petri kutusundaki kolonileri tetkik ettik. Keza küçük laktoz menfi kolonileri de ayırdık ve bununla beraber kolonilerin R ve S şekillerine de işaret ettik.

Çalışmalarımızın son kısmında hazır SS (Salmonella-Shigella) vasatını da kullandık. Fakat bizim yaptığımız ve kullandığımız vasatlar içerisinde uygun yapıldıkları takdirde Wilson-Blair, Endo ve Kristensen vasatları bu işler için çok mükemmeldir. Dışkı ve sulardan yaptığımız ekimleri Müller-Kauffmann vasatından geçirilmiş olsun veya olmasın bu üç vasata birden ekimin daha muvafık olacağı kanaatine vardık.

Suşların saklanması :

Süpheli kolonileri A ve B besi yerlerine ektikten sonra salmonella şüphesi olanları küçük tüplerde % 0.75 lik jelozlara pikür yaptık ve bu suşların bilâhare serolojik vasıflarını tetkik için + 4 derecelik buzlukta sakladık. Suşlar bu şekilde 6-8 ay ölmenden R şekillerine değişmeden muhafaza edilebilmektedirler. Hatta Vi antijenli suşlar yumurtalı vasatta muhafaza edilebildikleri gibi 1-2 pasaj yapıldığı takdirde de dik jelozlarda 4-5 ay Vi antijenini kaybetmeden muhafaza olabilmektedirler.

Elde ettiğimiz sonuçlar :

Muhtelif kaynaklardan elde ettiğimiz suşlar ve sonuçları aşağıda hülâsa edilmişlerdir :

Yapılan Kültür adedi	Kültürün cinsi	Müsbet Kültürler	Müsbet Kültürler	Paratifo %	Tifo %
		P. Tifo	Tifo		
100	Kan Kültürü	13	7	13	7
185	Dışkı Kültürü	8	3	4.3	1.6
4	Safra Kültürü	1		25	
51	İdrar Kültürü	1		0.5	
52	Dere sularından Kültür	13		25	

Bu şekilde 392 kültür yapılmış serolojik ve biyolojik olarak Salmonella bakterilerine uyanlar 46 adet olarak tesbit edilmiştir.

İzole ettiğimiz paratifo ve tifo suşlarından Vi antijenli olanlar :

- 1 — Dere sularından : 3 adet Paratifo B.
- 2 — Kan kültürlerinden : 3 adet Tifo
- 3 — Dışkı kültürlerinden : 1 adet Tifo

Bütün bu tetkiklerden şu neticelere varıyoruz :

- 1 — Sulardan izole edip tiplendirdiğimiz Salmonellalar paratifo B idiler.

2 — Sulardan ve insanlardan izole ettiğimiz paratifolar birbirleri ile serolojik ve biyolojik olarak yakınlık gösteriyorlardı.

3 — Yukarıdaki çizelgede de görüleceği üzere muhtelif kaynaklardan yapılan kültürlerde paratifolar daha hakim durumdadırlar.

4 — Ankara'da paratifo intanlarının tifoya nazaran daha fazla olduğu kanaatına vardık.

5 — Büyük bir ihtimalle bu enfeksiyonun orijini sulardır.

6 — Sulardan izole ettiğimiz paratifoların üçünde Vi antijeni tesbit ettik ve bunların yumurtalı vasatlarda idame ettik. (1-2 pasaj yapıldığı takdirde de % 0.75 lik dik jelozlarda Vi antijeninin 4-5 ay muhafaza olabileceğini müşahede ettik.

7 — İzole ettiğimiz Salmonellalar S fazında idiler.

8 — Dere sularından S. Enteriditis Breslau suşunu izole ettik. (İnce su No. 3) Bu bulgumuz Dr. F. Kauffmann'ın 26 Mayıs 1954 tarihli mektuplarıylada teyid edilmiştir. (Memleketimizde bu bulgumuza ait başka bir neşriyata tesadüf edemedik).

9 — Bilhassa sulardan izole edip tiplendiremediğimiz Salmonella suşları peyderpey Danimarka Statens Serum Institut'a yollanmaktadır.

10 — Ankara'da paratifo intanları daha çok oldukları halde teşhis edilememesinin sebebi : Kliniğin laboratuvarla takviye edilmemesi, uygun besiyeri olmaması, teknik ve manipulasyon kifayetsizliğindedir.

Tartışma :

Ankara'da paratifo intanlarının tifo intanlarına nazaran muhtelif kaynaklardan yapılan yapılan kültürlerde daha çok olduğu tesbit edilmiştir.

Yapılan tiplendirmede ayırdığımız paratifolar B grubunda idiler. Bu duruma göre Payzın (24) ve Akyay'ın (1) yaptığı araştırmalarında bizim bulgularımız teyid etmektedir.

Muhtelif kaynaklardan ayırdığımız Vi antijenli Salmonellaları Vi antijenleri bakımından tiplendirip tetkik edemedik. Her halde Ankaradaki ve memleketimizdeki salmonellaları bu bakımdan tetkik etmek epidemiyoloji bakımından çok faydalı olacaktır.

İnsanlardan ve dere sularından elde edilen bu paratifoların serolojik ve biyolojik olarak birbirlerine çok yakın bulunmaları muayyen zamanlarda artan bu intanın dere sularıyla direkt veya endirekt olarak insanlara geçebileceği intibasını veriyor. Bilhassa Ankara'da yazın fazlalaşan ishallerin paratifolar bakımından tetkik edilmesi uygundur.

Çalışmalarımızın sırasında toksikozlu çocuklarda [*] (A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Kliniğinden) ayırdığımız ve biyolojik olarak paratifo B vasfını gösteren fakat serolojik olarak karışık bir yapı arzeden bir çoğunda Vi antijeni bulunan bir çok suşlar Dr. F. Kauffmann'a gönderilmiş ve koli grubu bakteriler olarak isimlendirilmişlerdir. Her halde bu suşların tiplendirilmeleri ve toksikozda ne gibi bir rol oynadığı tetkik edilmelidir.

Karar :

Sağlık Vekâletinin istatistiklerine göre memleketimizde tifo ihbarları paratifo ihbarlarına nazaran çok daha fazladır. Bizim muhtelif kaynaklardan enstitümüzde yaptığımız tetkiklerde Ankara'da paratifo enfeksiyonlarının tifoya nazaran daha fazla olduğunu müşahede ettik.

Hülâsa :

Klinik bulgulara göre Salmonella enfeksiyonu şüphe veya teşhis edilen hastalardan yapılan 100 kan, 185 dışkı, 51 idrar, 4 safra kültürlerinden 23 paratifo B ve 10 adet tifo basilleri izole edilmiştir. İnsanlardan ayırdığımız bu tifo basillerinin Ksiloz ve Arabinoz'u fermente etmek kabiliyetlerini tetkik edersek bu bakterilerin 2inci tipte oldukları görülür (Ksiloz ve Arabinoz menfi) (18). Bunun yanında 52 adet dere suyu numunesinden yapılan kültürlerden 13 tane paratifo B suşu ayrılmış ve bunlardan 3 ünde Vi antijeni tesbit edilmiş olup ayrıca dere sularından (İnce su) S. Enteritidis Breslau bakterisi izolasyonu yapılmıştır.

O halde 392 kültürden 46 salmonella grubu bakteri tesbit edilmiş ve bunlardan 36 tanesinin paratifo B olduğu müşahede edilmiştir.

Kanaatımızca Ankara'da ve memleketimizde paratifo enfeksiyonları tifo enfeksiyonlarına nazaran daha fazladır. Bu hususta geniş çalışmaların yapılması icabetmekle beraber her halde bizde tifo ve paratifo enfeksiyonları istatistiklerin gösterdikleri nisbetlerde değildiler.

Kliniğin daima laboratuvarla takviye edilmesi ve iyi işleyen vasatların yapılmasıyla, güzel bir teknik kullanıldığı takdirde bu enfeksiyon amillerini meydana çıkarmak kolaydır. Gerek tifo grubu bakteriler ve gerekse paratifo grubu bakteriler olsun bunların kat'i teşhisleri için serolojik (Tiplendirme) ve biyolojik teamüllerin birlikte yapılması elzemdir. Burada serolojik özellikleri aynı fakat biyolojik vasıfları farklı ve ancak bu şekilde birbirlerinden tefrik edilebilen Salmonella bakterilerinin mevcut olduğuna işaret ederiz (21).

[*] Protokol No. 13859 olan ve toksikoz teşhisi ile gaitası Enstitümüze gönderilen 2,5 aylık Fevziye Kale'nin dışkılarından Flexner basilleri üretilmiştir.

SUR LES BACILLES PARATYPHIQUES ISOLÉES À ANKARA

Dr. Namık AKSOYCAN

Le but de nos travaux était une recherche sur les Salmonelles isolées des diverses sources à Ankara. Pour quel raison nous avons tenté l'isolation par coprocultures, par haemocultures, billicultures des chez les malades allités aux cliniques de l'université, et cultures des diverses eaux des ruisseaux traversant Ankara. Outre ceux-ci on a essayé d'isoler des souches des matières fécales des enfants malades de Toxicose. Mais nous n'avons pas pu obtenir des cultures des Salmonelles chez ceux-ci. Cela ne va pas dire qu'ils n'existent pas. Chez ces dernières nous n'avons pas pu isoler qu'une souche de B de Flexner et des bacteries coliformes.

Des 100 haemocultures, 185 coprocultures, 51 urines et 4 billes des personnes suspects, selon les données cliniques, de Salmonellose nous avons isolées 10 souches de S. Typhi et 23 souches de S. paratyphi B. Tous les souches typhiques selon leurs capacité de fermentation des glucides (xylose et arabinose négatif) on peut les classer dans la deuxième groupe.

D'autre part sur 52 cultures des eaux des ruisseaux traversant Ankara nous avons isolées 13 souches des S, paratyphi B dont 3 possédant l'antigène Vi.

En plus des eaux des ruisseau, Ince su. nous avons isolé une souche de S. Enteritidis Breslau.

Donc des 392 matières examinées nous avons isolées 46 souches des Salmonelles, dont 36 ont été identifiées comme Salmonella paratyphi B.

L'ensemble de nos travaux nous montre que l'isolement des Salmonelles des eaux s'obtient facilement et le milieu le plus convenable, au moins dans les conditions des nos expériences, c'est le milieu de Wilson-Blair. Le milieu que nous nous sommes servis c'est la modification du milieu originelle par l'emploi de 0.75 cc. de Vert Brillant au lieu de 0.50 cc.

Les souches contenant l'antigène Vi, peuvent être conservés dans des milieux à l'oeufs et mêmes dans le gelose profond à 0.75 p. 100 au moins pendant 4-5 mois, en exécutant une ou deux passages.

Le typing des souches obtenus a été fait par l'agglutination sur lames.

Contraire aux statistiques jusqu'ici faits, d'après nos travaux il résulte qu'à Ankara les infections paratyphiques prédominent.

Pour la démonstration de la prédominance des salmonelles par exemple, on est obligé que les cliniques travaillent en collaboration avec les laboratoires, chose qui manque chez nous.

REFERENCES

- 1 --- Akyay, N. : Türk İj. Tec. Biol. Der. 1947, Cilt 7, Sayı 2, Sayfa 53.
- 2 --- Braun, H. ve Ökten, Z. : Mikrobiyoloji ve Sağınlar Bilgisi, 1945, sayfa 227.
- 3 --- Byrnoe, E. T., Bailey, W. R. and Laidley, R. : Rev. Canad. Biol. 1952. t. II. p. 510.
- 4 --- Cernezubov, Filipovie et Stavel : Zentr. Bl. Bakter, 1937 1, 460.
- 5 --- Chang, S. Y., Fournier, J., Sung, C. : Chin. Med. J., 1949, t. 67, p. 291-300.
- 6 --- De Moor : Meded. Dienst. Volksgezondh. Ned. Indië, 1935, 78.
- 7 --- Dinger : Geneesk. Tijdschr. Ned. Indië, 1937, 1090.
- 8 --- Dumas, J. et les chefs de service de l'Institut Pasteur : Bactériologie Médicale. 1951. p. 142.
- 9 --- Edwards, P. R., Bruner, D., and Moran, A. C. : Ky. Agr. Exp. Sta. Bull. 1948, 525.
- 10 --- Fişek, N. : Türk İj. Tec. Biol. Der. 1943, 3/122.
- 11 --- Gillmore et Watts : Med. Techn. Bull., 1951, 12.
- 12 --- Gray, Beggbie and Gibson : Brot. Med. Jrn., 1930, 11, 55-1929, 1, 142.
- 13 --- Henderson, L. L. : Am. J. Trop. Med. 1947, 27: 643.
- 14 --- Hormaeche, E., Surraco, N. L, Peluffo, C. A., and Aleppo, P. L. : Pediatría de las Americas 7: 1, 1949.
- 15 --- Houston : Ann. Rep. Metrop. Water Board. 1928-1931.
- 16 --- Hulk : Versl. Meded. Volksgezondh, 1944, 1.
- 17 --- Joös : Zentr. Bl. Bakter., 1934, 1, 352-1935, 1, 266.
- 18 --- Kristensen, M. : J. Hyg., 1938, 38: 688-701.
- 19 --- Mackerras, M. J., and Mackerras, I. M. : Austral. J. Exp. Biol. a. Med. Sci., 1949 t. 27, p. 163-171.
- 20 --- Mellnotte : Bull. Soc. Path. Exoth., 1932, 447.
- 21 --- Minor, L. L. : Ann. Ins. Pasteur. 1955, T. 88, No. 1, p. 76-83.
- 22 --- Mom et Schaeffer : Meded. dients Volksgezondh. Ned. Indië, 1940, 27.
- 23 --- Neel R., Dorel, R. et Journe H. : Bull. Soc. Path. Exot., 1948, t. 41. pp. 121-124.
- 24 --- Payzın, S. : Türk. İj. Tec. Biol. Der. 1947, 7/47.
- 25 --- Payzın, S. ve Akyay, No. : Yiyecek ve İçeceklerin Bakteriyolojik Tahlil ve Kontrolleri. 1949, Say. 214-215, 215-216, 236, 244-245, 248, 248-249.
- 26 --- Rajyasevamrata C. O., Karunakaran, Snkara Pillai P. K. : Indian Med. Gaz., 1942, p. 524-530.
- 27 --- Ruckhoff : Jrn. Bact., 1935, 25.
- 28 --- Ruys : 1 --- Ned. Tijdschr. Geneesk., 1936. 2253.
2 --- Ned. Tijdschr. Geneesk., 1938. 4171.
- 29 --- Seligmann, E., Saphra, I., Wassermann, M. : J. Immunol. 1946, 54, 69-87.
- 30 --- Seys, R et Brygoo, E. R. : Ann. Inst. Pasteur, 1951, t. 81, p. 683-684.
- 31 --- Steward and Chosal : Indian Jrn. Med. Res., 1932. 3, 341.
- 32 --- Steiniger : Zeitschr. Hyg. Inf. Kr., 1951, 228.
- 33 --- Tabet, F. A. : J. Path. and Bact. 1938, V. 46, 181-183.
- 34 --- Togöz, S. K. ve Çalkık, S. : Türk. İj. Tec. Biol. Der. 1940, 2/5.
- 35 --- Öz, Talât, V. : Türk. Hıfız. Tec. Biol. Mec. 1941, Cilt. 2, No. 2, Say. 184-204.
- 36 --- Varela Gerardo, M. C., C.P.H., and Olarte, J., Q.B.P. México, D. F. : Jrn. Lab. Clin. Med. 1952. Vol. 40, No. 1, p. 73-77.
- 37 --- Wilson and Blair : Jrn. Hyg., Cambridge, 1938, 507.
- 38 --- Wilson-Blair : J. Hyg. Camb. 24, 111. 1.
- 39 --- Wilson-Blair : J. Patrs. Bast. 1942, 27: 19.
- 40 --- Yoshio Aoki : Cinq. Cong. Intern. Microbiolog., Aout 1950.

CERRAHİ BAKIMINDAN AKCİĞER HİSTOPLAZMOZİSİ ÜZERİDE BİR ARAŞTIRMA

Doç. Dr. Celâl ERTUĞ

Akcığer Mikotik hastalıkları hakkında bilgilerimiz son senelerde günbe gün artmaktadır. Memleketimizde henüz bu hususta mahafli tecrübe ve tetkikler bizi doyuracak kadar zengin değildir. Amerika'da bu mevzu da istifade edebileceğimiz bir hayli araştırma ve incelemeler vardır.

Histoplazmozisin oldukça bol bulunduğu cenup bölgesinde çalıştığım sıralarda Duke Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde cerrahi müdahale gören vak'alar arasında bu yönden bir tetkik yaptım. Elde ettiğim netice akciğerlerin Mikotik hastalıklarının mühimlerinden birisi olan Histoplazmozisin hususiyetlerini çok aydınlatıcı mahiyettedir. Filhakıka incelediğimiz vak'aların hepsi cerrahi müdahale ile direkt olarak muayeneden geçmiş ve çıkarılan piyeslerde histolojik hareketler tesbit edilmiştir.

Aşağıda teferruatını kaydedeceğimiz vak'alarımızın büyük bir kısmı henüz teşhis edilemeyen bir takım pulmonör veya mediastinel tezahürlerle hastahaneye gelmişlerdir. Bu vak'alarda büyük bir ekseriyetini eksploratris torakotomi yapılma kararı verilmiştir. Ve bu lezyonlar ekstirpe olunmuş teşhis de histolojik dökümontasyon üzerine bina edilmiştir. Fakat dikkatli histolojik ve bakteriyolojik muayenelere rağmen bu çıkarılan dokuların hepsinde kati teşhise varılamamıştır. Ve bu grup materyeller "etyolojik sebebi tayin olunamayan granomafatoz rekasiyon" teşhisi ile adlandırılmıştır.

Biz tetkikimizi kati olarak teşhis edilen 38 histoplazmozis vak'alar arasında yaptık. Bu vak'alar Şubat 1951 den 1952 sonuna kadar Duke Üniversitesi göğüs hastalıkları Kliniğinde cerrahi müdahale tatbik edilen vak'alar arasından seçilmiştir. Gerek cerrahiden önce mevcut semptomları ve bulguları gerekse cerrahi ile çıkarılan piyeslerdeki histolojik ve morfolojik hareketleri tesbit etmek maksadı ile bu 38 vak'aya ait observasyonları incelemeden geçirdim ve aşağıdaki hususiyetleri tesbit ettim.

Darling ilk defa olarak 1906 da histoplazmozisi jeneralize ve ekseriya öldürücü tabiyatta bir hastalık diye tavsif etmişti. Ondan sonraki bir çok neşriyat Histoplazmozisin selim bir hastalık halinde de geniş çapta yayıldığını gösterir mahiyettedir. Böylece öldürücü olmayı Histoplazmozis şekilleri üzerinde dikkat alâka, daha çok toplanmış ve incelemeler derinleştirilmiştir.

Hodgson ve arkadaşları akciğer Histoplazmozisinde lobektomii yaptılar. Müdahale edilen bu vak'a 36 yaşında bir erkek idi ve sağ akciğerin alt zonunda enfekte olmuş bir kist teşhisi ile vak'a cerrahiye gönderilmişti. Çıkarılan dokuda H. Capsulatum bulunmuş ve bunun bir akciğer Histoplazmozisi olduğu tebeyün etmiştir. İkinci vak'a 34

yaşında bir kadını bu da sağ üst zonda tüberküloz enfeksiyonu Kliniğe gelmiştir. Beş balgam ve mide suyu muayenesinde Asidorezistan basil bulunmamıştı. İki kültürde Histoplozmosis Capsulatum tesbit edilmişti ve bunun üzerine hastaya lobektomi yapılmış çıkarılan parçada oldukça kalın cidarlı ve bir çok bölmeli bir kavite görülmüş ve bu kavite içerisinde de H. Capsulatum tesbit edilmişti ve tüberküloz basili de bulunmamıştı. Diğer enteresan bir vak'ada Wilson ve Duryea'ya aittir bu vak'ada da lobektomi tatbik edilmişti. Bu vak'a 51 yaşında bir erketir. Ve şikâyetleri 1919 dan beridir 1925 de çekilen bir radyogramda lülusta ve sağ apekte bir kesafet mevcuttur. Müteaddit muayenelerde tüberküloz basili bulunamamıştır. 1949 da H. Capsulatum balgam kültüründe tesbit edilmiştir. Tüberküloz basili kültürlerinde daima negatif çıkmıştır. Bu hastada deri histoplazmini testi ve kompleman fiksasyonu deneyi müsbet bulunmuştu. Sağ üst lobta bir kavite mevcuttu son akciğerde bir lezyon yoktu. Vak'aya 1950 senesinde bir lobektomi yapılmıştı. Ve çıkarılan parçada gerek histolojik gerekse bakteriyolojik olarak teşhis teyyüt etmiştir.

KENDİ ARAŞTIRMAMIZ

Yaş — Cins :

Elimizdeki 38 vak'ada 16 sı 20 ile 29, 14 ü 30 la 39 ve 7 si 40 la 48 yaşları arasında, 1 tanesi de 55 yaşlarında olmak üzere 35 erkek 3 kadın dan ibarettir.

Semptonlar :

Vak'alardan 19 unda göğüse ait hiç bir araz yoktur. 17 sinde lezyonlar rutin röntgen muayeneleri esnasında bulunmuş iki tanesi de epigastri bölgesindeki sıkıntı dolayısıyla muayene edilirken tesadüfen görülmüşlerdir. Vak'aların birinde lezyon 1943 den beri ikisinde de 1948 den beri mevcut olduğu tesbit edilmiştir.

15 vak'ada şikâyetler arasında öksürük vardır ve bunların 9 unda ekspektorasyon fazladır, bir tanesinde kanlı diğerinde kanlımsı balgam çıkarma hikâyesi mevcuttur. Dört tanesinde göğüs arazi ve üç tanesinde de kilo kaybı vardır. Vak'alardan 10 tanesi Panama kanalı bölgesinde bulunmuştur ve bunlardan birisi sağda ve 1949 senesinde virüs pnömonisi geçirmiştir.

Göğüsün radyolojik muayenesi :

30 vak'ada göğüs radyogramlarında 1-3,5 santimetre büyüklüğünde yuvarlak ve yahutta yumurta biçiminde kesafetler görülmüştür. Beş vak'ada da 2-4 santimetre büyüklüğünde hiler kesafetler mevcuttur. Bir vak'ada 2 santimetre çapında bir kaviteli lezyon bulunmuştur. Bir vak'ada da 2,4 santimetrelilik bir hilüs genişlemesi ve bronko grafide sağ orta lobta bronşektazi tesbit edilmiştir. Bir vak'a bütün loblar boyunca iki taraflı nodüler kesafetler göstermektedir.

Bu 38 vak'anın birinde radyolojik manzara akciğer Histoplozmosisini teşhis ettirecek mahiyette değildir.

Bu hastaların rutin olarak yapılan deri testleri de aşağıdaki cetvelde gösterilen neticeyi vermiştir.

Tablo : I

H + C + T +	=	7
H + C + T --	=	3
H + C - T +	=	14
H + C -- T -	=	11
H - C - T +	=	3

H = Histoplazmin
C = Coccidioidin
T = Tuberculine

Tablo : II

Ameliyat şekli	Lezyon yeri	Umumi adet
Wedge rezeksiyonu		30
.. Sağ üst lob	3	
.. Sağ orta lob	3	
.. Sağ alt lob	7	
(2 Wedge aynı hast.)		
.. Sol üst lob	6	
.. Sol alt lobi	11	
(2 Wedge aynı hast.)		
Lezyonun enüklasyonu :		1
.. Sağ alt lobda	1	
Segmenter rezeksiyon :		4
.. Sol üst lob	1	
.. Sol alt lob	1	
.. Sol alt lob	1	
Lobektomi :		2
.. Sağ orta lob	2	
Hiler gangliouların çıkarılması :		4
Yekûn		41

Bu vak'alar tatbik edilen cerrahi metodların en çok kullanılan şekli Wedge rezeksiyonudur. 38 vak'a içerisinde 28 hastaya bu usul tatbik olunmuştur. Hilüs bezlerinin çıkarılması beş vak'ada yapılmıştır. Üç vak'ada civardaki ciddi yapışıklıklar dolayısıyla büyük bir hiler kitlenin tam olarak çıkarılmasına imkân görülememiştir.

2 vak'ada sağ orta lób çıkarılmıştır. Birinde bütün loba yaygın bir vaziyette yer yer, ufak nodüller ve bir kaç tanesinde 2 santimetre büyüklüğünde nodül tesbit olunmuştur. Ötekinde Bronkografik olarak tesbit olunan bronşektazi ile beraber hilüs ganglionlarında büyüme mevcuttur.

3 vak'ada segment rezeksiyonu yapılmıştır. Bir vak'ada aprikoposteriyor segment çıkarılmıştır. Diğer bir vak'ada sol alt lobun bazal segmenti çıkarılmış bir diğerinde de yine aynı rezeksiyon hematoma dolayısıyla yapılmıştır. Bir vak'ada da sol üst segment çıkarılmıştır.

1 vak'ada akciğer parankiması içinde derinlemesine yayılmış bulunan bir lezyon enükleasyonla çıkarılmıştır.

Komplikasyonlar :

Bu seride hiç bir ölüm vak'ası görülmemiştir. Komplikasyonlar 17 vak'a hariç hafif mahiyettedir. Bu vak'ada sol alt lóbta kanama ve hematoma teşekkül etmiş ve bu yüzden yukarıda da bahsedildiği üzere bazal segmentin çıkarılması lüzumu hasil olmuştur. 36 hasta normal aktivitelerine dönmüşlerdir. 1 vak'ada oldukça uzun süren bir nakahat devrinden sonra normal işine dönmüştür.

Postoperatif takip süresince, bu etüdün yapıldığı tarihe kadar, bir nüküs tesbit edilmemiştir. Daha uzun süreli prognos hakkında kati söz söylemek için zamanın kâfi derecede geçmediğinede işaret etmek yerinde olur.

Nodüler lezyonların dış görünüşleri :

28 vak'asında plöral kavitesinde bir maye toplanmasına tesadüf olunmamıştır. Vak'aların pek çoğunda yapışıklık yoktur pek mahdut bir kısmında minimmâl bir tarzda görülmüştür. Bariz bir yapışıklık kaviter lezyon ihtiva eden beş numaralı vak'ada görülmüştür.

Nodüler parankimal lezyonlar 13 vak'ada soliter şekilde ve bir takım hat tarzında iribatlarla birleşmiş manzarada görülmüştür. Bir lóbta seri halde küçük beyaz, esmerimtrak nodüler esas bölgeden plevra altı bölgesine, rejyonal bronkopülmoner bezlere doğru inci taneleri tarzında yayılmış manzardır. Bir vak'ada 1-4 mm. büyüklüğünde müteaddit lezyonlar sol akciğerin iki lóbuna yayılmış bir halde tesbit edilmiştir. Nodüler lezyonların civarındaki viseral plöral bir plâk halinde bir lezyon görülmüştür. Bu plâk bezi veya yuvarlak şekilde yeşille beyaz arasında bir yeşil sarı beyaz renk arasında bir manzara göstermiştir. Bu kısımdaki plevra kalınlaşması gözükmemektedir. Nodüler lezyonlar büyükleri ve kavamları itibariyle yumuşaktan lâstik kıvamına kadar yer yer değişiklikler göstermektedir. Kesitte yer yer sarımsı yeşil gri veyahut beyaz renkte bir manzara görülmüştür.

Nekrotik bölgeler de bu nekrotik materyeli kuşatan, oldukça vazih bir kapsül vardır. Çıkarılan lezyonların hiç birinde aşikâr kireçlenme görülmedi ancak mikroskopik muayenede bir kaçında kesum tavazuatı tesbit olunmuştur.

Nodüller makroskopik muayenede tüberküloz veyahut diğer etyolojik ajanlara bağlı granülomalardan tefrik edilemezler. Hususi boyamalarla H. Capsulatum morfolojik olarak tesbit edilir. (Mikroskopik muayeneleri yapıncaya kadar) bu lezyonların tüberkülozma oldukları zannedilmişti.

Lezyonların mikroskopik manzaraları :

Nodüllerin mikroskopik muayeneleri ekseriya hiyalinize fibröz kapsüller göstermektedir. Buradaki fibrozis civarında nadir olmak üzere dev hücreler, epiteloit hücreler, lenfositlerin birikmeleri görülmüştür.

Nadiren bu fibrozis içerisinde bronşiol maktalanna da rastlanmıştır. Alveol duvarlarının seçilebildiği ve hücre birikintilerinin olduğu bölgelerde santral koagülasyon nekrozi müşahede olunmuştur. Bazı yerlerde nekroz sahaları müteaddit ve biçimlerinde sirküler manzarada olup üst üste ince tabakalar halinde fibrozis dokusu ve epitel hücreler görülmüştür. Nekrotik sahaların içinde de morfolojik hüviyeti ile H. Capsulatum bulunmuştur. Civardaki akciğer dokusunda mevzi'î atelektaziler bazan fibrozis ve pigmante histiyosit kitleleri tesbit edilmiştir.

Hilus Lenf düğmelerinin makroskopik görünmeleri :

Bu vak'aların göğüs hastalıklarını teşhislehi sırasında lenf bezlerinin büyümesi hali sık sık rastlanan bir keyfiyet olmamıştı ancak bir kaç hastada lenf adonopoti düşünülmüştür.

Yalnız 5 vak'adaki lenfadenopatinin tabiatı hakkında bir hükme varlamamış ve sırf bunu inceleme maksadı ile eksploratris torakotomi'ye karar verilmiştir. Lenf bezlerinin cesametleri 1-2 santimetreden 3-4 santimetre büyüklüğüne kadar değişiklikler göstermektedir. Ve civara sıkı iltisaklar vardır.

Lenf bezlerinin etrafında incelikleri yer yer değişiklik gösteren fibröz bir kapsül mevcuttur. Ortadaki kısım gri sarı renkte ve nekrotik materyel ihtiva eder. Bu materyel bazılarında yarı likit kıvamında bazılarında ise lâstik kıvamındadır. Nadir olarak aşikâr surette kireçlenmiş ganglionlar palpe edilmiştir. Bu lenf düğümlerinden bazıları bir birine ve civardaki arterya pulmonaris vena pulmonaris, veya bronş dallanna sıkı surette yapışık bulunmuştur. Ameliyat masasında bu lezyonları elle yoklayan cerrahlar ekseriya tüberküloz kanaatine yarmışlardır bilâhare alınan parçalarda rezeke edilen kısım lenf düğümlerinde histolojik muayenede histopilazmozis tesbit olunmuştur. (H. Capsulatum görülerek).

Mikroskopik görünüm :

Mikroskopik muayenede sentral bir nekrozis etrafında lenfositler epiteloit hücreler ve nadir dev hücrelerini ihtiva eden bir orta kısım, birde fibröz kapsül etrafta tesbit edilmiştir. Nekrotik mihrak içerisinde de mikroskopik muayenede histopilazmodium Capsulatum görülerek tesbit edilmiştir.

Vak'a No. 1 J. D. Protokol No. 2154014.

Hasta 29 yaşında bir erkek, 24 Ekim 1950 de hastahanaya girmiş. Kuru bir öksürük ve 12 kilo kaybı şikâyetleri ile hastahaneye müracaat ediyor.

Rutin bir röntgen muayenesi esnasında göğüs radyografisi yapıyor ve bu flimde 2 santimetre büyüklüğünde bir kesafet görülüyor. Bu kesafetin lokalizasyonu sol aşağı zondadır. Hasta askerliğini yapmak üzere okinava'da hastahane yatmış ve o zaman üç defa balgamında tüberküloz basili tesbit edildiğini ifade etmektedir. Fizik muayenede seri bir bulgu tesbit olunamamıştır. Deri reaksiyonlarında P.P.D. ancak 2 numaralı dilüsyonda müsbettir. Coccidioidin negatif ve histopilazmin pozitifdir.

Bütün balgam muayeneleri ve kültürlerinde basil ve yahutta mantar ürememiştir. Röntgen muayenesi bronkoskopi ve EKG. patolojik bir netice vermemiştir. Mide suyu muayenesinde de gerek direkt gerekse kültürle basil bulunamamıştır. Şubat 1951 de hastaya Wedge rezeksiyonu yapıyor sol alt lobtan 1,5 cm. kadar bir kısım çıkarılıyor makroskopik muayenede yumuşak, yarı elastiki bir kitle manzarası gösteren bu materiyel içerisinde beyaz renkte ve peynir kıvamında nekrotik bir bölgeyi ihtiva etmektedir. Yayma preparatlarda ve kültürde basil veya bir mantar tesbit edilememiştir.

Mikroskopik muayenede fibröz bir kapsül içerisinde amorf materiyel görülmüştür. Konsantrik bantlar halinde ki kapsül dev hücreleri enfiltrasyonu ve lenfosit akümülyasyonu ile mutasif idi. Boyalı preparatlarda Histoplazma Capsulatumu morfolojik olarak gösteren organizmalara rastlanmıştır.

Vak'a No. 3 C. S. Protokol No. 2355015. 38 yaşında bir erkek hastahaneye 1951 Haziranında giriyor. Anemnezide bir sene kadar kanal bölgesinde çalıştığı görülmektedir ve vak'ada hiç bir semptom yoktur. Hastada rutin röntgen muayenesi sırasında 1951 Nisanında bir gölge görülmüştür.

Fizik muayenede belirli bir araz yoktur. Hemogram, idrar analizleri, normaldir. Tüberküloz basili ve mantarlar için yapılan yayma ve kültür muayeneleri menfidir. Deri reaksiyonu Coccidioidin menfi, Histopilazmin ve tüberkülin pozitif netice vermiştir. Histopilazmozis için kompleman fikasyon testi 1 - 10 müsbet çıkmıştır. Diğer mantar hastalıkları için negatiftir. Röntgen muayenesinde sol tarafta ikinci kaburganın altında çizgi şeklinde ve çizgilerle biri birine bağlanmış nodüler manzarada bir kesafet görülmüştür. Bronkoskopik muayene negatif netice vermiştir.

Haziran 1952 de torakotomi yapılmıştır. Üst ön segment ile göğüs cevırı arasında bazı yapışıklıklar görülmüştür. Apikoposteriyör: anterior segmentlerde bazı küçük nodüler lezyonlar görülmüş ve bunlar Wedge rezeksiyonu ile çıkarılmıştır. Bu lezyonların rengi griye çalar manzaradadır ortalarda da nekrotik bir bölge vardır. Mikroskopik olarak müteaddit kuagülyasyon pnömonisi mihrakları ve etrafında fibrozis görülmüştür. Ve nadir olarak da dev hücreler ve kireç tavazuvları tesbit edilmiştir. Hususi boyama tekniği ile yapılan preparatlarda ortada ki nekrotik bölgede H. Capsulatum görülmüştür.

20 yaşındaki erkek hasta Temmuz 1951 de hastahaneye girmiştir. Bu hasta da kanal muntakasınca 26 ay kadar çalışmıştır. Rutin muayenelerde röntgen fliminde 2.5 cm. büyüklüğünde bir kaviteli lezyon tesbit edilmiştir.

Fizik muayenesinde hiç bir dikkate şayan bulgu yoktur. Mükerrer olarak balgamı ve mide suyu muhteviyatında yayma ve kültürlerde ne tüberküloz basili ne de mantar üremiştir. Sedimantasyon 25 mm. Hemogramlar idrar tahlilleri ve kardiyolipin mikrofilokülasyon testleri normaldir. Kompleman fiksasyonu (Histopilazmozis için) 1-20 nisbetinde müsbettir. Bronkoskopi normaldi.

Deri reaksiyonları P.P.D. ve Histopilazmin müsbet Coccidioidin negatif bulunmuştur. Hastada yatak istirahati Streptomycin ve PAS tedavisinden hiç bir netice alınmamıştır.

21 Ekim 1951 de sol tarafa torakotomi yapıldı. Sol zirvede gayet kuyvetli yapışıklıklar vardı. Apikoposteriyor segmentte bir kavite manzarası göstermeksizin bazı nodüller lezyonlar ele geliyordu. Ve bu nahiyede bir segmenter rezeksiyon yapılmıştır.

Çıkarılan parçanın muayenesinde $3 \times 1 \times 1.9$ santimetre cesametinde bir ince cidarlı kavite mevcuttu ve bu kavitenin içerisinde sarımtırak bazı nikrotik materyerler mevcuttu. Ve bu kavite ile bronşiyal bir iştirak yoktu.

Kavitenin cidarı ince idi fibrotik ve hiyalinize manzarada idi. Periferik olarak lenfositler epiteller ve dev hücreleri birikmeleri göze çarpıyordu. Orta kısımda mononükleler hücreleri ihtiva eden amorf granüler materyelden müteşekkil bir bölge mevcuttu. Bu vak'ada da morfolojik olarak H. Capsulatum görülmüş ve bilhassa bu organizmalara fibröz kapsülün iç tarafında ve monositler içerisinde rastlanmıştır. Ayrıca H. Capasulatum bronş epitelinde ve alveoler monositlerde de görülmüştür.

Vak'a No. 13 E. B. Protokol No. 2467020 22 yaşında genç bir erkek hastahaneye 30 Kasım 1951 de giriyor hasta Rutin röntgen muayeneleri esnasında sağ hilüs civarında bir kesafet görülerek hastahaneye sevk edilmiştir. Hasta bundan evvel bir şikâyeti olmamasına rağmen zaman zaman sternumun arkasında bir ağır ve çabuk yorulma durumundan şikâyet etmektedir.

Fizik muayenede hiç bir bulgu tesbit edilememiştir. Balgam mide suyu yayma ve kültürlerinde tüberküloz basili ve mantarlar bulunamamıştır. Bronkoskopik muayene buradan aspire edilen sekresyon da dahil olmak üzere patolojik bir netice vermemiştir. Göğüsün dikkatli röntgen muayenelerinde sağ hilüste 3 santimetre genişliğinde bir kesafet göstermiştir. Deri testlerinden histopilazmin müsbet, tüberkülin de dahil olmak üzere diğer testler menfi bulunmuştur. Hemogram, idrar ve diğer muayeneler tabiidir.

28 Aralık 1951 de sağ tarafa torakotomi yapılmıştır. Mediyastende müteaddit ki-reçlenmiş lenf bezleri palpe edilmiştir. Bunların yaptığı konglömeratlardan bir tanesi reçlenmiş lenf bezleri palpe edilmiştir. Bunların yaptığı konglömeratlardan bir tanesi $3 \times 2.5 \times 2$ sm. büyüklüğünde olup bazılan yumuşak bazılarında arterya pulmonaris dalları

Kapsül niyatinize florözis okusundan müteşekkik ve bir kaç epitel hücre ihtiva ediyordu dev hücre yoktu. Ortada nekrotik bir bakıye vardı ve bunun içerisinde de H. Capsulatum ihtiva eden mononükleerler mevcuttu.

Vak'a No. 19 J. V. Protokol No. 2539012.

46 yaşında bir erkek hastahaneye 14 Aralık 1951 de öksürük ve günde 15-20 cc. kadar balgam çıkarma şikâyeti ile gelmiştir. Göğüs röntgeni sol alt zonda 2 santimetre kadar büyüklükte yuvarlak bir nodül göstermiştir.

Fizik muayenede hiç bir patolojik bulgu tesbit olunamamıştır. Laboratuvar muayenelerinden mükerrer balgam mide suyu yayma preparatları ve kültürler tüberküloz basili ve diğer mantarlar için negatif netice vermiştir. Deri testleri tüberkülin ve histoplazmin için müsbettir. Bronkoskopi muayenesinde aindobronşial bir hastalık veya lezyonuna rastlanmamıştır. 17 Ocak 1952 de sol tarafa torakotomi yapılmıştır. Plevra yaprakları beyaz esmer renkte ve kalınlaşmış bir manzarada bulunmuştur. Ve üzerinde de müteaddit küçük nodüller mevcuttur. Akciğerdeki lezyon Wedge şeklinde çıkarılmıştır ve kapsüllenmiş olan sarımtırak beyaz nodüller görülmüştür. Mikroskopik muayeneden ince bir fibröz kapsül, ve içinde epiteloit ve bazan dev hücrelerini ihtiva etmektedir. Ortada nekrotik bir merkezi kısım vardır. Ve bunun içerisinde bolca H. Capsulatum görülmüştür.

NETICE

1 — Göğsün izah edilemeyen radyolojik anormallik gösteren lezyonlardan 38 hastada yapılan eksploratis torakotomi ile konulan teşhis hadisenin histoplazmozise bağlı olduğunu isbat etmiştir.

2 — Bu inceleme akciğerlerde de hilüs lenf bezlerinde lokalize olan ve selim takatta lezyonlar yapan bir histoplazmozis prosesinin mevcudiyetini bize kabul ettirmektedir.

3 — Histoplazmozis lezyonları oldukça sık görülen hadiselerdendir.

4 — Bu etüt bilhassa cerrahi ile çıkarılan piyeslerde Histolojik karakterleri daha iyi tanımamız imkânını sağlamıştır.

5 — Histoplazmozis hakkında cerrahi Konsersuyonuz ve endikasyon ölçülerimiz bu etüdün yardımı ile daha gelişebilmiştir. Fakat cerrahiyi değerlendirebilmemiz için henüz kâfi zamanı geçmemiştir.

6 — Bu arada Histoplazmozisin Klinik semptomatolojik, radyolojik bakımdan tüberkülozu çok taklit ettiği kanaati iyice teessüs etmiştir.

7 — Histoplazmozisin tıbbî tedavi neticeleri ile mukayese yapabilmemiz için cerrahi bir tecrübe serisi geçmiş bulunmaktadır.

- 1 — Puckett, Thomas. Pulmonary Histoplasmosis. *Am. Review of Tuberculosis* Vol. 67, No. 4 : 453-476, April 1953.
 - 2 — Good, C. Allen, Claggett, O. Theron, and Weed, Lyle A. Nontuberculous Diseases of the Chest and Related Matters. *Trans. Natl. Tuberculosis Assn* 1951 : 294.
 - 3 — Kligman, Albert M. and Nescon Herbert. The Periodic — Acid — Schiff Stain for the Demonstration of Fungi in Animal Tissue. *Jr. Bact.* 6 : 4, 1950.
 - 4 — Darling, S. T. A. Protozoan General Infection Producing Pseudo tubercles in the Lungs and Focal Necrosis in the Liver, Spleen and Lymph Nodes. *J.A.M.A.* 46 : 1283, 1906.
 - 5 — Christie, A. and Peterson, J. C. Pulmonary Calcification in Negative Reactors to Tuberculin. *Am. Jr. Pub. Health* 35 : 1131, 1954.
 - 6 — Johnson, H. E. and Batson, R. Benign Pulmonary Histoplasmosis. *Dis. Chest* 14 : 517, 1948.
 - 7 — Furculow, M. L. Round Zable Discussion. Systemic Mycosis, Coccidioidomycosis and Histoplasmosis. *Pediatrics* 2 : 709, 1948.
 - 8 — Furculow, M. L., Matz, H. L. and Lewis, L. Roentgenographic Appearance of Persistent Pulmonary Infiltrates Associated With Sensitivity to Histoplasmosis. *Pub. Health Rep.* 62 : 1711, 1947.
 - 9 — Silverman, Fredric N. Pulmonary Calcification — Tuberculosis? Histoplasmosis? *Am. Jr. Roent and Rad. Ther.* 64, 5 : 747, 1950.
 - 10 — Hodgson, Corrin H. Weed, Lyle A., and Claggett, O. Theron. Pulmonary Histoplasmosis: Summary of Data on Reported Cases and Report on Two Cases Treated by Lobectomy. *J. A. M. A.* 145, 11 : 807 Mar 17, 1951.
 - 11 — Wilson, Harry M. and Duryea, Arthur W. Pulmonary Histoplasmosis: Report of Case Long Considered Tuberculous Improved by Acti — Dione. *Dis Chest* 21 : 346-353, 1952.
-

FARMAKOLOJİNİN BAZI KONULARINA GENEL BİR BAKIŞ

Dr. Şükrü KAYMAKÇILAN

Refik Saydam Enstitüsü Farmakolojisi Mütellası

Türk Hijyen ve Tıbbî Biyoloji Dergisi için Farmakolojiye ait bir yazı hazırlanmış ve bu yazının bazı aktüel konularla pratisyen hekim arkadaşlara yardımcı olması arzu edildi. Yazının birinci kısmında Enstitümüzde farmakoloji ile ilgili faaliyetten bahsedilecek, ikinci kısımda ise daha ziyade teorik bilgi verilecek, fakat her iki kısımda da yazının akademik olmaktan ziyade pratik bir mana taşımasına çalışılacaktır. Farmakoloji gibi son yıllarda çok süratli bir gelişme kaydeden bir ilim şubesindeki bütün yenilikleri bir makalaya sığdırmamız imkânsızlığı karşısında ikinci kısımda yalnız Antibiyotikler, Vitaminler ve Ensektisidler gibi çok popüler olan ve bilhassa koruyucu hekimlik ve halk sağlığı bakımından önem taşıyan bazı mevzulara temas etmekle iktifa edilecektir. Yazının bu kısmında Amerikadaki iki ilmî teşekkülün görüş ve kanaatlarına sık, sık yer verilecektir. Bunlardan biri resmî bir teşekkül olan Food and Drug Administration (F.D.A.), diğeri de hususî bir teşekkül olan American Medical Association'dur. Sonuncu teşekkülün karar ve raporları Birliğin mecmuasında veya her yıl ayrı bir cilt halinde intişar eden New and Non-official Remedies (N. N. R.) adlı kitapta yayınlanmaktadır.

Bu yazı bilhassa pratisyen hekim arkadaşlar için hazırlanmış olmakla beraber, memleketimizdeki ilaç kontrol işlerine de temas ettiğinden, tıbbî müstahzar ithalât ve imalâtçıların da ilgilendireceğini sanıyoruz.

BİRİNCİ KISIM

Enstitümüzde Farmakoloji ile ilgili mesainin ana hatları hakkında Prof. Pulewka tarafından bu mecmuanın önceki sayılarında geniş malûmat verilmiştir (1,2). Aynı şeyleri burada tekrarlamayı düzensiz görüyoruz. Biz bu mesainin yalnız üç kısımdan, ilaç kontrol işleri, Toksikolojik faaliyet ve biyolojik yolla gebelik tayininden bahsetmeyi uygun gördük.

1. Ruhsat Alacak İlaçların Kontrolü

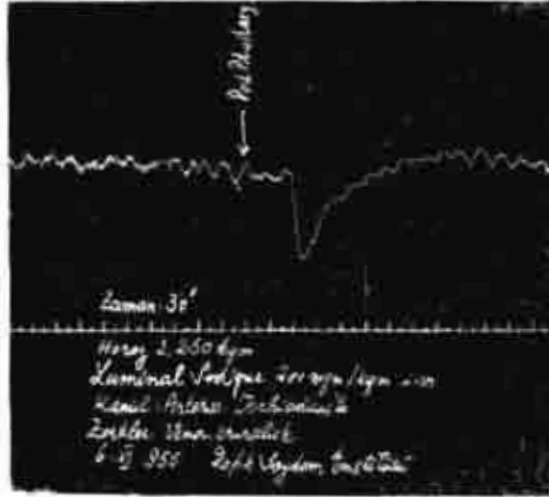
Memleketimizde kullanılacak yerli ve yabancı her ilacın piyasaya arzından önce Sıhhat ve İçtimai Muavenet Vekâletinden bir ruhsat alınması icap eder. Bu ruhsat ancak Enstitümüz tarafından ilacın formülüne ve farmakotekni icaplarına uygun evsafa olduğu, hayvan tecrübesinde zararlı bir tesir icra etmediği ve kullanılmasında herhangi bir malûzur bulunmadığı bildirildikten sonra verilebilir. Bir ilacı za-

zararsız diyebilmek için minimumle tedavi dozu ile toksik dozu arasında terapötik dozun 30 misli kadar bir emiyet sahası bulunmasını, yani bir insanın bir defada alacağı doza bir tavşanın tahammül edebilmesini lüzumlu görmekteyiz. İstisnasız olarak bütün preparatlar böyle bir zararsızlık muayenesine tabi tutulurlar. Bu muayenenin faidesini son aylarda rastladığımız bir misalle daha iyi belirtebiliriz. Ruh-sat almak için minimumi gönderilen bir asthma şurubunun minimum dozlarda mide sondası ile verdiğimiz tavşan, kobay ve sıçanları eksitasyon arazi ile öldürdüğünü tespit ettik. Şurubun formülünde iltiva ettiği bütün maddeler mutad kullanma dozları dahilinde idi; fakat terkibinde Ephedrine, Cafeine ve Theophylline bir arada bulunuyordu. Bu üç maddenin santral sinir sistemini eksite edici tesirleri birbirine inzimam etmişti. Formülünde değişiklik yapılmasını teklif edecek ilacı reddettik. Haricen kullanılacak ilaçların zararsızlık muayeneleri, hayvanların mukozalarında veya traş edilmiş ciltlerinde yapılır. Ampullerin iltiva ettiği mayıın sterilite ve umallak cesam muayeneleri de, ilaçların zararsızlık muayeneleri arasında mütealea edebilir. İlaçların aktif kısmının muayenesine gelince; bu hususta biyolojik veya fiziko-şimik usuller kullanılır. Biyolojik muayene henü daha uzun zamana iltiyag gösterdiğinden, hem de daha masraflı olduğundan, onun yerine kimyevi muayene metodlarının ikamesi arzu edilir. Fakat kimyevi olarak tayini mümkün olmayan maddelerin biyolojik usullerle idantifikasyonu zaruridir. Amerikan Kodeksi (U.S.P. XIV) tarafından muayenesinin biyolojik usullerle yapılması lüzumlu görülen ilaçlar şunlardır :

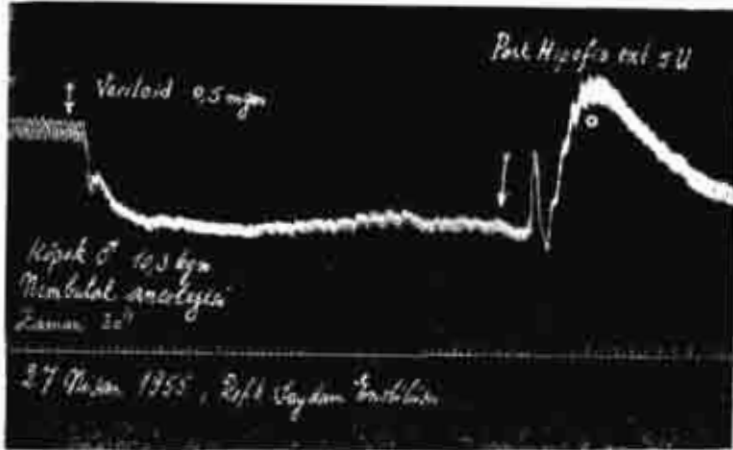
Digital preparatları güvercinlerde ölüm dozunu tayin ederek; Adrenalin ve Vasopressin köpekte kan basıncını yükselterek; Testosterone propionate kastre erkek sıçanlarda vesicula seminalislerin büyümesi; İnsülin tavşanda kan şekerinin düşmesi; Parathyroid hormon köpekte kan calciumunun yükselmesi; Tubocurarine tavşan başını düşmesi; Heparin koyun kanının pıhtılaşmasının gecikmesi; A vitamini, bu vitaminden eksik gıda ile beslenen yavru sıçanlarda vücut ağırlığının artması; D vitamini, yine bu vitaminden eksik gıda ile beslenen yavru (raşitik) sıçanlarda radius kemiği metafizindeki calcification derecesi; Arka hipofiz ekstresi ise tavuk veya horozlarda kan basıncını düşmesiyle tayin edilir. Arka hipofiz ekstresi ile kan basıncı düşmesi, daha ziyade oksitosik komponentin kuşlarda gösterdiği bir hususiyettir. memelilerde bu tesir görülmez. Şekil 1. post pituitary extract ile horozda hipotansiyon husulünü; Şekil 2. aynı preparatın köpekte kan basıncını yükselttiğini gösteriyor.

Amerikan Kodeksindeki bu listeye, Gonadotropik hormonların diğeri yavru fare, sıçan ve tavşanlarda uterus ve overlerin büyümesi; ACTH nu da hipofizektomili sıçanların sürrenalindeki askorbik asid miktarını tayini suretile yapılan biyolojik muayeneler de ilâve edilmelidir. Yukarıda zikredilmemiş hormon ve vitaminlere aitte bazı biyolojik tayin metodları mevcutsa da kimyevi metodların tekamülü sayesinde ayrıca bu metodları kullanmaya lüzum yoktur. Antibiotiklerin ve B₁₂ vitamininin aktivitesinin mikrobiyolojik usullerle tayini de biyolojik metodlar arasında mütealea edilebilir.

Tıbbi müstahzaraların terkibine giren dolgu maddelerinin, muhallilerin ve koku, lezzet ve renk vernek maksadile katılan maddelerin bazan esas müessir maddeler kadar önemi olabilir. Bu sebepten bütün müstahzarların imal formüllerinin en ufak teferruata kadar deklare edilmesi mecburiyeti vardır. Bu hususta bazı misaller vermeyi lüzumlu görüyoruz. 1937 yılında Amerikada bir ilaç firması mahlül halinde bir sulfanilamid preparatı hazırlayarak piyasaya sürmüştür. Hekimler tarafından



Şekil 1 — Arka hipofiz ekstresinin horozda kan basıncını düşürmesi.



Şekil 2 — Köpekte Arka Hipofiz ekstresinin kan basıncını yükseltmesi. Basıncı daha önce Veratridin alkaloidleri tarafından düşürülmüştü. Şekil 1. ile mukayese ediniz. Her iki tesirinde de faydasını ağırlığına nispetle aynı miktarda Arka Hipofiz Ekstresi kullanılmıştır.

sulfanilamidin diğer şekillerine nazaran. hastalara tabiki daha kolay görülen bu müstahzar kısa zamanda rağbet görmüş ve 1937 Eylül ve Ekim ayları içinde bu ilâçtan içmiş hastalardan en az 76 (mulumetle 100 den fazla) şahıs ölmüştür (3). Amerikan resmi makamları tarafından yapılan tetkikler sonunda bu müstahzarın terkiibinde muhallil olarak 72 % nispetinde ethylene glycol ihtiva ettiği öğrenilmiştir. Ölümleri ethylene glycol'un yaptığı karaciğer ve böbrek lezyonlarından ileri gelmiştir. Bu müstahzarı imal eden firmanın o tarihe kadar ethylene glycol'un toksisitesinden haberdar olmadığı anlaşılmıştır. Yakın zamana kadar bazı burun damlalarında kullanılan ilâçlar, vazelin likidte eritilmiş bulunurdu. Halbuki buruna damlatılan vazelin likidini bilhassa çocuklarda lipoid pnömoniye sebep olduğu öğrenilmiştir (N. N. R. 1954). Son aylarda bir yabancı inemleketten yurda ithali istenilen ve doğrudan doğruya cilde tabik edilecek olan antiseptik bir preparatın metil alkolde eritildiğini gördük. Metil alkol cildien rezorbe olabilen ve toksisitesi yüksek olan, bu arada körlük yapabilen bir madde olduğundan böyle bir preparatın yurdumuza ihaline müsaade edilmedi. Bazı müstahzarlara kokulu vermek maksadile ilâve edilen Coumarin'in ve lezeli vermek maksadile ilâve edilen Dulcin'in toksik oldukları son zamanlarda öğrenilmiştir. F. D. A., her iki maddenin de tıbbi müstahzarlara katılmamasını bildirmiştir.

Tablet, draje ve kapsüllere ilâve edilen boyaların kullanılmasına müsaade edilmiş boyalardan olması zarureti vardır. Bazan lüzumsuz bir kıyasiyecilik şeklinde görülen bu husus, Enstitümüz tarafından önemle takip edilnekindedir. Bazı boya maddelerinin kanserijen olmak ihtimali vardır. Bir zamanlar margarine ilâvesi müsaade edilmiş olan tereyağı sarısı (jaune de beurre, butter yellow, p-dimethylaminoazobenzene) ve peynirlerin boyanmasında kullanılan Soudan 1 (Phenylazo-B-naphtol) kanserijen boyalara misaldir. Son zamanlarda gıda ve ilâçlara katılan boyaların sayısını mümkün olduğu kadar azaltmaya ve halen kullanılmakta olan birçok boyaların terkedilmesine doğru bir temayül vardır (4). Amerikada müsaade edilen FDC yellow 3 ve FDC yellow 4 boyalarının kullanılmasına Fransa'da 1949 yılından beri izin verilmemektedir.

Memleketimizde kullanılmasına ruhsat verilmiş olan bir müstahzar, ancak ruhsatname tarihindeki ilmi kanaati temsil eder. Bu sebepten eskiden ruhsat almış olan bir müstahzarın henzerine de muhakkak ruhsat verilmesi icap etmez. Meselâ sulfathiazol'un tali tesiri en fazla olan bir sulfamid bileşiği olduğu öğrenilmiştir. Buna isinaden 5 yıldanberi memleketimizde sulfathiazollu preparatlara ruhsat verilmemektedir. Fakat daha önceden ruhsat almış olan sulfathiazol'lu preparatlar piyasada mevcuttur. Bunun gibi lokal tabike mahsus her türlü sulfamid ve penicillin preparatları ile antihistaminik ihtiva eden dermatolojik preparatların fazla miktarda allerjik reaksiyonlara sebep verdiği öğrenildiğinden, bunun bu preparatlar N.N.R. 1954 ten çıkarılmıştır. Memleketimizde de bu cins preparatların kullanılmasına son verilmesi arzu edilir.

Zehirlenmeye sebep olan pek çok çeşitli maddeler tahlil maksadile Enstitümüze gönderilmektedir. Son beş yıl içinde (1950-1954) Enstitümüze 264 zehirlenme vakası bildirilmiştir. Bunun yarısından fazlasını (56 %) gıda zehirlenmesi teşkil etmektedir. Gıda zehirlenmelerinin üçte birinden fazlası (36.4 %) peynirle husule gelmiştir. Gıda zehirlenmelerinin haricinde kalan 116 zehirlenme vakasında 46 vak'a ilaçla zehirlenme, 25 vak'a ilaç olmayan maddeler (petrol, ensektisidler, fare zehiri, zehirli otlar, meyva çekirdeği, havagazı vs.) ile zehirlenmedir. 45 vak'ada da gönderilen müessese tarafından zehirlenme sebebi tasrih edilmediştir. Burada bahsedilen ilaç zehirlenmelerine, terapötik dozlarda alınan ilaçların husule getirdiği tali reaksiyonlar dahil değildir. Gıda zehirlenmelerinin haricinde kalan entoksikasyonların mühim bir kısmı (61 %) çocuklarda görülmüştür. Gazyağı ile zehirlenme çocuklarda mühimce bir yekûn (12 %) teşkil etmektedir. Son zamanlarda gazyağı ile zehirlenmenin hisusi tip bir irritasyon pnömonisine sebep olduğu öğrenilmiştir.

Toksikolojik muayenelerde çok defa biyolojik ve şimik araştırmalar bir birine yardım eder. Meselâ strikinin, afyon alkaloidleri, belladon alkaloidleri ve histaminin kimyevi usullerle tayin edilemeyecek miktarlarını biyolojik usullerle tespit etmek mümkündür. Arsenik ve diğer madeni zehirler için ise çok defa kimya metodları daha hassastır.

Gıda zehirlenmelerinin ekserisinin sebebini hayvan tecrübesile veya kimya yolu ile tayin etmek mümkün olamamaktadır. Bunun sebebi gıda zehirlenmelerinin mühim bir kısmının bakteriel toksinlerden ileri gelmesidir. Mutad olarak kullanılan laboratuvar hayvanlarını bu toksinlere karşı hassasiyetleri çok az olmalıdır. Bazan kasit veya cehalet yüzünden gıda maddelerine şiddetli zehirlerin katıldığına da rastlamaktayız. Meselâ 1950 yılında bir köy evinde yapılan ekmeğin içine strikinin katıldığını biyolojik usullerle tespit etmiştik. Son zamanlarda 7 kişinin zehirlenmesini ve içlerinden 2 kişinin ölümünü mucip olan hir unda Thallium tespit ettik (5). *Toksikolojik muayene için tahlile gönderilen numunelerle birlikte zehirlenmenin arazi hakkında kâfi derecede izahat verilmesinin çok büyük önemi vardır.* Meselâ bahsedilen unda zehirlenen şahısların saçlarının döküldüğü bildirilmiştir. Alopesi. Thallium zehirlenmesi için patognomonik olduğundan, bizi unda Thallium aranmasına sevk etmiştir.

Bazı zehirlenme vakalarında hastadan alınan mide üsaresi Enstitümüze gönderilmektedir. Mide muhteviyatında toksik maddenin tespiti şu sebeplerden dolayı çok zordur: a.) maddenin bir kısmı mideden rezorbe olmuştur. b.) bir kısmı harsağa geçmiştir; c.) mideyi yıkama sebebiyle maddenin konsantrasyonu çok dilüe bir vaziyete gelmiştir. Mümkün olduğu takdirde mideyi yıkamadan önce mideden alınan ilk muhteviyat ayrı bir porsiyon halinde gönderilmeli ve miktarı 10 cc. den az olmamalıdır.

Enstitümüze toksikolojik muayene için diğer şehirlerden gönderilen numunelerin de Enstitü Müdürü Dr. Nırazı Erzin tarafından bildirildiği şekilde (6) yollanması icap eder. Billhassa gıda maddelerinin gönderme esnasında pütrefaksiyon veya fermentasyonuna ve başka mikroorganizmalarla kontaminasyonuna mani olacak tedbirler alınmalıdır. Şikâret mevzuu olan zerke mahsus ampullerde çeşitli muayenelerin yapılabilmesi için asgari üçanpul numune gönderilmesi lüzumludur. Ölü insan veya hayvan uzurları Adli Tıp Müessesesine veya Veteriner fakültesine gönderilmelidir.

III. Hormonal yolla Gebelik Muayenesi

Gebeliğin biyolojik yolla erken teşhisi için en çok müracaat edilen usuller, yavru dişi fare veya sıcaularda Aschein Zondek, genç dişi tavşanlarda Friendman reaksiyonu ve erkek kurbağalardaki Galli Mainini testidir. Bütün bu reaksiyonlar gebelik esnasında teşekkül eden chorion gonadotropic hormonların idrar vasıtasile dışarı atılmasına istinat eder. Kurbağa testi diğer testlere nazaran daha kısa zamanda cevap verdiği için ve yapılması daha kolay ve daha ekonomik olduğundan, son zamanlarda en ziyade müracaat edilen bir usuldür. Biz de yalnız bu usulden bahsetmekle iktifa edeceğiz. Bu reaksiyonun esası, erkek kurbağaya zerkedilen gebe idrarının chorion gonadotropic hormonlar vasıtasile kurbağada spermatogonezi tenbih etmesi ve ince bir pipetle kloaktan alınan kurbağa idrarının mikroskopik muayenesinde kurbağa spermilerinin görülmesidir. Kullanılan kurbağanın erkek olduğu, ön ayaklarının baş parmağındaki sıralı renkli pigmentasyondan, şişebilen hırs keselerinin mercudiretinden ve ses çıkarma kabiliyetinden tefrik edilir. Kurbağaya cilt altından, tercihen karın lenfa kesesine, 2-3 cc. süzölmüş idrar zerkedilir. En iyisi kurbağanın tartılması ve 10gm. ağırlığa 1 cc. idrar zerkedilmesidir. Kurbağalar soğuk bir yerde (0-10 derece) tutulmalıdır. Sıcaklık spontan sperm boşalmasını mucip olabilir. Billhassa ilkbahar ve yaz aylarında kurbağalara idrar zerkinden önce sperm kontrolü yapılması icap eder. Bazı steril kurbağalar bulunabileceği ihtimaline karşı da tecrübe en aşağı iki kurbağada yapılmalıdır. Pozitif reaksiyon umumiyetle zerkten 30-50 dakika sonra zuhur eder, 3 saate kadar heklenebilir. Eğer tecrübe düşük suhmette yapılmışsa negatif reaksiyonlarda kati olarak emin olmak için 24 saate kadar beklemek doğru olur. Müspet reaksiyonda spermatozoerlerin mobil olup, olmayışının bir önemi yoktur(7). Sperm sayısı ile chorionic gonadotropic hormon miktarı arasında kati bir münasebet vardır. Zerkedilecek idrarını mümkün olduğu kadar konsantre olması, dansitesinin 1010 mm üstünde bulunması arzu edilir. Bu sebepten bir gün önce sulı şeyler az alınmalı ve sabahleyin aç karına ilk idrar toplanmalıdır. Muayene için temiz bir şişenin içinde 10-20 cc. idrar gönderilmesi kâfidir.

Chorionic gonadotropic hormonlar idrar ve serumda son adetin 22-25 inci günleri zuhur eder. Pozitif kurbağa testi ancak 30 ucu gündən sonra beklenebilir. Eğer iki haftadan az bir adet gecikmesi varsa bütün negatif testler tekrar edilmelidir. Şüpheli vakalarda kaolin adsorbsiyonu metodu ile idrarı 20 misli teksif etmek tay-

siye edilmektedir. Son zamanlarda Amerikada kurbağa testi için serum da kullanılmaktadır. 20 cc. kan alınır, santrifüje edilir. ve 1 cc. serum 10 gm: kurbağaya zerkedilir. Serum metodu daha doğru netice verir, kurbağalar için daha az toksiktir ve günün herhangi bir saatinde tatbik edilebilir. Diğer gebelik testleri gibi, Galli Mainini testi de Mol hydatiform ve Chorionepithelioma da da müspet netice verir. Gerekli bütün ihtimalla çalışıldığı takdirde, normal gebelikte kurbağa testinin en az % 98 nisbetinde doğru netice verdiği kabul edilmektedir (8).

İKİNCİ KISIM

1. Antibiyotikler

Modern tababette yeni bir çığır açan antibiyotiklere insanlık pek çok şeyler borçludur. Bununla beraber her şeyde olduğu gibi, antibiyotiklerle yapılan tedavide de suistimalin zararlı, hatta tehlikeli olabileceği son zamanlarda idrak edilmeye başlanmıştır. 1952 yılında Amerika Birleşik Devletleri halkı antibiyotikler için 250-350 milyon dolar para ödemiştir. Bu miktar antibiyotikten ancak yüzde 1 nin tam bir endikasyonla kullanıldığı tahmin edilmektedir (9). Biz burada antibiyotiklerin zararlı tesirlerinden, antibiyotikler arasındaki sinerjik ve antagonistik tesirlerden ve antibiyotiklerin müritif tesirlerinden kısaca bahsetmeyi uygun görüyoruz.

1. *Antibiyotiklerin zararlı tesirleri* : Antibiyotiklerin zararlı tesirlerini allerjik, toksik ve diğer zararlı tesirler olmak üzere üç grupta toplamak mümkündür.

a) Allerjik olanlar. Penicillin toksisitesi en az olan ilaçlardan biridir. Literatürde ilâca bağlı zararlı bir tesir görülmeden günde 60 gram penicillin zerkedilen bir vak'adan bahsedilmektedir (10). Buna rağmen penicillin'e bağlı müteaddit ölüm vak'aları bildirilmiştir. Bu ölüm vak'aları penicillinin toksisitesinden ileri gelmeyip, anafilaktik tiptedir. F. D. A. 1953 yılında Amerika Birleşik Devletlerinin 11 şehrinde 95 hastahane de (Amerikadaki total hasta yatağı sayısının yüzde 8 i) antibiyotiklere ait anafilaktik reaksiyonlar hakkında bir anket yaptırmıştır. Gelen cevaplarda penicillin'e bağlı 84 anafilaktik reaksiyon müşahade edildiği ve bunlardan 23 ünün fatal olarak sonlandığı bildirilmiştir (11). Bu hastaların mühlüm bir kısmının hikâyesinde bronşial astma, saman nezlesi gibi allerjik belirtiler tespit edilmiştir. Bu anketin neticesi olarak F. D. A. Amerikadaki penicillin imalâtçılarına 20 Mayıs 1953 tarihli inemorandumu göndererek, penicillin prospektüslerinde aşağıdaki hususun zikredilmesini talep etmiştir: "Penicillinin tabiki, nadir olmakla beraber, had anafilaksiyi mucip olabilir. Bu reaksiyon bronşial astmatiklerde, diğer allerjik hastalarda ve önceden penicillin'e karşı hassasiyet göstermiş olan şahıslarda daha sık zulum eder. Penicillinin damara zerkedilmemesine dikkat edilmeli ve adrenalın, antihistaminikler, aminophyllin vs. gibi ilaçlar derhal intravenöz zerke hazır bir şekilde el altında bulundurulmalıdır." Önceden penicillin tedavisine tabi olmamış hastalarda görülen anafilaktik reaksiyonu izali güç olmakla beraber, bu vak'alarda şu ihtimaller ileri sürülmüştür : Menem iltihabı için Penicillinle tedavi edilmiş ineklerin sütü penicillinle kontamine olabilir ve böyle bir süttten içen şahıslarda penicil-

line karşı hassasiyet teşekkül edebilir. Ayrıca şahıs bizzat penicillium mantarı ile temas etmiş olabilir. İlk penicillin zerkinden sonra devamlı bir şekilde ürtiker arzeden kronik akciğer abseli bir vak'anın gerek balğam, gerekse dışkı kültüründe penicillium mantarı tespit edilmiştir (12). Penicilline bağlı allerjik reaksiyonların mühim bir kısmı ciltte husule gelir. Bunlar morbilliform, skarlatiniform veya erythema multiforme şeklinde döküntüler olabildiği gibi, ürtiker, temas dermatiti veya ekzematöz dermatit şeklinde de olabilir. Bu dermatolojik komplikasyonlar penicillinin lokal olarak kullanılımasından sonra daha sık görülür. Bu sebepten topikal aplikasyona mahsus bütün penicillin preparatları N. N. R. den çıkarılmıştır. Antibiotiklerin lokal kullanılmasını yalnız bacitracin, neomycin, gramicidin ve polymyxin e inhisar ettirilmesini tavsiye eden müellifler de vardır (13). Anafilaktik reaksiyon per oral penicillin tatbikiinden sonra görülmediğinden, parenteral penicillin tedavisinin ancak subakut bakteriel endokardit gibi kanda çok yüksek penicillin seviyesini icap ettiren nadir hastalıklarda endike olabileceği ileri sürülmüştür (14). Rutin penicillin tedavisi olarak 1 milyon ünitelik potassium penicillin G tabletlerinden aç karına günde 2-3 adet alınması tavsiye edilmektedir. Dibenzylethylene diamine penicillin'in rezorbsiyonu daha kolay olduğundan yemeklerden sonra da alınabilir.

Streptomisin ve Dihydrostreptomisin'e bağlı allerjik natürde dermatitler pek nadir olmadığı gibi, anafilaksi vak'aları da müşahade edilmiştir. Yukarıda bildirilen ankette streptomisin zerkiine bağlı 4 anafilaksi vak'ası bildirilmiş ve bunlardan biri intratekal zerki ölümle sonlanmışır. Diğer antibiotiklere bağlı allerjik reaksiyonlar, Penicillin ve Streptomisine nispetle nadirdir.

b) Toksik tesirler. Streptomisin ve Dihydrostreptomisinin 8 inci kafa çiftine karşı hususi bir alâkası vardır. Streptomisin bu siniri daha ziyade vestibüler kısmını atake ederek muvazene bozukluğunu mucip olur. Fakat insanda muvazenenin muhtelif şekilde kompensasyonu mümkün olduğundan, bidayette bu lezyonun farkına varılmıyabilir. Streptomisinin vestibüler cihaza olan bu spesifik tesirinden Meniere sendromunda faydalanılmıştır (15). Dihydrostreptomisin muvazeneyi streptomisin kadar bozmadığından ilk neşriyatta dihydrostreptomisinin nörotoksitesinin daha az olduğu bildirilmişti. Sonradan dihydrostreptomisinin koklear sisteme (Corti organına) tesir ederek sağırılık yaptığı öğrenildi. Streptomisin'in yaptığı muvazene bozukluğu Dramanone ile az çok önlenebilirse de, dihydrostreptomisinin yaptığı hasar çok defa devamlı kalmaktadır. Hatta bu sebepten Dihydrostreptomisinin tedaviden tamamen terkedilmesini teklif eden müellifler de vardır (16). F. D. A., 9 Mayıs 1952 tarihli memorandumunda, streptomisine hassas şahıslar müstesna, Dihydrostreptomisinin intratekal kullanılmasını bildirmiştir.

Halen kullanılmakta olan antibiotiklerin en tehlikelisi Chloroamphenicoldur. Chloroamphenicolun sebep olduğu 44 aplastik anemi vak'asından 23 ünün fatal olarak sonlandığı tespit edilmiştir (17). Aplastik anemiden başka, chloroamphenicola bağlı lökopeni, granülositopeni, ve thrombopenik purpura vak'aları da bildirilmiştir. Bazı müelliflere göre chloroamphenicoldeki nitrobenzene radikali kemik iliğine toksik tesir etmektedir. Bununla beraber bu toksik tesirin mekanizması kati olarak

malum değildir. Allerjik olduğunu iddia edenler de vardır. Belki de bazı şalışlar-
da hususi bir metabolik süreç- va-utisile chloramphenicol toksik bir maddeye ta-
haviil etmektedir. Negrolarin bu bakımdan az hassas oluşu enteresandır (18).
Mühim olan şudurki kan diskrazisinin husulünde chloramphenicol dozunun rolü
yoktur (17). American Medical Association Chloramphenicol tedavii-hin yalnız
tifo vak'alarına inhisar ettirilmeshi ve ancak başka bütün tedavi vasıtalarına cevap
vermeyen ve Chloramphenicola hassas- olduğu bilinen mikroorganizmalarla husule
gelen diğer ciddi enfeksiöz hastalıklarda Chloramphenicolun kullanılmasını tavsiye
etmektedir (19). Bu husus N. N. B. 1954 e de geçmiştir.

c) Diğer zararlı tesirler. Geniş şpektrumlu antibiotikler (Chloramphenicol,
Aureomycin, Terramycin) vücuttaki normal floraya tesir ederek bazı patolojik hal-
lere sebebiyet verirler. Bununla ilgili olarak en sık rastlanan komplikasyon monili-
asistir. N. N. R. 1954 bu antibiotiklerle tedavi esnasında müköz membranlarla ve
ciltte zuhur eden bütün lezyonlardan moniliasis arazi olarak şüphenişmesini tavsiye
etmektedir. Bronşektazi tedavisi maksadile uzun müddet kullanılan antibiotiklerden
sonra akciğer moniliasisi de tespit edilmiştir. Bununla beraber bu mantarın yaptığı
lezyonlar daha ziyade stomatit, glossit, vajinit, proktit, anorektal nahiyede dermatit
ve pruritus anı'dır. Daha 1951 de antibiotik tedavisi komplikasyonu olarak jenera-
lize monial enfeksiyonlardan ölüim vak'aları görüldüğünden F. D. A. 6 Nisan 1951
tarihli tebliğıle Amerikadaki bütün antibiotik prospektüslerine şü hususun ilâvesini
bildirmiştir: "Dikkat: Bu ilâcın kullanılması bazı gayrihassas mikroorganizmalar-
nın, bilhassa Moniliium fazla derecede çoğalmasını muicp olabilir. Hasta devamlı
bir şekilde takip edilmeli ve yeni enfeksiyonlar zuhur ettiği takdirde gerekli tedbir-
ler alınmalıdır".

Geniş şpektrumlu antibiotiklerin yaptığı ımlantı ve kusma daha ziyade lokal tah-
rişten ileri gelir ve bir bardak süt veya meyva şıyn ile birlikte alındıkları takdirde
niideyi daha az tahriş ederler. Bu antibiotiklerle tedavi esnasında görülen ishal
(bazah kolera şekliinde olabilir) ise, kısmen barsak mukozasının tahrişinden kısmen
de barsak florasının değişmesinden ileri gelir. Flora değişikliği barsakta sentezi ya-
pılan B grubu ve K vitaminlerine ait lipovitaminöz hallerini tevlit edebilir. Anti-
biotik tedavisine bağlı entestinal bozukluklarda ve pruritus anı'de yoğurt veya laktik
asid basillerile tedavinin faildeli olduğu bildirilmiştir (20). Tetracycline tedavisi
esnasında kusma ve ishal, Aureomycine (Chlortetracycline) ve Terramycine (Oxytet-
racycline) e nazaran daha az görülür. Antibiotiklerin henüz kati olarak tespit edil-
memiş başka zararlı tesirleri olması da muhtemeldir. Meselâ son yıllarda periarter-
ritis nodosa ve lupus erythematosus vak'alarında hakiki bir artma mevcuttur. Bunu
sulfamidler ve antibiotiklerle ilgili gören müellifler vardır (21). Bazı antibiotikle-
rin de sulfamidler gibi tiroid fonksiyonunu azaktığı bildirilmiştir (22). Aureomy-
cine ve Terramycine tedavisi esnasında yapılan karaciğer biopsisi ile karaciğerde
yağlı degenerasyon tespit edilmiştir. Reversible olan bu yağlanmada methionine
müessir değildir, idrarda azot itrahında artma vardır. negatif bir azot balansı te-
şekkül edebilir. (20).

2 — *Antibiotikler arasında Sinerjizm ve Antagonizm.* İdeal antibiyotik tedavisi, hastalık amili olan mikroorganizmi izole ederek, bu mikroorganizmin en fazla hangi antibiyotiğe karşı hassas olduğunu in vitro tespit ettikten sonra yapılan tedavidir. Fakat pratikte muhtelif sebeplerden dolayı çok defa böyle bir izolasyona imkân olmaz ve klinik bulgulara dayanarak, en uygun görülen antibiyotikle tedaviye başlanır. Bazan da klinik teşhis kesin olmaliğundan veya çok cepheli bir hücum tedavisine lüzum görüldüğünden aynı hastada aynı zamanda birkaç antibiyotigin kullanılmasına gidilir. Böylece antibiyotiklerin kombine kullanılmasından, antibiyotikler arasında sinerjizm ve antagonizmin meselesi ortaya çıkar.

Dowling ve Lepper 1951 de menengokoksik menenjitte penicillin ve aureomycin kombinasyonunun kötü tesirine dair enteresan bir makale neşretmişlerdir (23). Bu müellifler 28 vak'dan yarısında yalnız penicillin, diğer yarısında ise penicillin + aureomycin kullanmışlardır. Yalnız penicillinle tedavi edilen grupta 14 vak'dan 3 ü, kombine tedavi yapılan diğer grupta ise 14 vak'dan 11 i ölmüştür. Penicillinle Aureomycin arasındaki bu antagonizma son zamanlarda Storm tarafından Kızıl hastalığında da gösterilmiştir (24). Her birinde 105 er vaka olmak üzere üç grup hasta ayrı ayrı penicillin, aureomycin ve penicillin + aureomycin ile tedavi edilmişlerdir. Hastalığın seyri bakımından gruplar arasında bir fark görülmemişse de son iki seride daha çok komplikasyon tespit edilmiştir. Storm bu antagonizmayı şu şekilde izah etmektedir: Skarlatinin amili streptococcus haemolyticus hem penicillin, hem de aureomycin'e çok hassastır. Aureomycin başlıca bakteriyostatik bir tesir göstererek streptokokların çoğalmasını durdurur. Penicillinin tesiri ise esas itibarile bakterisidaldir ve bilhassa süratli çoğalma halindeki bakterilere tesir eder. Bu sebepten Aureomycin, Penicillinin tesirine mani olur. Sinerjizm ve antagonizmi bakımından antibiyotikler iki gruba ayrılarak mütalea edilmektedir (10). Birinci grup: Penicillin, Streptomisin, Bacitracin ve Neomycin. İkinci grup: Chloroamphenicol, Aureomycin, Terramycin, Polmyxin B nin katı yeri tesbit edilememiştir. Sulfamidler ise daha ziyade ikinci gruba nazar gibi görülmektedir. Birinci gruptakiler çok defa birbirleriyle sinerjistiktirler, bazan indifferent olurlar, fakat hiç bir zaman antagonistik tesir etmezler. İkinci gruptakiler birbirleriyle ne sinerjistik, ne de antagonistik değildirler; müşterek kullanıldıklarında yalnız birinin dozu artırılmış gibi tesirleri birbirlerine ilâve olunur. Birinci gruptan bir antibiyotik, ikinci gruptan bir antibiyotik ile birleştirilince netice önceden kestirilemeyip, mikroorganizmanın karakterine bağlıdır. Eğer mikroorganizma birinci gruptaki ilâca çok hassassa, ikinci gruptan az bir miktar ilâvesile ekseriya antagonizma hüsnule gelir. Aksine mikroorganizma birinci gruba karşı oldukça veya ileri derecede mukavim ise, ikinci grubun ilâvesile sinerjizm elde edilebilir. Fakat bu sinerjizm birinci gruptakiler arasındaki kadar ileri derecede değildir.

3 — *Antibiotiklerin nütritif tesirleri:* Genç hayvanların diyetine ilâve edilen çok cüz'î miktarlardaki antibiyotiklerin bu hayvanların gelişmelerini tenbih etmesi keyfiyetinin çok büyük iktisadi önemi vardır. Meselâ Amerika Birleşik Devletlerinin bir eyaletinde antibiyotiklerle beslenmiş yavru domuzlara yüzde 7 nispetinde

daha az gıda verilmesine rağmen, ağırlıklarının kontrolleriniinkinden yüzde 28 nispetinde daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu metod bilhassa kümes hayvancılığında hüyük maddi kazançlar temin etmiştir. Genç hayvanlarda antibiotiklerle elde edilen bu enteresan neticeler, antibiotiklerin bir nevi vitamine-benzer (vitamin-like) tesiri olduğu fikrini doğurmuştur. Sonradan bu tesirin antibiotiklerin antibakteriel tesirlerine bağlı olduğu ve antibiotiklerle beslenen hayvanların gizli veya subklinik enfeksiyonlardan kurtulmaları sayesinde süratle geliştikleri öğrenilmiştir. Hayvanlarda elde edilen müspet neticeler insanlara da tatbük edilmiş ve Gnatemala da yeni doğan bir grup çocuğa günde 50 mg. anreomycin verilmesiyle 18 ay sonra bu çocukların ağırlık ve boy bakımından aynı zamanda doğmuş kontrollere nazaran daha ileride oldukları tesbit edilmiştir (25).

Antibiotiklerle beslenmiş hayvanların etinin yemmesinin halk sağlığına bir zararı olmayacağı, meselâ mutaktan çok daha yüksek miktarlarda anreomycinle beslenmiş hayvanların etlerinde teşhis edilebilecek miktarda anreomycin bulunmadığı, diğer taraftan birçok antibiotiklerin gıdaların pişirilmesi esnasında tahrip olacağı ileri sürülmüştür. Gıda maddelerine bozulmalarına mani olmak için, preservatif olarak antibiotiklerin ilâvesi de düşünülmüştür. Bu hususları ciddi bir şekilde tetkik etmiş olan F. D. A., 18 Şubat 1953 yayınladığı memorandumda "antibiotik ilâve edilen gıdaların yenmesi neticesi antibiotiklere karşı hassasiyet husule gelebileceğinden ve bazı mikroorganizmalar antibiotiklere karşı mukavemet kazanacağından, antibiotiklerin direkt veya indirekt olarak insan gıdasına ilâvesine müsaade edilemeyeceğini ve bu şekildeki gıdaların hileli (tağşiş edilmiş) olarak müteale edileceğini" bildirmiştir. Aynı şekilde mastitis tedavisi için antibiotik kullanılmış ineklerden, son antibiotik tatbikatından 72 saat geçeneden elde edilen sütün ve böyle bir süttten yapılacak süt ürünlerinin insan gıdası olarak kullanılmıyacağı ve bu hususun veteriner antibiotik preparatlarının prospektüsünde dikkati çekecek bir şekilde belirtilmesi gerektiği F. D. A. nın 15 Ağustos 1951 tarihli memorandumunda antibiotik imalatçılarına bildirilmiştir.

II. Vitaminler ve Calcium tedavisi

Son yıllarda organik kimyada ve ilaç endüstrisinde vukubulan çok süratli gelişmeler neticesi vitaminlerin sentetik olarak veya daha basit usullerle istihsalı mümkün olmuş ve vitaminlerin tesirleri çeşitli reklam vasıtaları ile ekzajere edilerek halkta vitamin preparatlarına karşı adeta bir iptila husule getirilmiştir. Amerikada müşahade ettiğimiz şekilde bir vitamin süistimali henüz memleketimiz için bahis konusu değilse de, bizde de bazan vitaminlerin lüzumsuz ve hatta zararlı bir şekilde kullanıldığına rastlamaktayız. Vitaminlerin gece körlüğü, raşitizm, beriberi, pellegra ve skorbüt gibi belirli avitaminoz hallerinde gösterdikleri terapötik tesir artık herkesin malûmudur. Biz burada vitaminlerin preventif olarak kullanılmasından, toksik ve zararlı tesirlerinden, ve vitaminler arasındaki muvazenenin öneminden kısaca bir şekilde bahsetmek istiyoruz.

1 -- *Vitaminlerin preventif olarak kullanılması* : Çeşitli ve کافی gıda alan bir şahsın ayrıca hariçten vitamin alınmasına lüzum yoktur. Bu sebepten vitaminlerin preventif olarak kullanılması çok defa lüzumsuzdur. American Medical Association preventif olarak vitamin kullanılması ancak şu hallerde tavsiye etmektedir: a) şişmanlık tedavisi, b) allerji tedavisi, c) peptik ülser tedavisi için muayyen rejime tabi olan veya az gıda alan şahıslarda, d) vücuttaki vitamin rezervlerini eksilten enfeksiyon hastalıklarının nekahetinde ve e) bebeklerin beslenmesinde (26). Bilhassa anne sütü almayan bebeklerin beslenmesinde C vitamininin hususi önemi vardır. İnek sütünün C vitamini miktarı anne sütünün dörtte biri kadar olduğu gibi, ısıtma ameliyesi esnasında da C vitamininin bir kısmı harap olur.

2 -- *Vitaminlerin toksik ve zararlı tesirleri* : Burada ancak A ve D vitaminleri için hakiki bir hipervitaminoz hali bahis konusu olup, diğer vitaminlerin zararlı tesirleri hipervitaminoz olarak kabul edilmez. Siçanlara yüksek dozlarda A vitamini vererek ciltte trofik değişiklikler, nefrit, karaciğer tegayyüratı, kemiklerde dekalsifikasyon ve ekzoftalmus husule getirmek mümkündür. Nadir olmakla beraber insanda da A hipervitaminozu müşahade edilmiştir. Joseph (27) daha ilkel çağlardan beri günde 250.000 U. S. P. ünite vitamin A alan 3 yaşında bir çocuktan bahsetmektedir. Çocukta karaciğer ve dalak büyüklüğü, iskelette erken gelişme, parmaklarda kamburlaşma, saç tegayyüratı ve gerek beyaz, gerekse kırmızı kan hücrelerinde azalma tespit edilmiştir.

Uzun müddet yüksek dozlarda D vitamini alınması neticesi muhtelif uzuvlarda kireçlenmeler husule gelir. Böyle bir vak'ada böbrek tubulilerinde husule gelen kalsifikasyon üremi tevhit ederek fatal olarak sonlanmıştır (28).

Mills (29), fazla miktarda thiamine alan şahıslarda hipertiroioidiye benzer haller, başağrısı, irritableite artması, nyknuşluk, süratli nabız, zaafiyet ve titreme müşahade edildiğini, ve thiamine'in kesilmesiyle bütün bu arazın düzeldiğini bildirmiştir. Yine aynı müellif (30), intramüsküler olarak 10-50 mgm. dozlarındaki thiamine zerlerini müteakip kollaps halleri müşahade ettiğini, ve bu vak'alarından birinin ölümüyle sonlandığını bildirmiştir. Bu vakanın otopsisinde her iki beyin hemisferi üzerinde ve piamın altında ekimozlar tespit edilmiştir. Reingold ve Welb (31), 25 yaşındaki bir kadın hastaya damardan zercedilen 100 mgm. thiamine hydrochloride'ten sonra 10 dakika içinde hastanın öldüğünü bildirmişlerdir. Yakın zamana kadar hakim olan kanaata göre B₁ vitaminine bağlı bu toksik tesirlerin allerjik tabiatla olduğu ve bir nevi anafilaktik şok olarak müteale edilebileceği kabul ediliyordu. Halbuki Wolfson ve Ellis (32), 1954 yılında Thiamine hydrochloride'in ganglion blok edici hassas olduğunu gösterdiklerinde parenteral Thiamine tatbikinde görülen bu arazın allerjik olmayıp thiamine'in farmakolojisine bağlı olması mümkündür. Langet mecmuasıyla intişar etmiş olan bir editorial yazıda (33), ciddi bir entestinal disfonksiyon, yahut akut beriberi olmadıktan sonra thiamine'in parenteral olarak kullanılmasının doğru olmayacağı üzerinde ısrar edilmiştir. Bu İngiliz müellifleri ayrıca şu noktaya temas etmişlerdir: Anjullerdeki thiamine so-

lüsyontarının ne kadar müddetle stabil kaldığı malûm değildir. Ampullerde hafif asid yerine nötral bir reaksiyon, cüz'i miktarda da olsa thiochrome, pyrimidine ve thiazol açığa çıkmasını mucip olabilir ve görülen toksik reaksiyonların bir kısmı da thiamine'in bu oksidasyon mahsullerinden ileri gelebilir. N. N. R., thiamine hazım kanalından süratle rezorbe olduğu için parenteral tatbika ait endikasyonların çok mahdut olduğunu, entravenöz zerkin ise ne lüzümlü ne de şayan arzı olmadığını yazmaktadır.

Son zamanlarda Amerikada pernisiöz anemiye bağlı nörolojik semptomların arttığı müşahade edilmiştir (34). Bunun sebebi muhtelif polivitamin preparatları içinde alınan folic asidin pernisiöz aneminin kan tablosunu düzelterek hastalığı maskeleyesi, buna mukabil medulla spinalis degenerasyonlarına tesir etmediğinden nörolojik arazın ilerlemeye devam etmesidir. Böylece birçok vak'alarda esas sebebin teşhisi güçleşmektedir.

Yüksek dozlarda alınan P vitaminin hyaluronidaz fermentini inhibe ederek fertilizasyona mani olması vitaminlerin zararlı tesirleri arasında mütalea edilebileceği gibi, bazı müelliflerce bu ideal bir contraceptive vasıtası olarak kabul edilmektedir (35).

3 — *Vitaminler arasında muvazene bulunması* : Vücutta bir vitaminle fazla yükleme, diğer vitaminlere ait noksanlık arazlarının meydana çıkmasını mucip olabilir. Bu fenomenin kati bir izahı yapılamamışsa da, bir vitaminin bazı hücrelerin gelişme ve fonksiyonunda yaptığı tevbih edici tesirin bu hücrelerin diğer vitaminlere olan ihtiyacını arttırması mümkün görülmektedir. Skandinav müellifleri (36), kafi gıda alamayan şahıslarda thiamine'le yükleme neticesi niacin noksanlığı semptomlarının meydana çıktığını bildirmişlerdir. Aynı şekilde Spies ve arkadaşları (37), yalnız nikotinik asitle tedavi edilen pellegrahlarda, pellegra belirtileri geçtikten sonra beriberi veya riboflavin noksanlığı arazını meydana çıktığını bildirmişlerdir. American Medical Assaciation, polivitamin müstahzarlarında vitaminlerin muvazeneli bir şekilde bulundurulmasını ve B grubu vitaminleri için bu nispetlerin 1 mgm. thiamine, 2 mgm. riboflavine ve 10 mgm. nikotinik asid şeklinde olmasını tavsiye etmektedir (26).

4 — *Calcium tedavisi* : Memleketimizde calcium preparatlarına ve bilhassa bu preparatların parenteral olarak tatbikine karşı lüzumundan fazla bir rağbet mevcuttur. Muhakkak ki calciumun vücutta iskeletin ana maddesini teşkilden başka, bir kation olarak ta çok sayıda ve önemli fizyolojik vazifeleri vardır. Fakat bir madenin hayat için önemli oluşu, onun hariçten ilâç şeklinde vücuda alınmasını icap ettirmez. Meselâ Sodium klorür de hayat için çok lüzumlu bir madde olmasına rağmen, ilâç olarak istimaline çok nadir olarak müracaat edilir. Rasyonel bir calcium tedavisi ancak kanda calcium iyonunun azalması halinde bahis konusudur ki buna tekabül eden yegane klinik tablo hipokalsemik tetanidir. Calcium iyonunun kan pıhtılaşmasında vazifeli olduğu düşünülerek, kanama hallerinde coagulation müd-

detini kısaltmak için calcium preparatları tavsiye edilir. Fakat klinikte calcium noksanlığına bağlı herhangi bir kanama veya pıhtılaşma bozukluğu tablosu malûm değildir. Aynı şekilde calcium preparatlarının tüberkülozda, allerjik hallerde, zehirlenmelerde ve bazı dermatozlarda faydeli olduğu ciddi bir şekilde gösterilmemiştir (N. N. R. 1952). Calciumun kapiller permeabilitesini azaltarak ödemlere mani olduğu söylenirse de, bu iddia da tecrübi olarak teyid edilememiştir (38). Buna mukabil parenteral tatbik edilen calcium tedavisinin daima bir tehlikesi olduğunu unutmamak gerekir. Yüksek dozda ve süratle yapılan entavenöz calcium zerkleri ani olarak kan basıncının düşmesini, kalb ve teneffüs felci ile ölümü mücip olabilir. Bu hususa bilhassa yaşlılarda dikkat etmek icap eder (39). Küçük çocuklarda adaleye zerkedilen calcium tuzlarından sonra bazan zerk mahallinde nekrozların husule geldiği görülmür. Böyle hallerde çok defa zerki yapan şahsın steliteye riayet etmediği zannedilir. Halbuki husule gelen abse hidayette aseptik bir absedir. On dört günlük bir çocukta adaleye tatbik edilen calcium gluconate'tan sonra husule gelen abse gangren şeklini almış ve zerkin 5 nci günü çocuk kaybedilmiştir (40). Gelişme çağında vücutta pozitif bir fosfor balansı bulunduğu malûmdur. Bina bağlı olarak çocuklarda kanın inorganik fosfor mikdarı, kahillerdeki normal mikdarının yüzde 1-1.5 mgm. üstündedir (41). Kandaki bu yüksek fosfor seviyesinin çocuklarda adaleye zerkedilen münhal calcium tuzlarını calcium fosfat şeklinde göktürdüğü kabul edilmektedir. Memleketimizde halk tarafından süt iğnesi adı verilen Calcium ve D vitamini preparatları çocuklarda sık olarak kullanılmaktadır. Bunların tatbiki esnasında yukarıda ki hususun gözönünde bulundurulması icap eder. N. N. R., intramüsküler calcium zerklerinin yalnız kahillere inhisar etirilmesini tavsiye etmektedir.

D vitamini ve paratiroid hormonu ile birlikte uzun müddet kullanılan calcium tuzları muhtelif uzuvların metastatik calcificationunu mücip olabilir. Calcium digitalisin toksisitesini arttırdığından, digital tedaviyi almındaki kalb hastalarında calcium kullanılması kontrendikedir. Bu husus tecrübi olarak köpeklerde gösterildiği gibi, literatürde digital tedaviyi almındaki hastalara calcium zerkine bağlı en az iki ölüm vak'ası kaydedilmiştir (42).

Enstitümüze muhtelif sağlık kurullarından, bazı calcium preparatlarının hastalarda tali tesirler husule getirdiğinden şikâyetle, bu preparatların muayenesi için müracaatlar vaki olmaktadır. Gönderilen nûmunelerden bir kısmında ampuller içindeki mayide iyice erimemiş calcium tuzları veya kıl parçalarından mürekkep muallak eesam tespit edilmektedir. Fakat bazı preparatlar yapılan kimyevi ve toksikolojik kontrollerinde formüllerine uygun bulunduğu gibi farmakotekni bakımından da herhangi bir mahzur arz etmemektedir. Bu gibi ahvalde entavenöz yapılan calcium zerklerinden sonra tali tesirlerin husule gelmesi için muhakkak müstahzarın bozuk olmasının icap etmeyeceğini hatırlamak ve ciddi bir endikasyon olmadan calcium zerklerini tavsiye etmemek uygun olur.

Ensektisidlerin son yıllarda gerek hastalıkların intikalini, gerekse zirai mahsul-
lerin malıyı öleyerek insan sağlığına ve insan refahına yaptığı büyük hizmet in-
kâr edilemez. Bununla beraber ensektisidlerin sayısını ve kullanılmasının hergün
biraz daha artması neticesi hem koruyucu hem de tedavi edici hekimlik bakımından
yeni, yeni meselelerle karşılaşmaktayız.

Koruyucu hekimlik bakımından en mühtem mesele, ensektisidlerin çok cüz'î mik-
darlarda da olsa, gıda maddelerile devamlı bir surette vücuda alınması neticesi za-
manla uzviyette ne gibi tesirler husule geleceğidir. Billhassa D. D. T. ve benzeri klor-
lu hidrokarbonlar yağ dokusunda depo edildiğinden, bunların vücuttaki konsantras-
yonu zamanla yüksek bir seviyeye ulaşabilir. American Public Health Service'ün
teşebbüsü ile muhtelif eyaletlerde amelîyat olan hastalardan çıkarılan yağ dokuları
muayene edilmiş ve ekserisinde D. D. T. tespit edilmiştir. Bu şahısların hiç birinde
D. D. T. nin orijini auaşılamaştır (43). Yağ dokusunda depo edilmiş olan D. D. T.
vücut için daimi bir tehlike menbaı teşkil eder. Meselâ gıdalarilebirlikte milyonda
150 nispetinde D. D. T. alan sığanlar tamamen normal görünüştedir; fakat bu hay-
vanlar aç bırakılarak olursa yağ dokularından açığa çıkan D. D. T. ile zehirlenir-
ler. Ensektisidlerin hububatla direkt olarak temasına müsaade edilip, edilmemesi
problemi henüz halledilmemiştir. Bazı memleketler muayyen nispetleri geçmemek
şartile hububatın direkt olarak ensektisidlerle muamelesine müsaade etmektedir.
Memleketimizin şartları gözüründe bulundurularak Enstitümüzce şimdiye kadar böy-
le bir izin verilmemiştir. Ancak tohumluk olarak kullanılanak üzere saklanacak hu-
bubatın ensektisidlerle muamelesine müsaade edilebilirse de bu hububatın gıda ola-
rak kullanılmamasını ilgili resmi makamlar tarafından enün bir şekilde kontrolü
gerekir. Gıda maddelerinin muayyen limitler dahilinde ensektisid ihtiva etmesine
müsaade eden memleketlerde dahi sütün hiçbir şekilde ensektisid ihtiva etmesine
müsaade edilmemektedir. Milyonda 20 nispetinde D. D. T. püskürtülmüş çayırlar-
da otlayan ineklerin sütleriyle milyonda 2 nispetinde D. D. T. itralı etikleri tespit
edilmiştir. Böyle bir sütte yapılan tereyağındaki D. D. T. konsantrasyonu ise mil-
yonda 25 e yükselir (43). İnsanın kronik toksisite bakımından D. D. T. ye olan has-
sasiyetinin bir çok ehli hayvanlardan ve labratuar hayvanlarından daha fazla olduğu
tahmin edilmektedir.

Akut toksisite bakımından en mühtem olan grup organik fosfatlı ensektisidler-
dir. Parathion bu gruba dahildir. Birçok memleketlerde Parathion zehirlenmesine
bağlı müteaddit ölümler vak'aları bildirilmiştir. Bu madde memleketimizde henüz tec-
rübeye halindedir. Buna rağmen memleketimizde de fatal olarak soulanan birkaç pa-
rathion zehirlenmesi husule geldiğini Ziraat Vekâletinin selâhiyetli makamlarından
öğrenmiş bulunuyoruz. Bu yazımı hazırladığı sırada Adana Ziraat Mücadele Eus-
titüsü tarafından Diyarbakır havalisinde süne mücadelesine karşı geniş bir tatbikat
yapılmaktadır. Billhassa buralarda bulunan hekim arkadaşlarımızın parathion ze-
hirlenmesi semptomları ve tedavisi hakkında geniş bilgi sahibi olmaları icap eder.

Parathion ve benzeri organik fosfatlı insektisidler, vücutta acetyl-cholin'i parçalayan Cholinesterase fermentini inhibe ederler. Fizyolojik fonksiyonlar esnasında vücutta devamlı bir surette açığa çıkan acetyl-choline, cholin-esterase fermenti vasıtasıyla çok kısa bir zamanda dekompoze edilir. Cholinesterase'in inhibe olması halinde ise vücutta acetyl-choline akümüle olur ve bu sebepten organik fosfatlı insektisidlerle zehirlenme bir nevi acetyl-choline zehirlenmesi olarak kabul edilebilir. Parathionun tehlikeli oluşunun sebeplerinden biri de cilt, göz, teneffüs ve hazım kanalı gibi muhtelif yollardan girebilmesidir. Meselâ tayşama gözünden hayvanı üç dakikada öldürmeye yetecek kadar parathion absorbe olabilir (44). Tatbikat esnasında maske takarak ve hususi elbise, başlık ve çizme giyerek vücudun bütün naliyelerinin Parathiondan korunması gerekir. Mısır ve Brezilyada parathionu pamuk tarlalarına ellerile serpen işçilerin kısa bir zaman sonra ölü olarak yere serildikleri görülmüştür (43). İnsanda parathionun ölüm dozunun kilo başına 2 mgm. altında olduğu tahmin edilmektedir. Bu hususta kendinde tecrübe yapmak isteyen Prof. Velbringer 120 mgm. parathionu per oral almış ve o kadar kısa zamanda paralize olmuştur ki önceden hazırladığı antidotu almaya vakit kalmadan ölmüştür (44).

Parathion zehirlenmesinin semptomlarını acetyl-choline'in farmakolojik tesirleri bakımından üç grupta mütecella etmek uygun olur (45).

a) Muskarijik tesirler : Postganglionik kolinerjik sinirlerin tevbiliğine ait belirtilerdir ve zehirlenmenin en erken zuhur eden ve en çok görülen semptomlarını teşkil ederler. Zehirlenme umumiyetle iştahsızlık ve bulantı ile başlar. Bunu kusma, karın krampları, çok fazla terleme, tiküriik ifrazı ve gözbebeği küçülmesi takip eder. Eğer şerhis fazla miktarda insektisidle temasa gelmişse, ishal, tenezm, gayri iradî idrar ve abdest etme, gözbebeklerinin topluigine başı kadar küçülüp refleks veremeyişi, görme bozukluğu, fazla derecede bronş sekresyonu, bronşların daralmasına bağlı nefes darlığı, akciğer ölemi ve siyanoz teşekkül eder. Insektisidin inhalasyonla alındığı vak'alarda teneffüs sistemine ait belirtiler çok şiddetlidir.

b) Nikotiniik tesirler : Preganglionik ve somatik motor sinirlerin tevbiliğine ait belirtiler olup, gözkapakları ve dilde titreme bunlardan en erken görülenidir. Eğer insektiside maruziyet fazla ise, yüz, boyun ve gözküresi dış adalelerinde de titremeler olur ve bunları umumî titremelerle adinami hali takip eder. Ağır vak'alarda teneffüs adalelerinde de zaafiyet olabilir. Ciddî zehirlenme hallerinde kan basıncının yükselmesi oldukça sık görülür.

c) Merkezi Sinir Sistemi tesirleri : Bidayette bir huzursuzluk hali olur ve bunu başağrısı ile uykusuzluk takip eder. Eğer fazla miktarda insektisid vücuda alınmışsa ataksi, tremor, mental confusion ve bazanda disorientation husule gelir. TEPP zehirlenmesinde parestezi ve Parathion zehirlenmesinde konuşma zorluğu oldukça sık görülür. Çok şiddetli vak'alarda bütün reflekslerin kaybolması ile birlikte koma ve jeneralize konvülsiyonlar husule gelir. Koma esnasında Cheyne-Stokes teneffüsü tesbit edilebilir.

Semptomların süresi : Akıl tesirler 10 ila 30 saat devam eder. İştahsızlık, baş ağrısı ve umumî zaafiyet daha fazla sürer. İlacın göze bulaştığı vak'alarda gözbebeği normal büyüklüğüne 3 hatta 6 haftada dönmeyebilir. Fatal olarak sonlanan zehirlenmelerde ölüm vasatı olarak semptomların başlangıcından 9 saat sonra olmuştur. Ölüm sebebi, teneffüs ve deveran merkezlerinin depresyonu, teneffüs adalelerindeki zaafiyet ve akciğer ödemidir.

Tedavi : Organik fosfatlı ensektisidlerle zehirlenmenin en mühim ilacı atropindir. Bu şahıslarda atropine karşı büyük bir mukavemet husule gelmiştir. Bu sebepten tedavi esnasında Kodeksin atropin için bildirdiği maksimal dozun çok üstüne çıkılabilir. Unutmuyuz ki hekinin tedaviye 2 mgm. atropin zerki ile başlaması tavsiye edilir. Bu miktar atropin zerki ile atropine ait belirtiler (meselâ miydrasis) görülünceye kadar her saatte bir devam edilir. Ağır zehirlenme hallerinde atropin damara da zerkedilebilir. Yardımcı tedavi olarak ensektisidin vücuda giriş yerine göre cild, göz veya mide yıkanması, parenteral olarak mayi verilmesi ve gerekirse sun'i teneffüs, oksijen tatbiki, ve trakeaya kanül konulması tavsiye edilir. Akciğer ödemi teessüs ettiği takdirde diüretikler ve kalbi takviye edici ilaçlar kullanılır. Şiddetli konvülsiyonlar halinde dikkatli kullanılmak şartıyla eter veya kısa tesirli barbitüratlar tatbik edilir. Morfin kontrendikedir. Zehirlenmeden kurtulan şahıslara da bir müddet daha ağızdan atropin verilmesi tavsiye edilir ve zehirlenen bir şahıs kandaki Cholinesterase seviyesi normale dönünceye kadar, yani takriben 4 hafta müddetle tekrar organik fosfatlı ensektisidlerle herhangi bir işte çalıştırılmamalıdır.

Bana bu yazıyı hazırlamak fırsatını veren Enstitümüz Müdürü Sayın Dr. Niyazi Erziine teşekkürlerimi arz ederim.

LİTERATÜR

- 1 — Pulewka, P. Hıçırta ve zehirlerin Farmakolojik omayecileri hakkında. Türk Hij. ve Tec. Biol. D. 3: 50, 1943; (sayı 1).
- 2 — Pulewka, P. Türkiye'de Halk Sağlığı Hizmetinde Farmakoloji. Türk Hij. ve Tec. Biol. D. 8: 136, 1948. (sayı 3).
- 3 — Geilig, E. M. K; Cannon, P. R. Pathologic effects of Elixir Sulfamilaruide poisoning. J. A. M. A. 111: 919, 1938.
- 4 — Trouhaut, M. R. Sur l'action cancérigène de certaines matières colorantes. Importance en hygiène alimentaire, en thérapeutique et en hygiène générale. Ann. Pharm. Françaises, 13: 36, 1955.
- 5 — Kaynakçıdan Ş. Son zamanlarda numedekelinizde görülen Thallium zehirlenmeleri. Neşredilecek.
- 6 — Erziu, N. Refik Sartılam Merkez Hıfızsıblı Enstitüsünü 1954 yılı çalışmaları. Türk Hij. ve Tec. Biol. D. 14: 3, 1954 (sayı 3).
- 7 — Galli-Matini, C. Pregnancy test using the male boarathia. J. A. M. A. 138: 121, 1948.
- 8 — Hodgson, J. E. Office use of the frog test for pregnancy. J. A. M. A. 133: 4, 1953.
- 9 — Therapeutic use of combinations of antibiotic agents. Cornell Conference on Therapy. vol 6, 1958.
- 10 — Jawetz, E. and Gunnison, J. B. Antibiotic synergism and antagonism. Pharmacol. Rev. 5: 173, 1953.
- 11 — Welch, H.; Lewis, C. N.; Kerlan, I.; Putnam, L. K. Acute anaphylactoid reactions attributable to Penicillin. Antibiotics and Chemotherapy 3: 891, 1953.

- 12 - Sanchez-Mata, O. Toxicity and Hypersensitiveness to Streptomycin. *Acta Med. Scand.* 176, 1950.
- 13 - Nelson, C. T. Management of the dermatologic complications of antibiotic therapy. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 30:539, 1954.
- 14 - Barack, A. J. Management of the pulmonary complications of antibiotic therapy. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 30: 548, 1954.
- 15 - Molitor, H.; Graessle, O. E. Pharmacology and Toxicology of Antibiotics. *Pharmacol. Rev.* 2: 1, 1950.
- 16 - Beckman, Yearbook of Drug Therapy 1952, page: 60.
- 17 - Lewis, C. N.; Lufman, L. E.; Hendricks, F. D.; Kerlan, I. and Welch, H. Chloramphenicol in relation to blood dyscrasias with observations on other drugs. *Antibiotics and Chemotherapy* 2: 601, 1952.
- 18 - Carr, E. Drug allergy. *Pharmacol. Rev.* 6: 363, 1954.
- 19 - Council report on restricting use of Chloramphenicol. *J. A. M. A.* 154: 144, 1954.
- 20 - Flood, C. A. Gastrointestinal complications of Antibiotic therapy. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 30: 554, 1954.
- 21 - A symposium. The management of complications of antibiotic therapy. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 30: 539, 1954.
- 22 - Calesnick, B.; Harris, W. D. and Jones, R. S. Antithyroid action of Antibiotics. *Science* 109: 128, 1954.
- 23 - Lepper, M. H. and Dandling, H. F. Treatment of pneumococic meningitis with penicillin compared with penicillin plus aureomycin. *Arch. Int. Med.* 86: 489, 1951.
- 24 - Sturm. The question of antagonism between penicillin and chlortetracycline, illustrated by therapeutical experiments in scarlatina. *Antibiotic Clinic* 1: 6, 1955.
- 25 - Jukes, T. H. and Williams, W. L. Nutritional effects of Antibiotics. *Pharmacol. Rev.* 5: 391, 1953.
- 26 -- The proper use of vitamins in mixtures. *J. A. M. A.* 119: 948, 1942.
- 27 - Salter. *Textbook of Pharmacology* 1953, salife 659.
- 28 - Kaufman, P.; Beck, R. D.; Wiseman, R. D. Vitamin D. therapy in arthritis. Treatment followed by massive, metastatic calcification, renal damage and death. *J. A. M. A.* 134: 688, 1947.
- 29 -- Mills, C. A. Thiamine overdosage and toxicity. *J. A. M. A.* 116: 2101, 1941.
- 30 -- Mills, C. A. A. discussion on the Vitamin deficiencies. *J. A. M. A.* 117: 1501, 1941.
- 31 -- Reingold, I. M.; Webb, F. R. Sudden death following intravenous injection of thiamine hydrochloride. *J. A. M. A.* 130: 491, 1946.
- 32 -- Wolfson, S. K. and Ellis, S. Thiamine toxicity and ganglionic blockade. *Fed. Proc.* 13: 418, 1954.
- 33 -- Editorial. Toxicity of Thiamine. *Lancet*: 1: 223, 1947 (Feb. 8).
- 34 -- Nickerson, M. Michigan Üniversitesi Tedavi konferansları 1953-1954.
- 35 -- Sieve, B. F. A. new antifertility factor. *Science* 116: 373, 1952.
- 36 -- Moor, V. The effect of massive dosing with one vitamin on the requirement of others. *Vitamins and Hormones*: 3: 15, 1945.
- 37 -- Spies, T. D.; et al. Pellagra, Beriberi, and Riboflavin deficiency in Human Beings. *J. A. M. A.* 113: 931, 1939.
- 38 -- Tainter, M. L. and Van Deventer, W.; The antiedemic actions of calcium in experimental irritative edemas. *J. A. M. A.* 94: 546, 1930.
- 39 -- Queries and minor notes. Precautions for intravenous injection of calcium salts. *J. A. M. A.* 128: 1058, 1945.
- 40 -- Lamm, S. S. Danger of intramuscular injection of calcium gluconate in infants. *J. A. M. A.* 129: 347, 1945.
- 41 -- Bodlansky and Bodlansky. *Biochemistry of Diseases.* 1953.
- 42 -- Bower, J. O. and Mengle, H. A. K. Additive effect of Calcium and digitalis. A. warning with a report of two cases. *J. A. M. A.* 106: 1151, 1936.
- 43 -- Barnes, J. M. Toxic Hazards of certain pesticides to man. 1953.
- 44 -- Brown; *Insect control by Chemicals* 1951.
- 45 -- Rohrer, Hafler, Grob, David. Pharmacology and Toxicology of certain organic phosphorus insecticides. *J. A. M. A.* 144: 104, 1950.

POLIOMYELIT AŞISININ TATBIKATA GİRMESİ MÜNASEBETİYLE AŞININ TARİHÇESİ, İNKİŞAFI VE HAZIRLANIŞI MEVZULARINA UMUMİ BİR BAKIŞ

Dr. Azmi B. ARI
Virus Şifhesi Mütellissesi

Poliomyelitis hastalığının bir virus tarafından husule getirildiği asrın başlarında (1909) Landsteiner tarafından gösterilmişti. Virus bahsindeki çalışmalara muvazi olarak, (1931) de Burnet ve Maknamara aynı hastalık tablosunu, birbirinden farklı birden fazla virus nevinin yapabileceği ihtimaline dikkati çekmişlerdir. İşin bu safhası bir müddet unutulmuşsada, nihayet 1946-1949 yıllarındaki çalışmalarla tamamen vazih olarak aydınlatılmış, ayrıca Amerika'da, Milli Çocuk Felci (NFIP) Cemiyeti tarafından desteklenen ve 4 Üniversite Virus Laboratuvarlarının iştiraki ile 100 kadar Poliomyelitis şüpheli üzerindeki incelemeler sonunda, Poliomyelitis hastalığının birbirinden antijenik bünye bakımından tamamen farklı üç tip virusun, her biri tarafından husule getirilebileceği bildirilmiştir. Halihazırda bu polio virusları, sıra numarası ile anılmaktadır. Ayrıca her bir tip için, izole edilen ilk suşun ismini zikretmekte adet olmuştur.

Nitekim 1. tipi Brunhilde, 2. tipi Lansing ve 3. tipi Leon isimleri ile anılmaktadır.

Poliomyelitis Hastalığı patojenezinin tetkikinde, hastalık amilinin evvelâ nazivete giriş yerlerinde (flogoz ve barsak epitel hücreleri) çağabıldığı ve bilahere lurlardan, ya doğrudan doğruya zedelemiş sinir uçları yolu ile veyahut kan yayılımının takiben sinir sisteminin hassas motor hücrelerine vasıl oldukları anlaşılmıştır. Patojenizde inkışafın bu seyri öğrenildikten sonra, her çok medenî cemiyetler için umumî halk sağlığını gün geçtikçe daha geniş ölçüde tehdit eden Polio hastalığına karşı husule getirilecek aktif bir immünizasyonun, hastalık amilini hassas sinir sistemi hücrelerine yayılmadan önce bloke etmek fikri doğmuş ve gelişmiştir.

Nitekim, bu mevzudaki ilk çalışmalar Morgan¹⁰ tarafından yapılmıştır. Tatbik edilecek aktif bir immünizasyonun ne dereceye kadar müessir olabileceği sualine bazı bakımlardan cevap verebilmesi itibari ile Rodian¹¹ ve Horstmann'ın bulguları çok enteresandır.

Bu müellifler bir birinden ayrı olarak, Poliomyelitis virusunun paraliz zülurundan, diğer bir ifade ile, hassas motor sinir hücrelerinin istilaya uğraması ve harabiyetlerinden çok evvel kanda bulunduğunu göstermişlerdir. Bu safhada, tecrübe hayvanına zerk edilecek az miktardaki pasif antikorlarla, ağız yolu ile verilecek viru-

sını Merkezi Sinir Sistemini istilasına mani olmak mümkün olmuştur. Nitekim Hammon'un insanlarıdaki tetkik ve tecrübeleri, bu hususu tamamen teyit etmektedir. Bütün bu müellifler, verilecek cüzi miktar pasiv antikorların, hastalığın sinir sistemi arazlarını azaltacağı gibi, bizzat hastalığa yakalanma nisbetine de tesir ettiğini göstermişlerdir.

Son yıllarda, epidemiyolojik çalışmalara ait toplanan rakamların incelenmesi sonunda şu umumî neticelerin çıkarılması mümkündür :

a) Sistemik Poliomyelitis infeksiyonunun seyri esnasında felçlerin husulü bazı mahdut vak'lara münhasır bir belirtidir. Bunun patojenezinde muhtelif faktörlerle beraber, yaşın da mühim bir rolü vardır.

b) Vak'aların çoğu infeksiyonu hafif geçirmekte olup, çok defa Merkezi Sinir Sisteminde bir afet ve tahrip yerine bir immünite inkişaf eder.

1949 - 1951 yılları arasında, Dr. Enders ve mesayi arkadaşları ile Evans'la arkadaşlarının Polio viruslarını, insan rişeyminin sinir hücreleri hariç, diğer hücre nev'ilerinde de üretmeye muaffak olmaları ve nesîş kültürü usullerindeki inkişaflar Polio virusu üzerindeki her türlü çalışmaları kolaylaştırdığı gibi hem tabii muafiyetin inkişafı, hemde tatbik edilecek aktif bir aşılamanın neticelerini nisbeten kolaylıkla tetkik etmeğe imkân vermiş bulunuyor.

Aşılama ile immünizasyon :

Bu husustaki ilk çalışmalar 1930 tarihlerinde Brodie⁴ ve müteakiben Kramer⁹ taraflarından denenmişti. Bu müelliflerin çalışmaları hastalığın patojenezi, epidemiyolojisi ve amilinin nevileri ve vasıfları hakkında çok az bilgilerin bulunduğu bir devreye rasladığı gibi, aşı hazırlama tekniğindeki iptidailik meseleyi büsbütün muvafakiyetsizliğe götürmüştü. Daha sonra 1945 yılında Morgan¹¹, bugün 2 nci tip diye isimlendirilen Poliomyelitis Lansing suşu ile maymun sinir nesçinden, ve Formalinle inaktive edilmiş bir aşı hazırlanmış. Bilâhirc bu aşırı, yine maymunlara tatbik etmiş ve bunların serumlarında bir antikor yükselmesi husule geldiğini tesbit etmişti. Aynı müellif, tecrübelerini 1 inci tip virusla tekrarlamış ve aşı tatbik edilen maymunların aşısızlara nazaran, beyin içi canlı virus zerklerine karşı, daha uzun süren bir enkübasyon devresi ile beraber, hastalığı hafif geçirdiklerini müşahade etmiştir.

Diğer bir kısım müellifler, 2 nci tip virusun kemiricilerde pasajlarla infektivitesini kaybettikleri bir devrele dahi immün antikorlar husulüne sebep olduklarını tesbit etmişlerdir. Diğer bir ifade ile, bir hayvan nev'i için infektivitesini kaybeden Polio virusu, mükerrer zerklele onda immünite sağlamaktadır. Howe⁸ aynı tipde tecrübeleri maymunlarda tekrarladıktan sonra insanlara teşmil etmiştir. Çocuklara, evvelâ 3.5 cc. Gamma Globulin zerk etmiş, sonra cem'an 3 cc. aşı vermiştir. Müellif, husule gelen muafiyetin en az 6 ay devam etmekte bulunduğunu kaydetmektedir.

Aktiv bir immünizasyon için düşünülen diğer bir yolda, attenüe edilmiş virüsü ağız yolu ile yedirmek suretiyle tabiatı bir nevi taklit etme suretiyle denenmiştir. Koprowsky ve arkadaşları, müteaddit çalışmalarla, kemiricilerde üretmeğe muvaffak oldukları 2 nci tip attenüe Polio virus beyin neşci süspansiyonlarını, ağız yolu ile tecrübe hayvanlarına verdikleri gibi gönüllülerde yedirmişlerdir. Buldukları neticeler çok ümit verici mahiyettedir.

Çok yakın bir zamanda, Sabin¹³ her üç tip attenüe virüsle aynı mahiyette yaptığı muvaffakiyetli tecrübe neticelerini Amerikan Atlantik City şehrinde toplanan, Amerikan Hekimler Cemiyetinin senelik toplantısında arz etmiştir. Bu sonuç neşriyatla, Salk'ın formalinle inaktive edilmiş ölü aşısına mukabil, daha uzun bir muafiyet vermesi umulan ve Çiçek, Sarı Humma aşuları gibi attenüe bir Polio aşısı belkide yakın bir gelecekte tatbikata girecektir. Mühlüm olan nokta, Poliomyelitisin aktif immünizasyonunda müsbet ve ilmi çalışma yolunun tamamen açılmış olmasıdır. Böylece her gün, yeni ve daha mütekâmil bir Polio aşısının tatbikat sahasına geleceğini düşünerek sevinmekten kendinizi alıyorsunuz.

Poliomyelitis hastalığının epidemiyolojisi, patojenezi ve diğer hususlarda son yıllarda yapılagelmekte olan inkişaflar üzerinde Dr. İtri Ugenalp¹⁷ tarafından güzel bir yazı, yakında neşredilmiş olduğundan burada o mevzulara fazla temas edilmemiştir.

Bu yazımızda Dr. Jones E. Salk ve arkadaşlarının hazırladıkları, bir seneden beri tecrübi tatbikata ve şimdide Birleşik Amerikada piyasaya arz edilmiş bulunan formaldehitte inaktive edilmiş aşının hazırlanışı sırasında, esas olarak ele alınan prensipleri ve sonra aşının hazırlanma tekniğini ve nihayet, aşı tatbik neticelerini tetkik eden ilmi heyet raporunun kısa bir özetini arz edeceğim.

Salk aşısının hazırlanmasında takip edilen umumi prensipler ve aşı hazırlama tekniğinin esasları :

Dr. Salk^{14,15} Poliomyelitis infeksiyonuna karşı müessir bir aşı hazırlamak üzere çalışmalara başlarken, aşağı yukarı her aşı için düşünülen aşağıda sıralıyacağımız prensipleri, esas olarak nazarı itibare alınmış ve mesaisini o şekilde tertiplemiştir.

1 — Yabancı maddelerden mümkün olduğu kadar âri ve yüksek konsantrasyonda virüs ihtiva eden bir virüs süspansiyonu hazırlamak,

2 — Bu süspansiyondaki virüsün infektivitesini, antijen vasfına en az zarar verecek usullerle tahrip etmek,

3 — Aşının antijenite değerini artıracak, mevcudiyeti düşünülebilen usulleri araştırmak,

4 — Aşının hangi yoldan veya yollardan, kaç defada ve ne kadar aralarla verilmesi icabedeceğini tetkik etmek,

5 — İmmüniteyi uzun müddet devam ettirmek bakımından icabediyorsa, aşı tekrarlama zamanlarını araştırmak.

Bu bahsedilen hususların her biri, ayrı ayrı birer çalışma mevzuu olarak ele alınmış ve gerçekleştirilmiştir.

Tecrübelerin yapılışı sırasında, nesîç kültürü ve diğer usullerde pek çok teknik inkişaf olmuştur. Bugün piyasaya arz edilen Salk aşısının hazırlanmasına ait umumi teknik tafsilât verilirken usullerin inkişafına ait teferruata mümkün olduğu kadar az temas edilecektir. Fazla malûmat alınmak arzu edilirse, referenslerden istifade edilebilir.

1 — Aşının hazırlanmasında kullanılan suşlar : Bunlar, her tipten bir tane ve tesadüfi olarak seçilmişlerdir. Birinci tip için, ilk defa Dr. Francis'in maymundaki tecrübettiği Mahoney suşu kullanılmıştır. Bu suş, hangi yolla verilsin maymunlar için patojenite gösterir. İkinci tip için MEF—I ve üçüncü tipte Saukett suşları alınmıştır. Bu sonuncular, ancak beyin içi zerk edildikleri takdirde maymunları hastalandırıyorlar.

İki üç ay evvel, Amerika'nın Garp bölgesinde, Cutter Laboratuvarı tarafından izhar edilen Polio aşısı tatbik edilen çocuklar arasında, birinci tip virusla husule geldiği tesbit edilen paralitik vak'alara raslanması, bir çok ilmi tetkiklere yol açmış ve neticede, aşıda mevcut birinci tip Mahoney suşunu aşağıda tavsif edilecek inaktivasyon usulüne ve yapılan zararsızlık testlerinin menfi bulgularına rağmen, büyük miktarlar halinde iptidai aşı materyelinin Formalinle inaktivasyon sırasında çok az sayıda da olsa canlı virusların kalabildiği ve insan nevinin, bilhassa Mahoney suşuna karşı Nesîç kültürü ve tecrübe hayvanlarına nazaran fevkalâde hassas bulunduğu ve hatta bir tek canlı virusla enfeksiyonun inkişaf edebileceği neticesine varılmıştır.

Bu itibarla, Avrupa Biolojik maddeler Standardizasyon konseyinin 21 Haziran 1955 tarihli ilk toplantı raporunda Mahoney suşunun aşıdan çıkarılması ve yerine daha az infeksiyöz ve patojen birinci tip virusun ithal edilmesi sonra, aşıda zararsızlık testlerinin aşı inaktivasyonunun muhtelif kademelerindeki nünunelerle tekrarlanması prensip olarak kabul edilmiş ve tavsiye edilmiştir.

Yapılan tecrübeler sonunda, bu suşlarla hazırlanan aşılarda maymunlarda antikor teşkil ettikleri görülmüştür. Ayrıca, elde edilen immün serumlar, aynı tipin homolog ve heterolog suşları ile, hemen hemen birbirinden farklı olmayan antikor seviyeleri göstermişlerdir.

2 — Nesîç Kültürü : Bu hususta Dulbecco^o nun bulup tavsif ettiği ve Youngner²⁰ tarafından tekâmül ettirilen, ve (monolayer) bir tek tabaka halinde üretilen maymun böbrek nesîçi epitel hücrelerinden ibaret, nesîç kültürleri kullanılmaktadır. Hususi maymun böbrek hücrelerinin ve Monolayer usulünün seçilmesi, antijenik bakımdan oldukça müessir iyi bir aşı hazırlamak için lüzumlu, yüksek konsantrasyonda virüs kesafeti temin etmek bakımından en uygun bulunmuştur.

Kapsül ve muzam nesîçten zengin medullasından ayrılan 8-10 adet Rhesus veya Cynomolgos maymun böbrekleri, evvelâ hususi bir makasla küçük parçalar haline getirilir; arkasından bir kaç defa ranponlu tuzlu su içerisinde santrifüj yardımı ile yıkılarak kan ve diğer debrislerinden temizlenir. Müteakiben, santrifüj şişelerinin dibinde toplanan böbrek nesîçi üzerine hücreler arası dokuyu tahrip etmek ve saf epitel hücre süspansiyonu elde etmek üzere, Tripsin ilâve edilerek muayyen safhalardan geçirilir. Neticede, içerisinde muayyen sayıda sadece böbrek epitel hücresi bulunan bir hücre süspansiyonu hususi besi vasatı içerisinde hazırlanmış olunur.

Bu süspansiyondan, mutlak olarak temiz oldukları bilinen tüp veya şişelere 0.5-8 cc. mayi otomatik pipetle tevzi edilir. Tüpler ve şişeler hafif eğri olarak 36°C. daki etüvlere konur; 6-7 günlük bir enkübasyon devresi sonunda, tüp ve şişelerin hemen % 90 ın alt sathlarında, tamamiyle tek bir tabaka hücrelerden ibaret bir nesic kültürü kullanılmaya hazırdır. Üsteki, hücre metabolizması neticesi asitleşmiş besleyici mayi aspiratör bir pipetle alınarak yerlerine, içerisine bu defa at serumu ilâve edilmemiş taze besleyici mayi tevzi edilir.

Aşısı hazırlanacak Polio virusları, işte bu tafsis edilen hücre kültürlerine ekilir. Elde edilen müşahedeye göre, virus ekiminden itibaren 3-4 günlük enkübasyon devresinden sonra şişelerde virus kesafeti 10^5 - 10^7 gibi âzami miktarlara yükselir (16). Bu suretle yüksek konsantrasyonda üreme gösteren şişelerdeki mayiler, aşı hazırlanmak üzere bir araya toplanır, ve kaba bir santrifügasyondan sonra esaslarını anlatacağımız Formaldehitte inaktivasyon ameliyesine kadar -20°C . lık buz dolaplarında muhafaza edilir.

Aşı hazırlanarak virus süspansiyonlarının formalin ile karıştırılması, virusları antijenik bakımdan mümkün ölçüde zarar görmekten koruyarak infektivitelerini tahrip etmek esası üzerine istinat ediyor.

Burada, aşağıda kaydedeceğimiz beş esas nokta yani,

- 1 — Hadisenin vuku bulacağı suhnet.
- 2 — Müessir olacak serbest formalin miktarı.
- 3 — En uygun ve müessir pH derecesi.
- 4 — Aşı hacminin ve virus miktarının, ve nihayet
- 5 — Zamanı

ayrı ayrı rol oynayacağı düşünülerek yapılan bir seri araştırmalar sonunda (16) aşı inaktivasyonun, virusun antijenitesine en az zarar verecek surette şöyle yapılmasına karar verilmiştir.

Aşı hazırlanmak üzere toplanmış mayie, ticarî formalinden 1,4000 nisbetinde ilâve edilir. pH 7 ye ayarlanır ve şişeler bir hafta müddetle 36° C. de bekletilir. Bu suretle, antijenite bakımından potensli, infektivite kabiliyeti tamamen giderilmiş virus süspansiyonu elde edilir. Bu suretle hazırlanmış aşının içerisine, Formaldehitin virusun antijenik değeri üzerine zamanla yapınası mümkün zararlı tesiri gidermek üzere kâfi miktar Sodium Sülfid ilâve edilerek tesiri giderilir.

3 — *Aşıda Zararsızlık Testleri* : Her seri aşı için ve bir kaç defa tekrarlanmak üzere, Maymunlarda ve nesic kültürlerinde yapılır.

a) 40 adet nesic kültür tüplerine, Formaldehit-Sodium Sülfid'i dializle ayrılmış her üç nevi inaktive polio virusu ihtiva eden aşidan 0.5 cc. olarak ekilir. Hiç bir üreme alameti görülmedikçe, ikinci ve üçüncü kör pasajlara devam edilir. Bu pasajlardan hiç birinde üreme tesbit edilmemesi lazımdır.

b) 10 maymuna Talamus içi yoluyla 10'er cc. aynı süspansiyondan zerk edilir. Hayvanlar dört hafta müddetle takip edilirler; ayrıca, bunların otoptisileri yapılarak, hastalığın parolitik alınmayan bir şekilde inkişaf edip etmediği histopatolojik belirtilerin tetkiki ile takip edilir. Yine bu hayvanların serumları, gizli bir enfeksiyonu seyriyi takip ve kontrol maksadı ile tetkik edilir.

Diğer bir grup 5 adet Cynomolgus maymununa adele yolu ile, 4 muhtelif yerlerden cüm'an 10 cc. bu mayiden zerk ile, aşının adale yolu ile verilmesi neticesi herhangi zararlı bir tesiri olup olmadığı araştırılır.

Bir üçüncü grup 5 maymuna da, birer hafta ara ile adaleden 1'er cc. aşı tatbik edilir, ve böylece başlangıçta ve sonuncu aşılandıktan bir hafta sonra alınacak serumlarda, serolojik tetkiklerle aşının antikor tevhit edip etmediği araştırılır. Aşı her üç tiji virüsü aynı nisbetlerde iltiva eder.

Nibaî aşya, koruyucu bir madde olarak, bir nev'i civa mürekkebi olan thimerosal'den 1:10.000 nisbetinde ilâve edilir. Dr. Salk'ın son bir neşriyatında civalı mürekkeplerin aşığı temiz tutmakla beraber antijenik değerine tesir ederek zamanla bunu azalttığı kanaatine varıldığından (versene) adında bir madde ilâve edilmesi veya civalı mürekkebin tamamen çıkarılması tavsiye ediliyor (17).

Yine, yapılan araştırma neticelerine göre, aşığı 0, 1. ve 5. haftaların başında 1'er cc. olarak tatbik etmeği tavsiye etmişlerdir. En müsait zerk yeri adaledir. Deri altı ve deri içi yollarından lüzumu halinde yapılabilir (18).

Enaz 7-10 ay sonra yapılacak 1 cc. lik enjeksiyon (Booster dose veya repetés) antikor seviyesini çok aşikâr bir surette arttırmaktadır (17,18).

Bu suretle hazırlanan aşının maymunlarda ve insanlarda denemesiyle, bunlardan aşılandıktan önce ve son aşılandıktan itiharen muhtelif aralarla 10 gün, 1 ay, 3 ay ve 6 ay alınmış serumların, nesîç kültürü tüplerinde her 3 virüsle yapılan nötreleme deneyleriyle, hususi antikorların teşekkül ettiği ve enaz 7-10 uncu aylarda verilen bir santimetre küplük tek bir ilâve enjeksiyonun zamanla düşen antikor seviyelerini yeniden ve çok aşikâr bir surette arttırdığı, azun çalışınalar sonunda tesbit edilmiştir (17).

Aşının pratikte ne derece muvaffak olacağına gelince: Buhususta ilk akla gelen sual şayet aşı geniş bir kütleye ve tabii şartlar altında tatbik edilseydi, hayvanlarda ve nisbeten mahdut sayıda çocuklarda alınan neticelere benzer sonuçlar alınabileceğidir? Nitekim bu maksatla, 1954-1955 yılı içerisinde (Amerika Birleşik Devletlerinde bir field trial) yani, memleket ölçüsünde ve nuayyen yaşlarda çocuklar üzerinde tecrübî bir aşı tatbikine karar verilmiş ve buna ait işlerin bütün teferruatı Ann Arbor, Michigan'daki bir ilmi hey'et tarafından plânlıldığı gibi, 26 muhtelif Virus laboratuvarında elde edilen virus izolasyonu ve serolojik hulgular bir istatistikî grubu tarafından değerlendirilmiştir.

Bu hey'et. elde edilen ve daha evvel küçük çapda Dr. Salk'ın hildirdiği rakkamlara müşahabet gösteren neticeleri Nisan ayı başında resmen ilân etmiştir.

Bu raporda, Aşının poliomyelitis infeksiyonunun epidemiyolojisinde ne gibi bir rol oynadığı veya oynayabileceği muhtelif bakımlardan tetkik edilmiştir. Ayrıca, tecrübi aşı tatbikat sahasında, aşıllılar ve kontrol grubu içerisinde polio olması muhtemel bütün vak'alar tam bir klinik ve laboratuvar muayeneden geçirilmek suretiyle tetkik edilmişlerdir. Aşının nihai kıymetlendirilmesi, paralitik polio teşhisi konan vak'alar arasındaki mukayeselere göre yapılmış olup kısaca aşağıdaki neticeler elde edilmiştir.

Aşılananlar arasında paralitik vak'a adedi % 60-80 nisbetinde azdır. Bu nisbetler, ayrıca tiplere görede tetkik edilmiştir. Nitekim, paralize karşı koruma birinci tipde intanla % 60, ikinci ve üçüncü tipde intanlarda % 70-80 arasındadır.

Hastalığın daha yaygın olduğu ve sağlık teşkilâtının iyi organize bulunduğu (placebo) tecrübe bölgelerinde, alınan neticeler daha çok göze çarpar mahiyettedir. Filhakika, bu mntakalarda aşının paralizli vak'aları azaltma nisbeti % 80 - 90 civarında olduğu gibi, her bir tip için koruma değerleri sırayla birinci tipde % 60-70, ikinci ve üçüncü tiplerde % 90 ve hatta bazan daha yüksek bulunmuştur.

Bütün bu mesaiden elde edilen bilgileri kısaca şu satırlarda hülâsa etmek mümkün olacaktır. Salk'ın inaktive polio aşısı, insanlarda tabii şartlar altında tatbik edildiği zaman, şahısların kanlarında bir antikor yükselmesine sebep olduğu gibi, hastalığın klinik ve paralitik şeklini de azami şekilde azaltmaktadır.

Korumanın devam müddeti, ve tabii enfeksiyonların husule gelmiş olan bu aşı muafiyetine ne suretle tesir yapabilecekleri ancak zaman geçtikçe öğrenilebilecektir.

LİTERATÜR

- 1 — Bodian, D., Morgan, I. M., and Howe, H. A., Differentiation of types of Poliomyelitis viruses, III. The grouping of fourteen strains into three basic immunological types. Am. J. Hyg., 1949, 49, 234.
- 2 — Bodian, D. Pathogenesis of poliomyelitis, Am. J. pub. health, 1952, 42, 1388.
- 3 — Bedtan, D. Experimental Studies on Passive Immunisation Against Poliomyelitis, Am. J. Hyg., 1952, 56, 78.
- 4 — Brodie, M., Active Immunisation Against Poliomyelitis, J. Exp. Med., 1932, 56, 498
- 5 — Brodie, M., and Park W. H., Active Immunisation Against Poliomyelitis. Am. J. Pub. Health, 1936, 26, 119.
- 6 — Dulbecco, R., Production of Plaques in Monolayer Tissue Cultures by Single Particles of an Animal Virus. Proc. Nat. Acad. Sci., 1952, 38: 8, 747.
- 7 — Hammon, W., Mc. D., and Co. Workers, Evaluation of Red Cross Gamma Globulin as a prophylactic Agent for Poliomyelitis, Jour. A. M. A., 1952, 150, 739
- 8 — Howe, H. A., Antibody Responses of Chimpanzees and Human Being to Formalin Inactivated Trivalent Poliomyelitis Vaccine. Am. J. Hyg. 1952, 56, 265.
- 9 — Kramer, S. D., Active Immunisation Against Poliomyelitis. A. Comparative Study, Jour. Immunol., 1936, 31, 191.
- 10 — Morgan, I. M., Howe, H. A., and Bodian, D., The Role Of Antibody in Experimental Poliomyelitis, Am. J. Hyg. 1947, 49, 379.

- 11 -- Mangon, I. M., Immunisation of Monkey with Formalin Inactivated Viruses, *Am. J. Hyg.*, 1948, 48, 394.
 - 12 -- Poliomyelitis Araştırmalarında Geer Terakkiler. (Recent Advances on Poliomyelitis Studies) *Jour. of Pediatric*, 1953, 43, 98.
 - 13 -- The Poliomyelitis Vaccine Controversy, *The Lancet*, May 14, 1955, 1918.
 - 14 -- Salk, J. E., et. al., Studies in Human Subjects on Active Immunisation Against Poliomyelitis I. A Preliminary Report of Experiments in Progress, *Jour. A. M.A.*, 1953, 151, 1081.
 - 15 -- Salk, J. E., Recent Studies on Immunisation Against Poliomyelitis, *Pediatrics*, 1953, 12: 3, 471.
 - 16 -- Salk, J. E., et. al., Formaldehyde Treatment and Safety Testing of Experimental Poliomyelitis Vaccine, *Am. J. Public Health*, 1954, 44: 5, 561.
 - 17 -- Salk, J. E., Studies in Human Subjects on Immunisation Against Poliomyelitis II. A Practical Means for Inducing antibody Formation, *Am. J. Pub. Health*, 1954, 44: 8, 994.
 - 18 -- Salk, J. E., Vaccination Against Paralytic Poliomyelitis Performance and Prospects, *Am. J. Pub. Health*, 1955, 45: 5, 575.
 - 19 -- Ugenel, L., Poliomyelitiste Bugünkü Dişinceler ve Poliomyelitis aşısı, *Sağlık Dergisi*, 1955, XXIX: 2, 69.
 - 20 -- Youngner, J. S., Monolayer Tissue Cultures, I. Preparation and Standardization of Suspensions of Trypsin Dispersed Monkey Kidney Cells, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1954, 85, 202.
 - 21 -- Evaluation of 1954 Field Trials of Poliomyelitis Vaccine, *Summary Report*, *Am. J. Pub. Health*, 1955, 45: 5, Part 2.
-

DAMLATAŞ MAĞARASINDA YAPILAN FARMAKOLOJİK ARAŞTIRMALAR

Dr. Şükri KAYMAKÇALAN

Farmakodinami Mütahassısı

Alanyada Damlataş adı verilen bir mağaranın asthme hastalığına iyi geldiği hakkında basında intişar eden yazılar, halk arasında büyük bir alâka uyandırmış ve Sıhhat ve İçtimai Muavenet Vekâleti de mahalline müteaddit heyetler göndererek vaziyeti tetkik ettirmiştir. Biz de Vekâletin 1954 Aralık ayında verdiği bir emirle Damlataş mağarasında biyolojik araştırmalar yapmakla vazifelendirildik. Araştırmalar 1955 Ocak ayında yapılmış ve bu hususta hazırladığımız rapor, 26 Ocak 1955 tarihinde Vekâlete sunulmuştur. Biz burada yalnız yaptığımız araştırmaların mahiyet ve sonuçlarından bahsetmekle iktifa edeceğiz. Gerek mağara, gerekse giden resmi heyetlerin raporları hakkında bir meslekdaş tarafından haftalık bir mecmuada geniş izahat verilmiştir (4).

METOD

Tecrübelerimizin esasını, kobaylarda sun'i olarak bronkospazm husule getirmek ve bu bronkospazma mağara havasının ne derece müsbet bir tesir icra ettiğini mukayeseli bir şekilde araştırmak teşkil etmiştir. Bronkospazm husulü için kobaylara histamin zerkedilmiş veya anafilaksi şoku husule getirilmiştir. Kobayda bu şekilde husule getirilen bronş konstriksiyonu, insandaki asthme hastalığına o derece de müşabihdir ki "kobay asthması" adı dahil verilmiştir.

Cins ve ağırlık farkını izale için bütün tecrübelerde ağırlıkları 250-300 gram arasında olan erkek kobaylar kullanılmıştır. Aynı tecrübeler, takriben aynı sayıda kobay üzerinde mağaranın içinde ve dışında (Sağlık Merkezinde) tekrarlanmış ve böylece alınan neticeler mukayese edilerek mağara havasının, Alanya havasına nazaran bir hususiyeti olup, olmadığı araştırılmıştır.

Anafilaksi deneyinde kullanılan kobaylar tecrübeden bir ay önce cilt altından 0,05 cc. at serumu zerki ile sensitize edilmişlerdir. Anafilaksi husulü için at serumuna karşı hassaslandırılmış bu kobaylara intravenöz olarak 0,5 cc. (ilk dozun on misli) at serumu enjekte edilmiştir. Damariçi zerkler için hafif eter anestezi altında kobayların boyunları açılarak vena jugularisleri disseke edilmiş ve zerki müteakip boyun derileri hemen dikilmiştir. Önceden yaptığımız tecrübelerde boyundaki bu küçük operasyonun hayvanlara her hangi bir zararı olmadığını, entravenöz olarak serum fizyolojik zerkettiğimiz kobayların normal bir şekilde gelişmelerine devam ettiklerini ve boyunlarındaki ameliyat yerinin birkaç günde tamamen kapandığını tesbit etmiştik.

Kobay, histaminin ölüm dozuna karşı bütün labratuar hayvanları içinde en hassas olanıdır. Buna rağmen kobayda cilt altından zerkedilen histaminin lethal dozuna ait literatürde kat'ı bir rakkam mevcut değildir. Abderhalden (1), 3,8 mgm/kgm ı maksimal tahammül edilebilen doz olarak bildirmiştir. Başka bir yerde (2) ise kobayda subcutan olarak zerkedilen histaminin ölüm dozu kilo başına 3,5-10 mgm olarak gösterilmektedir. Biz de bu sebepten iki ayrı doz intihap ettik. Mağarının içinde ve dışında kobayların bir kısmına cilt altından kg. başına 5 mgm, bir kısmına da 10 mgm histamin (% 1 solüsyon halinde) zerkedilmiştir.

Kobayların ölüm zamanını tesbit için zerk yapıldığı anda yardımcı şahıs tarafından kronometreye basılmış ve agoni halindeki hayvanda en son müşahede edilen hareket anına kadar geçen zaman kaydedilmiştir.

Tecrübelerin neticeleri :

Gerek anafilaksi şoku, gerekse kullandığımız miktarlardaki histamin zerkli, ana hatları itibariyle aynı toksik tabloyu husule getirmiştir. Tecrübelerimizde anafilaksi şoku arazi, histamin zerkine nazaran daha şiddetli olmuş ve hayvanlar daha kısa zamanda ölmüştür. Histamin zerkedilen hayvanlar ise az çok bir latent period göstermişlerdir. Gerek histamin gerekse anafilaksi şokunda kobaylarda şu semptomlar müşahede edilmiştir : İlk olarak teneffüsün sayısında ve derinliğinde bir artma olur; hayvanda umumi bir huzursuzluk hali, başını sallama ve yutkunma hareketleri görülür. Polipne, bariz bir dispneye tahavvül eder, bu arada abdominal adalelerde derin kasılmalar olur. Bir müddet sonra hayvan muvazenesini kaybederek yere yıkılır; ara sıra gelen sıçrama nöbetleri, tonik ve klonik ihtilaçlara tahavvül eder. Mukozalar siyanotiktir. Agoni halindeki hayvanın hava açlığının bir ifadesi olarak ağzını bütün genişliği ile açması çok karakteristiktir. Kalb, teneffüsten sonra durur.

Tecrübelerimizin neticeleri aşağıda gösterilmiştir :

Anafilaksi tecrübeleri

Damlatış Mağarasında		Sağlık Merkezinde	
Kobay No.	Ölüm müddeti	Kobay No.	Ölüm müddeti
1	7 dak. 10 san.	11	4 dak. 35 san.
2	5 .. 2 ..	12	Ölmedi
3	4 .. 11 ..	13	4 dak. 15 san.
4	4 .. 45 ..	14	4 .. 30 ..
5	6 .. 25 ..	15	4 .. 4 ..
7	7 .. 34 ..	16	5 .. 0 ..
8	5 .. 15 ..	17	4 .. 35 ..
9	Takriben 2 saat	18	4 .. 0 ..

Histamin tecrübeleri

a) Histamin dozu : 5 mgm/kgm

Kobay No.	Damlatış Mağarasında Ölüm müddeti	Kobay No.	Sağlık Merkezinde Ölüm müddeti
31	Ölmedi	21	14 dak. 50 san.
32	13 dak. 24 san.	22	Ölmedi
33	25 „ 14 „	23	13 dak. 17 san.
34	11 „ 15 „	24	20 „ 46 „
35	11 „ 34 „	25	Ölmedi

b) Histamin dozu : 10 mgm/kgm

Kobay No.	Damlatış Mağarasında Ölüm müddeti	Kobay No.	Sağlık Merkezinde Ölüm müddeti
36	11 dak. 59 san.	26	7 dak. 31 san.
37	11 „ 50 „	27	10 „ 34 „
38	14 „ 48 „	28	7 „ 40 „
39	12 „ 4 „	29	9 „ 11 „
40	Ölmedi	30	7 „ 5 „
41	16 dak. 32 san.		

Netice olarak, anafilaksi tecrübelerinde mağaranın içinde ve dışında 8 er hayvan kullanılmış, mağaranın içindekilerin hepsi ölmüş, mağaranın dışında ise 1 hayvan ölmemiştir. Histamin tecrübelerinde ise, mağaranın dışında 10, içinde 11 hayvan kullanılmış; her iki gruptan da 2 şer hayvan ölmemiştir. Her iki gruptan ölmeyen kobaylar da toksik belirtiler göstermiş ve ölen hayvanların gösterdikleri arazın şiddeti ve ölüm müddetleri bakımından gruplar arasında bariz bir fark müşahade edilmemiştir.

MUNAKAŞA

Asthme bronchiale hastalığının etyolojisi henüz tam olarak aydınlanmamıştır. Pek çok faktörler ileri sürülmektedir. Etiyoloji ne olursa, olsun asthme bronchiale patogenezinde bronş konstikasyonu önemli bir yer işgal eder. Filhakıka elimizde mevcut en müessir asthme ilaçları, bronşları genişletenlerdir. Kobayda gerek anafilaksi şoku, gerekse histamin zerki bronş daralmasını mucip olur. Esasen kobay anafilaksisi bir nevi endojen histamin entoksikasyonu olarak kabul edilebilir ve açığa çıkan histaminin orijini akciğer dokusudur (5). Yukanda da işaret edildiği gibi kobayda husule getirilen bu bronş daralmasının insandaki asthme nöbetine büyük bir benzerliği vardır. İnsanda da histamin enjeksiyonu veya inhalasyonu ile asthme nöbeti husule getirilebilir. Diğer taraftan asthmalı şahısların normal şahıslara nazaran histamine karşı daha şiddetli reaksiyon gösterdikleri de malumdur (3).

Damlatış mağarasında asthme hastalığına iyi gelen her hangi bir faktör mevcudiyetini kabul edebilmek için, mağarada tecrübeye tâbi tutulan kobayların kontrollerine

nazaran bronkospazm arazını daha hafif olarak atlatmaları ve mağarada daha az sayıda kobay ölmesi beklenirdi. Halbuki böyle bir fark tesbit edilememiştir.

Tecrübelerimizden ancak Damlataş mağarasının Alanya havasına nazaran bir üstünlüğü olmadığını iddia edebiliriz. Buna rağmen Alanyaya giden bazı hastaların muvakkat zaman için nöbetlerinden kurtulmaları mümkündür. Bu hastalarda gerek muhit değiştirerek allergenlerden uzaklaşmanın, gerekse psikoterapinin rol oynadığını kabul etmek icabeder.

ÖZET

Yaptığımız biyolojik tecrübeler, mağara havasının bronş konstriksiyonuna mâni olacak veya oksijenin alveollere daha kolaylıkla nüfuzunu temin edecek her hangi bir faktör ihtiva etmediğini göstermiştir.

Tecrübelerin yapılmasında sağlık memuru Hasan Öztopçunun kıymetli yardımı dokunmuştur.

LİTERATÜR

- 1 -- Abderhalden, E. Handbuch der Biologischen Arbeitsmethoden. Urban und Schwarzenberg, Berlin 1935.
 - 2 -- Bacq, Z. M. Pharmacodynamie Blochimique, Masson et Cie ed. Paris 1954.
 - 3 -- Cecil, R. L. and Loeb, R. F. Textbook of Medicine. Eighth ed. Saunders, Philadelphia, 1951.
 - 4 -- Damlataş Mağarası. Akis Mecmuası, 21 Mayıs 1955.
 - 5 -- Dragstedt, C. A. The role of Histamine and other metabolites in anaphylaxis. Ann. N. Y. Acad. Scien. 50 : 1039, 1950.
-