

T. C.
Sihhat ve İctimai Muavenet Vekâleti
Refik Saydam Merkez Hıfızınabha
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 : XVIII — Sayı : II. III
(1958)

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 : XVIII — No. II. III

Ankara, 1959

ISSUED BY
PUBLIÉ PAR
HERAUSGEGEBEN VOM

REPİK SAYDAM MERKEZ HIFZISSIHA ENSTİTÜSÜ (ANKARA)
TARAFINDAN NEŞREDİLMİŞTİR.

İÇİNDEKİLER

Sahife

1 — Dr. Azmi ARI	
Ateşsiz non bakteriyel gastro-Enteritis'in sebebi olması muhtemel bakteriyel virüs üzerinde bir çalışma	145
A Search for a bacterial virus as a cause of afebrile infectious non bacterial gastroenteritis	149
2 — Dr. Hayati EKMEK	
Memleketimizde Histoplazmin hassasiyeti üzerinde bir çalışma	158
A Survey for Histoplazmin sensibility in Turkey	166
3 — Dr. Necmettin AKYAY	
Türkiyede difteri problemi ve kitle immunizasyonu ile eradikasyon imkânları	168
Diphtheria in Turkey and possibilities of its eradication by mass immunization	179
4 — Prof. Dr. Zühtü BERKE, Azmi ARI, Elhan ÖZLÜARDA	
Teneffüs sistemi virüs hastalıkları	182
Respiratory virus diseases including Influenza pandemic in 1957-1958 and Adenovirus infection in Turkey	217
5 — Prof. Dr. Necati AKGÜN, Dr. Ömer YİĞİTBAŞI, Dr. Tokay BAYCIN	
Metodu spora tâbi tutulan öğrencilerin form durumlarının Ballistokardiyografik takibi	231
Ballistocardiographic survey of physical fitness levels of students kept on systematic physical training	246
6 — Dr. Nermin EGE	
Ankarada muhtelif yaşlardaki çocuk ve yetişkinlerin boğaz kültürlerinin streptokoklar bakımından tetkiki	248
İngilizce hülâsası	252
7 — Dr. Mesude AKTAN	
Memleketimizde leptospira enfeksiyonları üzerinde araştırma ..	253
Untersuchungen Über die leptospirosen In der Türkei (Vorläufige Mitteilung)	259
8 — Dr. Ragıp ÜNER	
Histamin - Antihistaminikler. Tüberkülozlularda PPD + Antihistaminik karması ile cilt testleri	261

- 9 — **Dr. Namik AKSOYCAN**
 Ankarada S. Reading ile 500 den fazla şahsan hastalandığı büyük bir gurup zehirlenme vak'ası 271
 An outbreak of S. Reading foot poisoning 274
- 10 — **Dr. Hayati EKMEK**
 Memleketimiz dermatofitleri hakkında 275
 A survey on the dermatomycosis in Turkey 280
- 11 — **Dr. Celâl GÖKBERK**
 Enaektisitlere rezistans ve Türkiye anofellerinde yapılan rezistans testleri 282
 Resistance to insecticides and test results of anophelines in Turkey 292
- 12 — **Dr. Ethem UTKU**
 Leprada laboratuvar bulguları 294
 L'aspect du laboratoire clinique dans la lèpre 301
- 13 — **Dr. Aral GÜRSEL**
 Mycobacterium tuberculosis suşlarının izoniazid rezistans, katalaz ve virulans arasındaki münasebetleri üzerinde bir araştırma 305
 Une étude sur la relation entre INH résistance, l'activité catalasique et la virulence des Souches de mycobacterium tuberculosis 316
- 14 — **Dr. Namik AKSOYCAN**
 Candida guilliermondi ve candida tropicalis ile salmonella O gurup C. antijeni arasındaki münasebet 323
 Antigenic relationship between candida guilliermondi and candida tropicalis and salmonella O group C, O: 7 Antigen 325
- 15 — **Prof. Sabahattin PAYZIN, Dr. Kemal ÖZSAN, N. AKSOYCAN**
 Aşya gribinden sonra bir ihfilât olarak görünen corynebacterium anaerobium sepsismisi 326
 A case of corynebacterium anaerobium sepsis as a complication of influenza onset 329
- 16 — **Dr. Namik AKSOYCAN**
 Shigella flexneri 1a, 4a suşları ile salmonella O: 6 antijeni arasındaki münasebet 332
 Presence of O: 6 salmonella antigen in 1a and 4a strains of shigella flexneri 333

ATEŞSİZ, NON—BAKTERİEL GASTRO—ENTERİTİSİN SEBEBİ OLMASI MUHTEMEL BAKTERİEL VIRUS ÜZERİNDE BİR ÇALIŞMA [1]

Azmi Bozkurt ARI M. D., M. P. H.

Yazımın başlangıcında, Non—Bakteriel Gastro—Enteritisler (G. E.) hakkında bilinirlere kısaca bir göz atmanın, tecrübenin mahiyetini takip etmede faydalı olacağını umuyorum.

Hastalık klinik vasıfları bakımından başlıca iki grupta mütalâa ediliyor; bu iki grup klinik vasıflar, hastalık ajanında en az iki, birbirinden farklı organizm olması fikrini doğurmuştur. Bunlardan Marey (5) suşu ile husule gelen enfeksiyonun başlıca vasıfları: İştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı ve diareidir. Diğer taraftan bu suşla husule gelen enfeksiyonda ateş ekseriya mevcut olmayıp, olduğu takdirde hafif derecededir. Enkübasyon devresi ortalama 3 gündür, enterit had arazılarla birdenbire başlar; subklinik vak'alar nisbeten seyrek; abdest sık, bol miktarda ve sulu olup, kan, cerahat, veya muklüz ihtiva etmez. Hasta bir kaç gün içerisinde kendiliğinden iyileşir; prognoz umumiyetle iyidir. Tecrübli insanlarda, kısa devamlı bir muaffiyet (10—14 ay) tesbit edilmiştir.

Diğer bir salgından ayrılan (F.S.—I—7549) suşu (3) ile gönüllülerde husule getirilen enfeksiyonda klinik tablo, birincisinden farklı bulunmuştur; ateş oldukça hariz arazlar arasında olup, 38—38,5° C. etrafında seyrederek; bulantı, kusma, karın ağrısı daha şiddetli ve fakat abdest adedi ve miktarı daha azdır; subklinik şekillerde daha sık raslanır. Her iki grup hastalarda yapılan muhtelif laboratuvar muayeneleri, ehemmiyetli bir değişiklik göstermemiştir. Bu iki grup arasında immünolojik bir yakınlıkta yoktur. Hastalığın amili, tecrübe hayvanlarında herhangi bir değişikliğe sebebiyet vermediği gibi izolasyon üzerinde yapılan araştırmalarda menfi neticelenmiştir. Buna mukabil, poas ve bakteriel muhtevaından ayrılmış ve hastalardan akut devrede elde edilen abdestin, ağız yolu ile verilmesiyle, gönüllüler üzerinde yapılan denemeler, hastalığın nakledilebilir, enfeksiöz karakterde olduğunu göstermiştir. (1—3—7).

Yukarda klinik, laboratuvar ve epidemiyolojik karakteri hakkında bir

[1] Bu çalışma, New York eyaleti "Laboratory Division of Public Health Service, Virus Laboratory"ında yapılmıştır.

hülisa yaptığımız ateşsiz non-bakteriel G. E. 'in amilî bir animal virus olabileceği gibi, daha az bir ihtimalle bakteriel bir virus, diğer bir ifade ile bir bakteriofajda olabilir. Bu çalışmamız, böyle bir bakteriofaj olup olmadığını araştırmak amacı ile ele alınmıştır. Bu hipotezimiz doğru olduğu takdirde, muhtemel bakteriofaj tesirini insan barsağının bakteriel florası üzerinde yapacağı tesirle gösterecektir. Bu tesir, bir taraftan normal florada beliren patojenik karakterli bir bakteriel mütant'a, dominant bir mevki kazanması hususunda sensitiv Enterobacteriaceae'yi elimine ederek yardım etmesi ile belireceği gibi, (11), Bakteriofaj patojenik bir mütant'ın bizzat sebebi olabilir(8—10).

Tecrübe başlıca iki kısma ayrılmıştır. Birinci kısımda, tecrübeye kullanılan G. E. li gönüllü hastalardan toplanan fekal nümunelerin bakteriyolojik muayeneleri yapılarak normal ve eğer varsa patojenik Enterobacteriaceae'ların ayılması denenmiştir. Buna mukabil, tecrübenin ikinci kısmında, kullanılan nümunelerin bakteriofaj ihtiva edip etmedikleri araştırılmıştır. Bu meyanda, ancak Ultra - Violet irradiasyonundan sonra lysis husule getirmesi muhtemel bakteriofaj araştırılması da yapılmıştır.

Material ve metodlar :

Kullanılan Fekal Material : Abdest nümuneleri, gönüllülerin akut hastalık devrelerinde toplanmıştır. Bu gönüllülere, Hannon'dan (1) akut hastalık devresinde alınıp santrifügasyonla posa ve bakteriel muktevasından ayrılmış ve aynı usul takip edilerek 6 defa gönüllülerde pasajı yapılan fekal material yedirilmiştir. Nümuneler toplandıktan itibaren 15 dakika zarfında kuru buz metodu ile dondurulmuş ve bu şekilde 3 ay muhafaza edilmişlerdir (Tablo : 1). Abdest nümuneleri kullanılacağı zaman, 37° C. benmaride eritilir.

Bakteri ve bakteriofaj izolasyonunda kullanılan metodlar : Enterobacteriaceae izolasyonlarında kullanılan metodlar ve biyotik vasıflarının tayininde, laboratuvarın Enterobacteriaceae şubesinde kullanılan metodlar takip edilmiştir. Neticeler, Tablo : 2 ve 3 de hülâseten gösterilmiştir.

Diğer taraftan, G. E. li hastaların abdest nümunelerinden bakteriofaj ayrılmasında takip edilen metodlar ise, "Methods in Medical Research" (12) kitabından alınmıştır. Bunlara ilâveten, tecrübelerde bakterilerin erimesi ve Plaque teşkilini nisbeten daha kolayca gösteren bir usul kullanılmıştır; bu maksatla bakterinin 4—6 saatlik buyyon kültüründen bir damla, Petri kutusuandaki jelozun bir köşesine yayılır, sonra bir 5cc faj süspansiyonu, veya faj ihtiva etmesi muhtemel süspansiyondan, birincinin ortasına bırakılır; vasaat 18 saat 37° C. bekletildikten sonra okunur.

Tecrübenin bu bölümünde, 122/1775 ve 127/1919 sayılı iki numune kullanılmıştır.

Test Mikroorganizmaları : Aşağıda isim ve protokolları verilen test organizmaları, insan barsağının normal Enterobacteriaceae florasından olup bir kısmı laboratuvarın kültür koleksiyon şubesinden, diğer bir kısımda Teşhis laboratuvarından temin edilmişlerdir.

Kültür koleksiyon numarası	Bakterinin ismi	Bakterinin tecrit tarihi	Nerden alındığı
1. 38138	Bacterium Coli	7/29/1953	Kültür koleksiyonu
2. 5382/T1044 Bs.	Bacterium Coli	7/29/1953	Diagnostik laboratuvarı
3. 5383/T1059 Ss.	Proteus Morganii	7/28/1958	" "
4. 5384/M2223	Member of the Proteus grup	7/14/1953	" "
5. 5381/372 Ss.	Pseudomonas Pyocyanea	7/29/1953	" "
6. 4850	Bacterium Coli	1/31/1952	Kültür koleksiyonu
7. 3896	Bakterium Aerogenes	6/14/1951	" "
8. 32237	Proteus Vulgaris	1/31/1951	" "
9. 347	Proteus Morganii	1/17/1950	" "
10. 38136	Bacterium Feacalis		" "
11. 50252	Alkaligenes	4/ 3/1952	" "
12. 39508	Bacterium mucosum - Capsulatum	11/16/1950	" "

Filtrasyon : Bakteriofaj ihtiva etmesi muhtemel süspansiyonları elde etmekte Sintered—Glass, Ultrafine (U. F.) filtreler (12) kullanılmıştır. Bakteri süspansiyonları ve muhtemel fajları halinde toplanıp sonra filtreden süzölmüşlerdir. Birinci grup yalnız Coli, ikinci grup muhtelif Proteus numunelerini, üçüncü ve dördüncü gruplar, diğer alâkah E. Bacteriaceae nevilerini ihtiva edecek surette toplanmışlardır.

Grup I	1, 2, 6
Grup II	3, 4, 8, 9
Grup III	7,12,
Grup IV	5,10,11,

Bacterium Coli—B ve Coli faj T. bu tecrübelerde, neticeleri tevsirde kontrol olarak kullanılmışlardır.

Ultra—fine filtreden yapılan süzöğte negative tazyikle aspirasyon kullanılmıştır. Tazyik farkı 60 mm. civa sütununa muadildir.

Ultra—Viole şulama : Westinghouse'in Sterjamp (WL—782,20) lambası kullanılmıştır; Lambanın bir metreden müessir kuvveti 27.5 mikro—Watt/cm², ve şuanın dalga uzunluğu 1280 A' dur. Bu lambayı ihtiva eden aletle, mesafe 5—28 arasında ayarlanabilmektedir, ve irradasion esnasında süpport hareket ettirilerekten mikroorganizimlerin biteviye ve mütecanis bir surette şuya maruziyeti temin edilebilmektedir.

Bakteri süspansiyonlarının U. V. Şuaina maruz bırakılma tekniği : Tecrübenin üçüncü kısmında, bakterilerin buyyonda 4—6 saatlik taze kültürleri hazırlanır, müteakiben bir miktar kültür, bakteriofaj mevcudiyeti umulan süspansiyonun aynı miktarı ile karıştırılır (1919 ve 1775 numaralı fekal nümunelerden elde edilen faj süspansiyonları aynı bir kapda toplanmış ve tecrübede faj menhal olarak kullanılmıştır.) ve 37° C. enkübasyonda bir saat bekletilerek fajların hassas mikroorganizimler tarafından adsorbsiyonu için lüzumlu zaman temin edilir; müteakiben karışım santrifügasyona, dikikada 3500 devir, tâbi tutularak, üstte kalan kısım atılır ve santrifüj tüpünün dibindeki mikrop kümesi bu defa, serum fiziolojik içerisinde istenilen miktarda sulandırılır. Bu son muamele ile buyyonda bulunan muhtelif nukelik asitlerin, tecrübe esnasında U. V. şualarını mas etmeleri öplenmiş olunur. (12). Buna ilâveten, gündüz şualarının mikroorganizimler üzerine, U. V. şualarınınakinin aksî mahiyetteki tesirlerini ((22) önlemek üzerede tecrübe mümkün olduğu kadar karanlıkta yapılmaya çalışılır.

12 santimetre kutrunda, orta büyüklükte Petri kutuarına 5 cc. mikrop süspansiyonu konulur, ve sonra U. V. şuaina maruz bırakılır. U. V. şualama mesafeleri ve şualama müddetleri muhtelif mikrop nevileri için değişmektedir (Tablo 5).

Bir ilkel deneme, ile tecrübede kullanılan muhtelif bakteriel mikroorganizimlerin U. V. şualarına karşı hassasiyet dereceleri tayin edilmiştir. U. V. şualamadan sonra nümunelerden 1 cc. buyyon içersine ve 1 damla jeloz üzerine ekilir. Bakteriofaj mevcudiyeti, buyyonun berrak kalması veya bulanıkken berraklaşması ve jeloz plağı üzerinde Bacteriofaj plaque larının müşahedesi ile tesbit edilir.

TECRÜBE VE NETİCELERİ

Nümunelerin bakteriyolojik muayenelerinde, oldukça büyük inokulum kullanılmasına rağmen vasatlarda çok az sayıda bir üreme ve az sayıda bakterî nev'i ayrabilmek mümkün olmuştur. İzole edilen Enterobacteriaceae ve bunların biokimyasal vasıfları tablo 4'de gösterilmiştir.

Tecrübenin ikinci kısmında, nümunelerde herhangi bir bakteriofaj faa-

liyetine raslanmamış olup böylece, bakteriofaj izolasyonuna muaffak olunamamıştır.

Ultra—Violet ışınının, kullanılan 12 muhtelif bakteriel mikroorganizm üzerindeki tesiri, diğer bir tabirle bu bakterilerin U. V.'ye hassasiyetleri ve mevcudiyeti muhtemel Lysogenic suşlardan, bakteriofaj faaliyetini uyarıcı U. V. ışınlama dozu Tablo 5'de hülâsa edilmiştir. Yukarıda kısaca belirtildiği üzere, bu son tekniklerde herhangi bakteriofaj faaliyetine delalet eden bulguya raslanmamıştır. Tecrübenin bu kısmı Tablo 6'da hülâsa edilerek gösterilmeğe çalışılmıştır.

Neticelerin tevsiri ve hülâsa :

I. Üzerinde çalışılan G. E.'li hastalardan toplanmış gaita nünunelerinin bakteriel muhteva bakımından fakir oldukları bulunmuştur; bu netice bize, bu hasta gaitalarının günde müteaddit defa defekasyon neticesi bakteri bakımından fakir oldukları gibi bakteriofaj muhtevaları bakımından da fakir olacakları kanaatini verir. Böylece bu gaitalarda bulunacak herhangi bir bakteriofajın dominan bir mevki işgal etmekte olduğu ve dolayısı ile araştırma mevzuumuz bakımından bir mana taşıyacağı kolayca anlaşılır.

II. Denemelerimizin neticesinde, kullanılan G. E.'li hastaların gaita nünunelerinden bakteriofaj izolasyonuna muvaffak olunamamıştır; böylece çalışma imkânlarımızın hududu içerisinde, Non-Bakteriel İnfeksiöz G. E. ajanının bakteriel bir virus olamayacağı ve dolayısıyla hastalığın klinik belirtilerinin, normal intestinal entero-bakteriel floradaki bir değişikliğe bağlı olmayacağı kanaatına varmış oluyoruz.

A SEARCH FOR A BACTERIAL VIRUS AS A CAUSE OF AFEBRILE INFECTIOUS NONBACTERIAL GASTROENTERITIS

by

Azmi B. ARI, M. D., M. P., II.

The afebrile type of nonbacterial gastroenteritis is an infectious disease caused by a filterable agent, presumably a virus (1—5). Attempts to propagate the causative agent in experimental animals have failed. Preliminary efforts to isolate the agent or agents causing nonbacterial gastroenteritis have also been unsuccessful. It is, however, possible to transmit the disease in human volunteers by oral administration of the fecal material (clarified and rendered free from bacterial contamination) prepared from the stools of patients in the acute stage of gastroenteritis (1—3, 7).

The causative agent of nonbacterial gastroenteritis may be either an animal virus or, less probably, a bacterial virus (bacteriophage). The object of the present study was to determine whether such a bacteriophage exists in the fecal material employed. If so, it would be necessary to determine whether it exerted an effect on the normal flora of the intestinal tract. One hypothesis is that by eliminating the sensitive microorganisms, the bacteriophage would give a previously formed pathogenic mutant of the *Enterobacteriaceae* a chance to assume a dominant position (11). A second hypothesis is that the bacteriophage might be responsible for a pathogenic *Enterobacteriaceae* mutant (8-10).

The experiment was divided into two major parts. The first phase was concerned with isolation and identification of the bacteria contained in the gastroenteritis fecal material. In the second phase, an attempt was made to determine whether the gastroenteritis fecal material contained any bacteriophage. This included a search for phages incapable of lysing bacteria except after induction with the ultraviolet radiation.

Materials and methods :

Source of fecal inoculum : The fecal specimens were collected during the acute illness of volunteers fed sixth human passage fecal supernate (Hannon). The stools were frozen in dry ice within fifteen minutes after collection and stored in the frozen state for approximately three months (Table 1). They were thawed at 37° C. for use.

Methods for the isolation of bacteria and bacteriophage : Methods for isolation of the *Enterobacteriaceae* and subsequently to determine their chemical properties were those of the Division of Laboratories and Research (Tables 2 and 3).

The methods used in the attempts to isolate bacteriophage from gastroenteritis stool specimens were taken from "Methods in Medical Research" (12). In addition, we also employed a simple plate method for the observation of bacterial lysis and for observing the plaque formation of bacteriophage. For this purpose a drop of freshly prepared broth culture of the host microorganism (4-5 hours) was spread on one part of the plate. Then a loopful of the phage suspension was placed on the center of the former. The plate was incubated at 37° C. and the result read after eighteen hours.

In this part of the experiment only two stool specimens, 122/1775 and 127/1919, were employed.

Test microorganisms : The following test microorganisms were obtained from the Culture Collection and from the Diagnostic Laboratories of

the Division of Laboratories and Research. They are the normal *Enterobacteriaceae* of the human feces :

Culture collection No.	Microorganism	Date of transfer	From
1. 38138	<i>Bacterium coli</i>	7/29/53	Culture Collection
2. 5382/T1044 Bs.	<i>Bacterium coli</i>	7/29/53	Diagnostic Lab.
3. 5383/T1059 Ss.	<i>Proteus morganii</i>	7/28/53	" "
4. 5384/M2223	Member of the <i>Proteus</i> group	7/14/53	" "
5. 5381/372 Ss.	<i>Pseudomonas pyocyanea</i>	7/29/53	" "
6. 4850	<i>Bacterium coli</i>	1/31/52	Culture Collection
7. 3896	<i>Bacterium aerogenes</i>	6/14/51	" "
8. 32237	<i>Proteus vulgaris</i>	1/31/52	" "
9. 347	<i>Proteus morganii</i>	1/17/50	" "
10. 38136	<i>Bacterium faecalis</i> — <i>alcaligenes</i>	4/ 3/52	" "
11. 50252	<i>Pseudomonas pyocyanea</i>	7/28/50	" "
12. 39508	<i>Bacterium mucosum</i> — <i>capaulatum</i>	11/16/50	" "

Filtration : To make the filtration through sintered—glass, ultra—fine filters (U. F.) (12) more practical, suspensions of the bacteria and possibly their phages were combined in groups. Group I contained only *Bacterium coli* microorganisms and Group II was composed of members of the *Proteus* group. The third and fourth groups included related species. The filtrate of each group was used as a source of bacteriophage against the microorganisms contained in the groups :

Group I	1, 2, 6
Group II	3, 4, 8, 9
Group III	7, 12,
Group IV	5, 10, 11

***Bacterium coli* :** B and coli phage T₄ were used in this experiment as a control.

Filtration through U. F. filter was done under vacuum. The pressure differential was approximately 60 mm. of mercury.

Ultraviolet radiation : The ultraviolet light source was a Westinghouse Sterilamp (WL 782, 20). The effectiveness of the lamp is 27.5 micro watts/sq. cm. from one meter. The wave length is 2536 Å. The distance is adjust-

table within 5—28 cm. The material to be irradiated was in Petri dishes oscillated during radiation to ensure mixing.

Technic for ultraviolet treatment of "substrate" bacterial strains : In the third part of the experiment, fresh cultures of the microorganisms were prepared in broth. Then an equal volume of culture was mixed with the suspected phage suspensions (filtrates from Specimen No. 1919 and No. 1775 were pooled), and incubated at 37° C. for one hour. This allowed the bacteria to adsorb the phage (20). The mixtures were then centrifuged for one hour at 3500 r. p. m. and the supernate discarded. An equal amount of saline free from nucleic acids which tend to absorb ultraviolet radiation (12), was added. As far as possible the ultraviolet work was performed in a dark room to protect against the reverse action of visible light (22). Five—milliliter samples were placed in Petri dishes (12 cm. diameter) and exposed to ultraviolet radiation. The distance from the ultraviolet source and the time of exposure were varied (Table 5 and 6).

The susceptibility of the different microorganisms to ultraviolet radiation was determined in a preliminary experiment. After the ultraviolet radiation, 1 ml. of the sample was inoculated into broth (Table 3, No. 2) and one drop was placed on an agar plate (Table 3, 4). The presence of bacteriophage was determined by the clarity of the broth and by the formation of plaques on the plate.

Experiments and results

Experiments and results :

In spite of the fact that large inoculums were used, bacteriologic examinations of the specimens from gastroenteritis patients showed very little growth and few varieties of bacteria. The bacteria isolated with their biochemical properties are listed in Table 4.

In the second part of the experiment we were unable to observe any bacteriophage activity.

The dose of ultraviolet light and the effectiveness of the ultraviolet radiation on the 12 different microorganisms employed in the attempts to detect the presence of phage strains requiring induced lysis are shown in Table 5. None were detected among the given 12 enterobacterial strains exposed to the stools of the gastroenteritis patients. The results of this part of the experiment have been summarized in Table 6.

Discussion and summary :

The bacterial content of the gastroenteritis specimens studied was low.

This suggests that the bacteriophage content would also have been low, which might be expected because of the frequent defecation of the patients. For this reason any bacteriophages found would be of interest since they would probably be dominant.

As the results of our experiment indicate, we have not been able to isolate any bacteriophage from the gastroenteritis specimens studied. We may therefore conclude, within the limits of our experiment, that the causative agent of infectious nonbacterial gastroenteritis is not a bacterial virus, and that the clinical manifestations of the disease are not mediated by altered normal enteric flora.

Table 1
Fecal specimens from acutely ill volunteers

Volunteer		Date of onset	Specimen		
Name	Exper. No.		Lab. No.	Collected	
				Date	Hour
Coppt. 8744	114	4/21/53	VI 533	4/21/53	10:00 (?)
And-11 8740	115	4/ 1/53	VI 748	4/ 1/53	7:30 a.m.
Crewey 8742	121	4/ 1/53	VI 790	4/ 1/53	12:50 (?)
"	"	"	VI 791	4/ 1/53	6:00 (?)
Demniak 8745	122	3/31/53	VI 775	3/31/53	3:30 p.m.
"	"	"	VI 778	"	8:00 p.m.
Allen 8069	126	4/19/53	VI 938	4/19/53	(?)
Brown [*] 8011	127	4/20/53	VI 949	4/19/53	(?)

* Specimen taken just prior to clinical onset.

Table 2
Media used in the isolation of Enterobacteriaceae

Medium	Formula No.
Endo agar	F 52 A
Beef-extract bile salts citrate agar ("S. S.")	F 50. 5
Beef-extract desoxycholate citrate agar	F 50.6
Bismuth sulfite agar	F 51
Beef-extract agar with indicator: With lactose and glucose ("Double sugar slant")	F 50 B
Pepto tetrathionate medium	F 25. 5

Table 5

The effective range of the ultraviolet radiation
in killing 13 water-bacterial microorganisms

Microorganism	Effect of ultraviolet radiation										Exposure	
	1	1/4	1/10	1/44	1/256	1/1024	1/1096	1/16984	Distances cm.	Time sec.		
	6 cm, 21 min	6 cm, 11 min	6 cm, 4.5 min.	12 cm, 1.5 min	12 cm, 21 sec.	24 cm, 21 sec.	24 cm, 5.3 sec.	24 cm, 1.4 sec.				
Bacterium coli	-	-	2	4	4	4	4	4	24	40		
Bacterium coli	4	4	4	4	4	4	4	4	24	300		
Protus morgani	-	4	-	4	2	4	4	4	24	60		
Member of the Protus group	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	24	60		
Pseudomonas pyocyanea	-	-	2	4	4	4	4	4	24	60		
Bacterium coli	4	1	4	4	4	4	4	4	24	300		
Bacterium aerogenes	-	-	-	-	-	-	-	-	24	5		
Protus vulgaris	2	1	2	4	4	4	4	4	24	60		
Protus morgani	1	1	4	4	4	4	4	4	24	300		
Bacterium faecalis-aurigenes	-	1	1	2	2	4	4	4	24	15		
Pseudomonas pyocyanea	-	1	+	1	2	4	4	4	24	15		
Bacterium microsum-capulatum	-	-	1	2	4	4	4	4	24	60		

The degree of growth after 18 hours incubation at 37° C. is indicated by these symbols :

- = No growth

1

2 = Range of turbidity

3

4 = Complete and massive turbidity

NT = Not tested

Table 6

Observations of lysis and plaque formation in broth and on plate culture after ultraviolet radiation of microorganisms mixed with gastroenteritis stool suspected of containing phage

Microorganism	Exposure to ultraviolet light		Growth or lysis turbidity degree in broth hours				Plaque formation on plate
	Dist. cm.	Time * s	2	5	18	24	
Bacterium coli	24	60	—	2	4	4	None
Control	"	"	—	2	4	4	
Bacterium coli	24	300	—	3	4	4	"
Control	"	"	—	3	4	4	
Proteus morganii	24	60	—	2	4	4	"
Control	"	"	—	2	4	4	
Member of the Proteus group	24	60	—	2	4	4	"
Control	"	"	—	2	4	4	
Pseudomonas pyocyanea	24	60	—	1	4	4	"
Control	"	"	—	1	4	4	
Bacterium coli	24	300	—	3	4	4	"
Control	"	"	—	3	4	4	
Bacterium aerogenes	24	5	—	1	4	4	"
Control	"	"	—	1	4	4	
Proteus vulgaris	24	60	—	2	4	4	"
Control	"	"	—	2	4	4	
Proteus morganii	24	300	—	2	4	4	"
Control	"	"	—	2	4	4	
Bacterium faecaliscalegenes	24	15	—	1	4	4	"
Control	"	"	—	1	4	4	
Pseudomonas pyocyanea	24	15	—	1	4	4	"
Control	"	"	—	1	4	4	
Bacterium mucosumcapaulum	24	60	—	—	4	4	"
Control	"	"	—	—	4	4	

— = no growth.

1, 2, 3, 4 = degree of turbidity.

Acknowledgments — The author wish to express his sincere thanks to Dr. I. Gordon for his advice facilities in his laboratory and encouragement.

REFERENCES

- 1 — Gordon, I., Ingraham, H. R., and Korn, R. F. Transmission of epidemic gastroenteritis to human volunteers by oral administration of fecal filtrates. *J. Exper. Med.*, 1947, 86, 409—422.
- 2 — Gordon, I., Ingraham, H. R., Korn, R. F., and Trussell, R. E. Gastroenteritis in man due to a filtrable agent. *N. Y. State J. Med.*, 1949, 49, 1916—1923.
- 3 — Jordan, W. K., Jr., Gordon, I., Bolger, E. G., and Dorrance, W. R. Transmission of acute

nonbacterial gastroenteritis in volunteers: evidence for two different agents. *J. Clin. Invest.*, 1952, 31, 542.

- 4 — Gordon, I. and Chloupek, A. Viability of the agent of epidemic gastroenteritis after transmission through an infant. In New York (1951) Department of Health, Division of Laboratories and Research, Annual Report, 1950, 35-51.
- 5 — Gordon, I., Massey, J. K., Curry, G. B., and Chloupek, A. Clinical laboratory studies in experimentally-induced epidemic nonbacterial gastroenteritis. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1952, 41, 135-141.
- 6 — Johnson, H. A., Price, A. H., and Hodges, J. H. The cause of epidemic diarrhea, nausea and vomiting. (Viral disease?) *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1945, 59, 8-9.
- 7 — Bailera, S., Fukumi, H., Kusama, H., Yamamoto, S., Suzuki, S., Uchida, T., Ishimori, T., Oka, T., Kuratsuki, K., Ohnura, K., Nishizawa, P., Fujimoto, S., Fujita, K., Nakano, A., and Sasaki, S. Studies on the causative agent of the infectious diarrhea. Records of the experiments on human volunteers. *Japanese Med. J.*, 1948, 1, 467-476.
- 8 — Linn, S. E. Duration of common viruses striking their host range. *Genetics*, 1951, 25, 84-88.
- 9 — Freeman, V. J., and Morse, I. U. Further observations on the change to virulence of bacteriophage-infected avirulent strains of *Corynebacterium diphtheriae*. *J. Bact.*, 1952, 65, 407-414.
- 10 — Grauman, N. B. Evidence for the induced nature of the change from nonvirulence to virulence in *Corynebacterium diphtheriae* as a result of exposure to specific bacteriophage. *J. Bact.*, 1953, 66, 113-116.
- 11 — Hewitt, L. F. Bacteriophage as a factor in epidemiology and bacterial evolution. Lyso of diphtheria bacilli by staphylococcal bacteriophage. *Lancet*, 1952, 2, 272-273.
- 11 a — Wainwright, A. D. Standard methods of the Division of Laboratories and Research of the New York State Department of Health, Baltimore, Williams and Wilkins, 3d ed., 1947, 163-237.
- 12 — Adams, M. H. Assoc. ed. Methods of study of bacterial viruses. In *Methods in Medical Research*, J. H. Connor, Jr., ed-in-chief. Chicago, Year Book Publishers, 1950, v. 2, 1-75.
- 13 — Lysoactivity in bacteriophage strains. (Annotation) *Lancet*, 1951, 2, 975-976.
- 14 — Lwoff, A., and Guisneau, A. Recherches sur un *Bacillus megatherium* lysogène. *Ann. Inst. Pasteur*, 1950, 78, 711-736.
- 15 — Day, J. H. K. Observations on the relationship of symbiotic and lytic bacteriophages. *J. Path. and Bact.*, 1951, 63, 445-457.
- 16 — Lwoff, A., Elmswiler, L., and Kleidman, N. Induction de la lyse bactériophagique de la totalité d'une population microbienne lysogène. *Compt. Rend. Acad. des Sciences*, 1950, 251, 190-191.
- 17 — Thibaut, J., and Fredericq, P. Libération de bactériophage par des cellules lysogènes de *C. diphtheriae* sous l'effet des rayons ultraviolets. *Compt. Rend. Soc. de Biol.*, 1952, 146, 1607-1650.
- 18 — Cavallo, G., and Castellino, P. Induction par les rayons ultraviolets de la lyse bactériophagique des staphylococques lysogènes. *Compt. Rend. Soc. de Biol.*, 1951, 145, 1419-1421.
- 19 — Kierzkowski, J., and Kierzkowski, A. The behaviour of *Whitkholm* bacteriophage during and after exposure to ultraviolet radiation. *J. Gen. Microbiol.*, 1953, 8, 135-144.
- 20 — Evans, E. A., Jr. Biochemical studies of bacterial viruses. Chicago, University of Chicago Press, 1952, p. 12.
- 21 — Fromkin, R. M., Friedman, H., and Soffer, B. B. The ultraviolet action spectrum of a *Bacillus megatherium* bacteriophage. *Arch. Biochem. and Biophys.*, 1953, 44, 259-264.
- 22 — Guisneau, P. Prevention et négation de la lyse virale de l'induction lysogénique aux ultra-violets. *Compt. Rend. Soc. de Biol.*, 1951, 145, 1202-1204.

TÜRKİYEDE HISTOPLASMIN HASSASİYETİ UZERİNDE BİR ÇALIŞMA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Enstitüsü Prof. Dr. V. Vasıf AKAN

Dr. Hayati EKMEK

Uzman Anıstın

Bugün için üzerinde en fazla durulan mantar hastalıklarının birisi şüphe-sizki histoplasmosis'tir. 1908 de Darling'in hastalığı ilk defa teşhis etme-sinden 1945 senesine kadar histoplasmosis gayet nadir ve ölümle neticelen-en bir hastalık olarak tanınıyordu.

1945 de Cristie ve Peterson (2, 3) tüberküloz taraması esnasında; akciğerlerinde, rontgenle kalıfıye mihraklar tesbit edilen fakat tüberküline cevap vermeyen çocukların Histoplasma capsulatum mantarının buyyon fil-tratına (histoplasmin) müsbet cevap verdiklerini gördüler ve akciğerlerdeki bu değişikliğin selim histoplasmosisten ileri gelişimini iddia ettiler. Müteakiben Palmer (13, 14) hemşire talebeleri üzerinde yaptığı testlerle histoplasmine hassasiyet gösterenlerin Birleşik Amerika'nın belirli muntakalarından gelmiş olduklarını kaydetti. Birden bire aktualite haline gelen mevzuu üzerinde Furcolow ve arkadaşları (6), Furcolow (7), Santog ve arkadaşları (18), C. E. Smith ve arkadaşları (17), Zeidberg ve arkadaşları (20) ve birçok mahalli araştırmacı çalışarak selim seyreden veya hiç klinik araz vermeden geçen histoplasmosis'in yayılışını tayin etmenin histoplasminle milmkün olduğunu kabul ederek, bu antijene hassasiyetin Kuzey Amerika-nın orta ve orta güney bölgesinde bilhassa Mississippi vadisinde toplandı-ğını, bu bölgenin bazı kısımlarında reaktör nisbetinin % 70-80 ve daha yukarı çıktığını bildirdiler ve epidemiyoloji hakkında malûmat verdiler. Birleşik Amerika'da son toplanan kongrede cilt testlerine dayanarak 30 milyon şahsın histoplasmosis geçirmiş olduğu tahmin edilmiştir (8) halbuki 1951 e kadar ölümle neticelenen vak'aların sayısı aynı memlekette 146 dir (11).

Kuzey Amerika'dan sonra dünyanın muhtelif memleketlerinde histoplasminle yapılan cilt testleri ile vak'a tebliğleri ile hastalığın Cenup Amerika, Afrika'nın bir kısmı ve Cenup doğu Asya'da mevcudiyeti gösterilmiştir.

Memleketimizde histolojik teşhise dayanarak T. Sağlam ilk histoplas-mosis vak'asını yayınlamıştır (15). aynı şekilde K. Mutlu bir vak'a daha

yayınlamıştır (12). Ankara'da Reşat Akün ise hasta bir kediden H. Cap-sularium mantarını üreterek ilk kültürel teşhisi yapılmıştır (1).

Hastalığın subklinik seyreden nisbetini öğrenmek için histoplasminle yapılan testlerde ise : İstanbul'da 348 maliküma tatbik edilen testler (11) ve kızca T. Sağlam'ın 154 klinik hastasına yaptığı testler menfi netice vermiştir (11). Ankara'da S. Ulusun tüberküline cevap vermeyen bir miktar çocukta elde ettiği neticeler de menfidir (11). Cavit Sökmen Ankara Tıp Fakültesi II inci Dahiliye kliniğinde yatan 100 hastaya histoplasmin tatbik etmiş bir tanesini müsbet bulmuştur (19). Gene Ankara'da N. Karasu ve A. Sirmen 1944 okul talebesi, işlah evi sakini ve klinik hastalarında tatbik ettikleri histoplasminle % 4 nisbetinde reaktör tesbit etmişlerdir (10). Memleketimizle ilgili sayılabilecek bir histoplasmin araştırması da İsviçre Genevre Üniversitesinde E. Grassel ve P. Presà tarafından yapılmıştır. Bulunan 35 müsbet öğrencinin hepside, başta Birleşik Amerika olmak üzere yabancı memleket sakini olarak tesbit edilmiştir. Bu müsbetlerden birisi de Türk öğrencisi idi (11).

Memleketimiz için öncmli olduğu anlaşılan bu mevzuuda standart bir antijenle daha çok sayıda şahsa cilt testi tatbik ederek; histoplasmin reaktörünü nisbetini bulmak, reaktörlerin memleketimizdeki yayılığını incelemek ve elde edeceğimiz bulgulardan bazı epidemiolojik neticeler çıkarmak için takdim edilen bu çalışmaya yapılmıştır.

Materyel ve metod :

Çalışmaların beynelmüel değer ifade edebilmesi için dünyaca standart kabul edilen preparatlardan birisi (16) : Eli Lilly firmasının histoplasmi (lot et 5) kullanılmıştır. Kesif antijenin steril penisilin şişelerinde izotonik tuzlu su ile 1/100 düllüsyonu yapılarak buzlukta saklanmıştır. Sulandırıldıktan sonra iki ay içerisinde kullanılmayan antijenler atılmıştır. Testler tüberkülin şırıngası ve 19 No. lu iğneler ile yapılmış, şırınga ve iğnelerin tüberkülin ve coccidioidin ile hiç temas etmemesine dikkat edilmiştir. Test tatbik edilecek şahısların sol ön kollarının iç yüzleri eterle temizlendikten sonra sulandırılmış antijen 0.1 cc. olarak bildirilen yere intradermal enjekte edilmiştir. Test tatbik edilen şahsın adı soyadı, yaşı, cinsi, mesleği, bir mahallin daimi sakini olup olmadığı eğer değilse bulunduğu diğer memleketler bir fişe kaydedilmiştir. (Daimi sakin tabiri : hayatı müddetince bir vilâyet dahilinde kalan ve kendi vilâyetinde test yapılan şahıslara veya muayyen muntakada kaldıktan sonra hastalığı sebebi ile Ankara'ya gelip hastahaneye yatan şahıslar için kaullnılmıştır).

Testlerin okunması : 48 saat sonra yapılmış müsbet görülenler mümkün olan hallerde ertesi gün tekrar kontrol edilmiştir. Müsbet olanlarda

eritemin çapı veya yalnızca eritem nazarı itibare alınmamış yalnız indurasyon müteber addedilmiştir.

Histoplazmin testleri Ankara Tıp Fakültesi Fizyoloji Klinikleri ve Sağlık Vekâleti Verem Hastahanelerine Türkiye'nin muhtelif bölgelerinden gelip yatan hastalarda, gene aynı şekilde Ankara Tıp Fakültesi İntaniye Kliniği, Cildiye Kliniği ve İnci Dahiliye Kliniğinde yatan hastalarda, Tıp Fakültesi 1955—1956 senesi 7. inç sümestir öğrencilerinde, Ankara Çocuk Islâh Evi sakinlerinde, Ankara Hayvanat Bahçesi Müstahdemlerinde Mikrobioloji Enstitüsüne müracaat eden hastalarda Yozgat Vilâyeti sakinlerinde ve Yozgat Bişek köyü ve civarı sakinlerinde tatbik edilmiştir. Zerk sayması 2911 dir, bunların 2814 ü takip edilerek neticeleri okunabılmıştır.

NETİCELER

2814 şahıs histoplazmin cilt testi ile muayene edilerek 155 reaktör tesbit edilmiştir.

Testlerin neticeleri tarafımızdan 4 gruba ayrılarak mütalâa edilmiştir.

a) Hayatı boyunca bir memleketten dışarı çıkmamış şahıslarda (dâimi sakinlerde) 943 test yapılarak 27 müsbet bulunmuş (% 2.86).

b) Türkiye'nin muhtelif vilâyetlerinde bulunmuş şahıslarda 1180 test yapılarak 24 müsbet tesbit edilmiş (% 2.03).

c) Yozgat şehri içinde 466 test yapılarak 16 müsbet bulunmuş (% 3.65).

d) Yozgat Bişek köyü ve civarı çiftliklerde 225 test yapılarak 89 müsbet bulunmuştur (% 39.5, Tablo : 1

Muhtelif muntakalara mensup şahıslara yapılan histoplazmin testi neticeleri :

Test tesbit edilen şahıslar	Test sayısı	Müsbet sayısı	Yüzdeleri nispeti
Dâimi sakinler	943	27	2.86
Muhtelif muntakalarda bulunmuş şahıslar	1 180	24	2.03
Yozgat şehri dahilindeki şahıslar	466	16	3.21
Yozgat Bişek köyü sakinleri	225	89	39.5
Yekma	2 814	155	5.50

Bişek köyünde elde edilen neticelerin hususi bahiste mültealası icabeder. Ufak bir sahada fazla miktarda müsbet tesbit edildiği için alınan neticelerin umumî yekûna dahil edilmemesi uygundur. Bu vaziyette 2589 testde 66 müsbet müşahede edilmiş olur ki reaktör nisbeti $\% 2.54$ dür.

Reaktörlerin Türkiye'de yayılışı :

Çalışmalarımızda müsbet bulunanların enfeksionu aldığı mntakalar nazarı itibare alındığı ve bu bölgelerin ancak hayatı müddetince o havali-den dışarı çıkmamış şahıslarda mümkün olacağı için daimi sakinlerde elde edilen neticeler kıymetli olmuştur. 943 daimi sakinde yapılan testlere göre reaktörlerin Orta Anadolu'yu ve buranın şimal ve cenubunu içerisine alan geniş bir bant dahilinde toplandığı görülmektedir (Harita : I).

Muhtelif muntıkaları dolayan şahıslarda yapılan testlerle enfeksiyon kaynağını tayin etmek mümkündür, memafih bu grupta tesbit edilen 24 müsabetin 22 si Haritada müsabetlerin toplandığı bölgelerde de ikamet etmiş olan şahıslardır.

Test yapılan 2814 kişinin 1162 si kadın dır. Bunlarda 62 müsabet vak'a (% 5.3) tesbit edilmiştir. Erkeklerde yapılan 1652 testin 93 ü (% 5.6) müsabettir.

Reaktörlerin yaş gruplarına göre taksiminde : Yaş ilerledikçe yüzde nisbetinin arttığı görülmektedir, erkeklerdeki ileri yaşlardaki artış nisbeti daha yüksek bulunmuştur.

Histoplasmin tathik edilen şahısların şehir kasaba ve köylere göre tak-

Test tathik edilen 2814 kişinin 909 u daimi köy sakini, 706 sı daimi şehir ve kasaba sakini, 452 si muhtelif şehirlerde veya kasabalarda ikamet etmiş şahıslar, 747 si de şehir kasaba ve köylerde muayyen müddet yaşamış kişilerdir. Daimi köy sakinlerinden Bişek köyü hariç tutulduğu takdirde 684 kişide 23 müsabet (% 3.36), daimi şehir ve kasaba sakinlerinde 16 müsabet (% 2.26), muhtelif şehir ve kasabalarda kalanlarda 6 müsabet (% 1.32), şehir kasaba ve köylerde muayyen müddet yaşamış olanlarda ise 21 müsabet (%2.81) histoplasmin reaktörü tesbit edilmiştir.

Histoplasmin reaktörlerinin mesleklerine göre taksimi :

Tesbit edilen 135 reaktörün 4 ü okula gitmiyen çocuk 12 si öğrenci 72 si çiftçi, 52 si ev kadını, 3 ü tüccar işçi, 3 ü memur, 6 sı ise muhtelif meslek sahibidir. Ev kadınlarının 4 ü ise köyde muayyen zamanlarda ziraatle iştigal etmektedir.

MÜNAKAŞA

Tarafımızdan yapılan çalışmalarda histoplasmin cilt testleri ile alınan neticecek memleketimizde umumî reaktör nisbetinin % 2.54 olduğunu göstermiştir.

Enfeksiyon kaynağının memleketimizin her yerinde olduğunu göstermek için daimi sakinlerde yapılan testler reaktörlerin Orta Anadoluda ve buranın şimal ve cenubunda toplandığını göstermiştir. Şarhi Karadeniz bölgesinde görülen iki müsabet ise bu muntıkayı da şüpheli kılabilir; nitekim T. Sağlma'nın tesbit ettiği vak'a bu havaliden idi.

Hayatları boyunca bir bölgede kalmamış şahıslara yapılan testlerde bulunan müsabetler enfeksiyon muntıkalarını belirtmemiş ancak umumî reaktör

nisbetinin tayininde değerli olmuştur. Tesbit edilen 24 gerzgin reaktörde müşahede edilen hususiyet, bunların 22 sinin enfeksiyon mantıkası olarak kaydedilen mantıklar da bulunmuş olmalarıdır.

Test tathikatı esasında vasatı olarak % 2-3 civarında, alçak bir seviyede görülen reaktörlerin keşfi histoplasmin hassasiyetine sahip mihraklardan etrafa dağılmış şahıslar olabileceği düşünölmüştür. Bu noktadan hareket edilerek tathikatımız, müsbetleğin fazlaca göröldüğü Yozgat Vilayetine teksif edilmiş ve vilayet merkezine 30 kilometre uzakta Biçek köyüne böyle bir mihrak olarak tesadüf edilmiştir.

Bu köy ve civarında yapılan testlerde reaktör nisbeti % 39.5 bulunmuştur. Bir dağ silsilesi ile ayrılmış Yozgat çehrinde ise hassasiyet birdenbire % 3.65 e düşmektedir.

Yalnız Biçek köyü ve havalisindeki testler nazarı itibare alınursa % 39.5 luk hassasiyet nisbeti Amerika kıtaları haricinde elde edilen en yüksek neticelerden birisidir.

Bu bulgumuz aynı zamanda tekrük histoplasmosis vak'aları görölen fakat histoplasmin cilt testleri ile sıfıra yakın netice alınan memleketlerdeki paradoks durumu izah edebilir. Meselü 1943 de Portekiz'den hiç dışarı çıkmamış bir kadında histoplasmosis tesbit edilmiş, fakat aynı memlekette tathik edilen histoplasmin testleri menfi netice vermiştir. Bu ve buna benzeyen durumlar karşısında testlerle tesadüf edilemeyen bir takım küçük ve izole mihraklar (adalar) olabileceği düşünölmüştür (4). Çalışmamız mezkür düşünceyi teyid eder mahiyettedir.

Tesbit ettiğimiz bu mihrak belki de kesafetin merkezi değildir ve memleketimizde buna benzer serpiştirilmiş mihrakların bulunması pek muhtemeldir.

Testlerin diğfer neticeleri değferlendirilirken Biçek köyünden ve diğfer mantıklardan tesadüf edilen 155 müsbet hep bir arada mütalaa edilmiştir. Reaktörlerin kadın ve erkekler arasındaki nisbeti diğfer memleketlerde alınan neticelerle müşabih bulunmuştur (3,20).

Reaktörler yaşlara göre sınıflandırıldığında yaş ilerledikçe nisbetin arttığı görölmüş, küçük çocuklarda ve ilk okul öğrencilerinde müsbet sayısı az bulunmuştur. Bu Birleşik Amerikada alınan neticelerden farklıdır. Sebebi Amerikanın endemik mantıklarında enfekte edici kabiliyetin fazla olmasından (cilt hassasiyeti % 70-80) ve çocukların bu kaynaklara daha kolay maruz kalmasından ileri gelebilir.

Reaktörlerin mesleklerle göre taksiminde ise büyük bir ekseriyeti toprakla uğraşanların teşkil ettiğfi görölmüştür ki enfeksiyon kaynağını toprak kabul edenler için tabii bir müşahededir.

Yapılan cilt testleri ile memleketimizde histoplazmin'e reaksiyon veren şahısların mevcudiyeti gösterilmiş ve alınan neticeler kıymetlendirilmiştir. Acalıca hütiin bu reaktörler klinik araz vermeden veya dereceli şekilde araz vererek histoplazmosis enfeksionunu geçirmişmidir? Çalışmalarımızda bu suale cevap vermek yönüne gidilmemiştir ve imkansızlıklar dolayısıyla radyolojik çalışmalar yapılamamıştır. Histoplazminin spesifikliği hakkında bazı ufak tefek itirazlar mevcutsada (5,9) umumî kanaat, bilhassa vak'aların tesbit edildiği memleketlerde subklinik seyreden hastalığın yayılığını tayin eden en iyi vasıtanın histoplazmin cilt testleri olduğudur.

HÜLASA

Evvelce memleketimizde mevcudiyeti gösterilmiş olan, geniş kitleleri enfekte eden histoplazmosis'in subklinik şekillerinin nisbeti ve dağılığını tayin etmek için histoplazmin ile 2814 cilt testi yapılarak umumi reaktör nisbeti (Bişek köyü hariç) % 2.54 bulunmuş ve daimî sakinlerde alınan neticelere göre reaktörlerin Orta Anadolu ve bu muntikanın cenup ve şimalinde toplandığı tesbit edilmiştir. Ayrıca müsbet şahısların muhtelif özellikleri incelenmiştir.

Cilt testleri tatbi kati esasında Yozgat vilâyetinin Bişek köyünde yapılan testler % 39.5 netice vermiş burası çok yüksek hassasiyet gösteren küçük bir muntika olarak işaret edilmiştir.

LİTERATÜR

- 1 — ARDU, R. Mikrobinteli Derşini 4:440-465 (1951)
- 2 — Christie, A. ve Peterson, J. C. Amer. Jour. Pub. Health 35: 1311-1347 (1945)
- 3 — Christie, A. ve Peterson, J. C. Jour. Pediat. 29:417-432 (1946)
- 4 — Edwards, P. Q. ve Klaser, J. R. Amer. Trop. Med. Hıg. 5:235-237 (1956)
- 5 — Eunmons, C. W., Olsen, E. J. ve Stöcklee, W. W. Pub. Hıh. Rep. 60:1383-1394 (1945)
- 6 — Furuslow, M. L., Bantz, H. L. ve Lewis, I. Pub. Hıh. Rep. 62:1711-1718 (1947)
- 7 — Furuslow, M. L. Pub. Hıh. Rep. 61:1363-1365 (1946)
- 8 — Furuslow, M. L. Pub. Hıh. Rep. 71:325-328 (1956)
- 9 — Howell, A. Pub. Hıh. Rep. 62:621-651 (1947)
- 10 — Kazan u, N., Hıman, A. A. Tüberküloz ve Turakı 1:62 3-14 (1953)
- 11 — Mac hi, A., Edwards, P. Q. Bull. World. Hıh. Organ. 5:289-291 (1952)
- 12 — Yurtu, K. I. XIII Tıp Kongresi Tutanaqları (1950)
- 13 — Palmer, C. E. Pub. Hıh. Rep. 60:613-620 (1945)
- 14 — Palmer C. E. Pub. Hıh. Rep. 61:473-487 (1946)
- 15 — İbağlam, T. Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası 11:494-509 (1943)
- 16 — Shaw, L. W., Howell, A., ve E. H. Pub. Hıh. Rep. 60:383-400 (1945)
- 17 — Smith, C. E., Bantz, M. T. ve Deard, R. E. Amer. Jour. Pub. Hıh. 39:722-736 (1949)
- 18 — Sontag, L. W. ve Allen, J. E. Jour. Pediat. 30:607-607 (1947)
- 19 — Sükmün, C. Ankara Üniversitesi Tıp Fak. Mec. 5:99-106 (1951)
- 20 — Zeldberg, I. D., Dillon, A. ve Goss, R. W. Amer. Jour. Pub. He Hıh. 41:80-87 (1951)

A SURVEY FOR HISTOPLASMIN SENSITIVITY IN TURKEY

Hayati EKMEK M. D.

Summary of original article

Preliminary reports on the presence of histoplasmosis in Turkey were published by T. Sağlam (15) and K. Mutlu (12) by depending on histological examinations and latter R. Akgün (1) has proven the presence of histoplasmosis in cat population of Ankara by isolating the etiological agent.

Some controversy reports have been published on histoplasmin skin sensitivity tests (10, 11, 12).

By using a 1/100 dilution of histoplasmin of an american product (Eli Lilly Co. lot C 15) a survey was carried on a relatively large group of persons. Readings were made 2-3 days latter and reactions showing 5 mm. or more diameter indurations were read as positive.

RESULTS

Out of 2814 persons 155 people were found histoplasmin reactors and classified in four groups.

- a) Lifetime residents of the area,
- b) People who lived in different parts of Turkey,
- c) Persons living in Yozgat town in Anatolia,
- d) Persons living in Biçek willage of Yozgat county.

The persons of Biçek Willage have been classified seperately because of presence of high rate of histoplasmin reactors. If those will be excluded from total, 66 persons were found as histoplasmin reactors in other places, and general histoplasmin sensitivity rate has been reduced to 2.54 % from 5.05 %.

Distribution of histoplasmin reactors in Turkey : in regard of the distribution of the reactors, we can depend on the first group of persons who have never been abroad of their native town or willage.

The result obtained from people who used to migrate from one part of

the country to the other parts have been usefull to determine general reactors rate.

The reactors who have been discovered out of 943 lifetime residents were found concentrated in a large slice of Central Anatolia which streches from southern part to northern part of Anatolia (see map).

Among the persons who were tested for histoplasmin reactivity 1162 persons out of 2814 were female and 26 of them were reactors (5.3 %) among 1652 males 93 (5.6 %) were histoplasmin positive.

Rates for reactors were also found more higher in latter age groups and male group of persons in advanced ages have shown higher degree of reactivity than female reactors.

Classification of persons for economic conditions : Out of 2814 tested persons, 909 were permanent willage residents (reactors rates were 3.36 %), 706 were permanent residents of towns or cities (reactors rates were 2.26 %), 452 were people who lived both in cities or towns in different periods of their life (reactors rates were 1.32 %), 747 of them were the people who lived both in cities towns and willages (reactors rates were 2.81 %).

Classification according to profession : Out of 155 reactors, 4 were children under school age, 12 were school children, 27 were farmers, 52 were house wives, 3 were laborers, 3 were office employer and 6 other were having different professions.

Such a low (3 %) sensitivity reaction rate has suggested us that those cases would be originated from a particular focus. Our attention has been concentrated around Yozgat city and enviroment. In a willage having a distance 30 Km. (20 miles) to Yozgat named Bişek (Bishek) willage, which was separated from Yozgat by a high mountain range, was determined as a focus. The people living in this willage has shown 39.5 % histoplasmin skin sensitivity. This rate was ten times more than Yozgat (3.65 %).

TÜRKİYE'DE DİFTERİ PROBLEMİ VE KİTLE IMMUNİSA- TION'U İLE ERADICATION İMKANLARI

Dr. Necmettin ARYAY

R. S. Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü — Ankara

Dünyanın her tarafında olduğu gibi Türkiye'de de difteri büyük bir çoğunlukla çocuklarda görülen bir hastalıktır. Memleketimizde kabül difterisi oldukça nadirdir. Bu itibarla difteriyi tamamen bir çocuk hastalığı olarak kabul etmekte büyük bir hata yoktur.

Bütün dünyada, gelişmiş memleketlerde difteri vakaları süratle azalmağa başlamasına rağmen memleketimizde bu hastalığın oldukça artmış görünmesi, hatta son yıllarda birçok bölgelerde adeta küçük epidemiler yapmakta olduğu dikkati çekmektedir.

Filhakika difterinin memleketimizde günden güne halk sağlığını tehdit eder bir manzara göstermesi bu konu üzerinde bizi düşünmeye sevk etmesi gerekmektedir.

Sağlık teşkilâtına vaki ihbarlar dikkate alınarak (1) tanzim edilen istatistikler bize bu durumu açıkça göstermektedir.

1 Nolu cetveldeki rakamlar Sağlık Vekâleti tarafından neşredilen "Tıbbi istatistik yılı" adlı eserden (2) alınmış, son iki yıl rakamları tarafımızdan eklenmek suretiyle tanzim edilmiştir.

Cetvel : 1

Yıllar (Years)	Vaka adedi (N. of cases)	Ölüm adedi (N. of deaths)	100.000 de ihbar N. (Notification rate per 100.000 persons)	Ölüm N. (%) (Fatality rate) (%)
1945	834	69	4.4	8.2
1946	953	103	4.9	10.7
1947	1045	160	5.3	15.3
1948	912	120	4.5	13.1
1949	953	112	4.6	11.7
1950	1242	170	5.9	13.6
1951	1260	153	6.3	11.2
1952	1806	176	8.2	9.7
1953	1876	250	8.2	13.3
1954	2614	342	11.2	13.0
1955	3460	405	14.4	11.7
1956	3540	485	14.8	13.7
1957	4830	676	20.1	13.9

Bu cetvelin tanziminde bütün memleket nüfusu dikkate alınmış ve nisbetler ona göre tanzim edilmiştir. Halbuki arzettiğimiz gibi difteriyi bir çocuk hastalığı olarak kabul etmek icabeder. Türkiye'nin takriben % 33 nüfusunu 14 yaşından aşağı çocuklar teşkil etmektedir ki bu da takribi bir hesapla 8—9 milyondur. Bu takdirde yukarıdaki nisbetleri üç misli arttırmak icabedecektir. 1957 yılı nisbetine göre hakiki morbiditeyi 100.000 de 63.3 olarak kabul etmek lazımdır.

Yukarıki ihssâ bilgîye göre Türkiye'de her yıl 2000 çocuktan biri difteriye muhakkak olarak tutulmakta, yakalanan 100 çocuktan da 13—14 ü bu hastalıktan ölmektedir.

Daha müşahhas olarak belirtmek icabederse yine 1957 yılı rakamlarına göre hergün difteriden vasaati iki çocuk ölmektedir.

Şurasını da ehemmiyetle kaydetmek icabeder ki bu nisbetler sağlık teşkilâtına yapılan ihbarlar dikkate alınarak tanzim edilmiştir. Şüphe yok ki bu rakamlar hakikati göstermekten bir hayli usaktır. Hakiki rakamların bunlardan 3—5 misli fazla olması lazımdır.

Ünlü hikâyeci Ömer Seyfettin tarafından edebiyatımıza da geçirilmiş olan difteri, bugün kızamık, boğmaca ve tifo gibi çok sık görülen hastalıklar arasına girmiş bulunmaktadır.

2 numaralı cetveldeki nisbetler, bu görüşümüzü teyit eder mahiyettedir.

Cetvel : 2

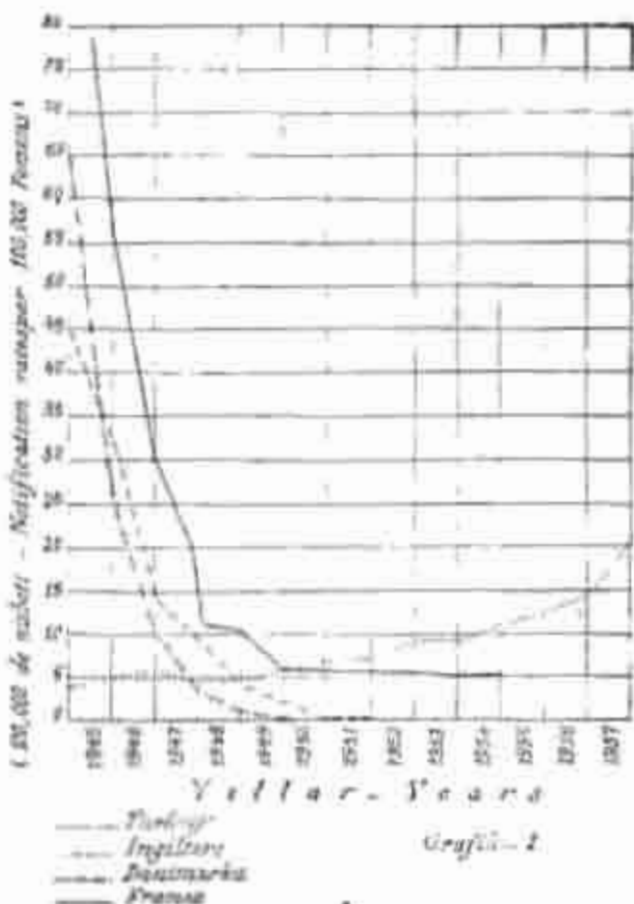
Tifo, Kızamık, Boğmaca ve Difterinin 100.000 de nisbetleri (1950 — 1957)

Yıllar (Years)	Tifo (Typhoid fever)	Kızamık (Measles)	Boğmaca (Pertussis)	Difteri (Diphtheria)
1950	20.5	65.0	43.8	5.9
1951	30.8	90.3	25.4	6.3
1952	31.1	48.7	34.5	8.2
1953	20.7	49.3	34.4	8.2
1954	28.7	86.3	31.5	11.2
1955	31.9	35.4	31.2	14.4
1956	31.3	43.2	25.7	14.8
1957	21.4	82.6	20.0	20.1

Cetvelin tetkiki hakikaten alâka çekicidir. 1957 yılında difteri vakaları nisbeti tifo ve boğmaca ile aynı seviyeye ulaşmıştır. Yani kızamıktan sonra gelen önemli hastalık olarak yer almak üzere dir.

Diğer salgın hastalıklar gibi difteri de istatistiklere nazaran her yıl bir artma göstermektedir. Bu durumu ihbar ve istihbar işlerinin mükemmelce doğru gitmesi ve sağlık teşkilatını yurda daha fazla yayılmış olması ile izah etmek fazla nikbinlik olur kanaatindeyiz.

Az gelişmiş memleketler hariç dünyanın bütün ileri memleketlerinde salgın hastalıkların ve bilhassa difterinin yok olmak üzere bulunduğu elimizdeki sayısız istatistiklerden anlaşılmaktadır.



1 numaralı grafik bize İngiltere, Batı Almanya, Fransa, Danimarka ve Yugoslavya'daki difteri durumunu açık olarak bildirmektedir. Sağlık şartları bize en yakın olan Yugoslavya'da difteri vakaları seneden seneye ağırlık bir surette azalmaktadır. Danimarka ve İngiltere'de ise son yıllarda hemen hiç vaka yok gibidir.

Difteride mortalite nisbetleri : Diğer memleketlere nazaran difteride ölüm nisbeti memleketimizde daha yüksek görülmektedir. 10 yıllık vasatiye

nazararı (1948—1957) % 12.5 dur. En düşük nisbet % 9.7 (1952), en yüksek nisbet ise % 13.9 (1957) dur. Faraza Danimarka'da % 2.5 ile % 10.9 arasında seyretmekte, Yugoslavya'da % 5.5 bulunmaktadır.

Diğer hastalıklarla mukayese edilirse, memleketimizde mortalite nisbeti en yüksek olan hastalık, menengokoksik menenjitten sonra, difteridir.

Muhtelif hastalıklarda bu nisbetler şu şekildedir :

Menengokoksik Menenjit	: % 27.6
Difteri	: % 12.5
Tifo	: % 8.07
Poliomyelitis	: % 7.8
Tifüs	: % 6.08
Paratifo	: % 3.9
Kızamık	: % 3.22
Humma-i racia	: % 2.7
Kızıl	: % 0.6

Yukarıdaki nisbetler 10 yıllık (1946-1955) istatistiklerden çıkarılmıştır.

Bu durum bize difteri vakalarının gözden kaçtığını, bakteriyolojik teşhise fazla rağbet gösterilmediğini veyahut da imkansızlıklar sebebiyle basit anjin telâkki edilerek bidayette antibiyotik tedavisine tâbi tutulduğunu ve ancak ağır vakaların ihbar edildiğini, spesifik tedavide gecikilmekte olduğunu göstermektedir.

Immünisation : Difteri immünizasyonu Ramon'un 1913 de difteri toksinini, antijenik kudretine hâzel vermeden formalin ile muamele ederek anatoksinе namını verdiği preparatı aşısı olarak kullanmasıyla başlar. Ramon'un bu çok mühim keşfi difteri mücadelesinde bir dönüm noktası olmuştur. Bu tarihten sonra bütün araştırmacılar çalışmalarını difteri aşısının antijen kudretini attırmağa ve insanlara en zararsız bir şekle getirmeğe teksif etmişlerdir.

Immünisasyon için ilk olarak difteri toksini ile beygirdе hazırlanmış antitoksin kargını kullanılmıştır. (MTA) Smith, bu metodu ilk olarak beygirdе kullanmış, bilhassa çocuklarda da kullanılmaya kalkışılan bu usulün bittahî bir çok mahzucları görülmüş ve ölüm hadiseleriyle karşılaşılmıştır. Buna rağmen, bilhassa Almanya ve Birleşik Amerika'da bu usul ile bir çok çocuk aşılanmıştır.

Sonradan Ramon'un formol - toxiol'di bulmasıyla (AF) gerek insan ve gerekse hayvan immünizasyonunda geniş nisbetlerde kullanılmaya başlanmıştır.

Difteri anatoksinin kullanılmasına başlanmasından sonra her tarafta difteri vakalarının azalmağa başladığı açıkca müşahede edilmiştir.

İlk zamanlarda hazırlanan anatoksin serilerinin muafiyet verme kudretlerinin değişik bulunması sebebiyle, bazı zararlı tesirlerin de müşahede edilmesi keyfiyetinin inzimamı bir aralık anatoksin - antitoksin flokulası kullanılmasına (FAA) yol açmıştır. Fakat bunun da iyi muafiyet vermediği, çok büyük reaksiyonlara sebep olduğu görüldüğü için kısa zamanda terkedilmiştir.

Nihayet Glenny, 1926 da brüt anatoksine potassium şapı ilavesiyle çöktürme suretiyle hazırladığı (APA) aşının muafiyet bakımından brüt anatoksinde üstünlüğünü bildirmiş ve bu suretle şaplı aşular meydana çıkmıştır.

Tekâmül safhalarını kısaca anlattığımız difteri aşısının, bütün dünyada difteri mücadelesi için yegâne vasıta olduğu artık kabul edilmiştir.

Bunun en güzel örneklerini Danimarka, İsveç, İngiltere ve Birleşik Amerika'da bulabiliriz. Danimarka'da difteri morbiditesi 1945 de 100.000 de 66 iken 1955 de milyonda birinde altına düşmüştür. İngiltere'de ise bu nisbet sıfırdır.

Fransa'da 1945 de 112 olan nisbet 1955 de 5 e inmiştir. New-York şehrinde 1950 de ancak 72 vaka görülmüş bunlardan da ikisi ölümle neticelenmiştir.

Bize gelince, evvelce de bildirildiği gibi 1945 de 100.000 de 8.6 olan morbidite muhtelif sıkzıklar göstererek mütemadiyen yükselmiş, nihayet 1957 de 20.1 e çıkmıştır. İleri hiç bir memlekette bu şekilde ters bir grafiğin çizilebileceğini tahmin etmiyoruz.

Difteride hassasiyet ölçülmesi için kullanılan usul mamul olduğu gibi Schick testidir. Schick toksini 250 gramlık kobayı 96 saatte öldüren (MLD) toksinin 1/50 dilüsyonundan ibarettir. Deri içine 0.1 cc. zerkedilir. Şahit olarak aynı toksinin 75 derecede 30 dakika ısıtılmışı diğer kola yine deri altına yapılmak suretiyle kontrol edilir. Müsbet reaksiyon 24-48 saat sonra ısıtılmamış toksin zerkedilen mahalde 3-15 mm. kutruna ödemli ve enflitire sahanın görülmesinden ibarettir. Kontrolün menfi kalması icabeder. Kontrol yerinin de kızarması kâzip reaksiyon sayılır.

Schick müsbet şahıslar difteriye hassas kabul edilir. Umumiyet itibarıyla serumunun 1 cc. sinde 0.01 ünite antitoksin ihtiva eden şahıslar muaf olarak kabul edilir, bunlarda Schick-tamülü menfidir.

Mamafih ümmizasyonda Schick testini dikkate almamak icabeder. Bazan aldatıcı neticeler husule gelir. Diğer taraftan Schick toksinini nötra-

İzce edecek kadar antitoksin bulunduğu halde hastalık tezahür edebilir. Ayrıca Schick testinin, yapıldığı zaman için bir kıymeti vardır. Antitoksin seviyesinin bilhassa nötralizan dozdan aşağıya düşmeyeceğini kimse temin edemez.

Memleketimizde Ankara civarında birkaç köyde (Elmadağ ve Hasan-oğlan) Schick testiyle hassasiyet aranması denemeleri yapılmıştır. 1-5 yaşlar arasındaki çocukların % 60 dan fazlası hassas bulunmuş, 6-12 yaşlar arasında bu hassasiyetin % 30 a düştüğü görülmüştür.

Difteride anadan geçme bir immünite bahis konusu ise de bu ekseriya birinci yaş sonunda kaybolmaktadır.

Hassasiyet yaştın ilerlemesiyle zail olmağa başlamaktadır. İkinci yaşta % 66, üçüncü yaşta % 71 olmaktadır.

Anadan geçen ve Schick toksinini nötralize edecek kudrette olan bir antitoksin seviyesinin virülan suşla husule gelmiş enfeksiyona karşı çocuğu koruyacağı yüzde yüz iddia edilemez.

Hastalığın fazla bulunduğu yerlerde, bilhassa şehirlerde sübklinik geçirilen intanlar, devamlı olarak Antijenle temas muafiyetin esaslı olarak yerleşmesine sebep olur.

Bu sebeple kâhillerde difteriye karşı hassasiyet hemen hemen hiç görülemez. Gerek aktif gerek passif muafiyet zamanla azalabilir veya tamamen zail olur.

Bazı ırklar, Milletlerin difteriye karşı hassasiyeti kabul edilmiştir. Meselâ İtalyanlar bu hastalığa daha ziyade hassas bulunmaktadırlar.

Difteri mücadelesine aşının rolü : Tecrübeler, dünya istatistikleri ve belirli neşriyat göstermiştir ki difteriden korunmanın yegâne çaresi aşıdır. Bugün bunu riyazî bir hakikat olarak ifade etmek mümkündür. Aşılamalardan sonra yapılan Schick testleri virajın % 100 olduğunu göstermiştir.

Difterinin tamamen ortadan kalkması muhtelif memleketlerde yapılan umumî aşı tathikatı kampanyalarıyla mümkün olabilmüştür. İngiltere ve Danimarka'da difteri bu sebeple mutad olarak görülen bir hastalık olmaktan çıkmıştır.

İngiltere'de 1941 den 1950 ya kadar 10 milyon çocuk aşılanmıştır bu rakam mevcudun % 70 ini teşkil etmektedir. 1941 de İngiltere'de 50.000 difteri vakası tesbit edilmişken 1950 de sadece 980 vaka görülmüştür. 1955 de ise vaka sayısını hemen de sıfırdır. Bu parlak netice ancak immünizasyonla alınabilmüştür.

Keza Danimarka'da 1945 de 2677 vaka varken bu miktar 1955 de milyonda birin de altında bulunmaktadır.

Fransız eski sağlık vekillerinden Hilary A. Marquand, difteri aşısı tatbikatının kamunlaşması sırasında Fransız Parlamentosunda irad ettiği nutukla "Difteri mücadelesinde ancak devamlı bir immunizasyon muzaffer olabilir" demekle hakikati belig bir şekilde ifade etmiştir.

Difteri immunizasyonunda aşının dozu, entervaller, aşılama yaşı çok mühim faktörlerdir.

Scheibel, Tulinius, Bojlen ve arkadaşları muhtelif dozlarda, muhtelif fasıllarla difteri anatoksini zerkleri yapmışlar ve her enjeksiyonu müteakip şahısların kanlarında antitoksin titrajı suretiyle neticeleri kontrol etmişlerdir.

En iyi immunizasyon dozunun cc. sinden 25 Lf. ihtiva eden anatoksin-den dördür hafta arayla 1'er cc. zerkir. İkinci zerkten iki hafta sonra kandaki antitoksin titresi 0.01 ünitenin üstünde bulunmuştur.

Aynı anatoksinde aynı fasıllarla iki defa 0.5 cc. (12.5 Lf.) yapmakla elde edilen netice % 98.4 dır. 4 defa 0.2 cc. yapmakla da % 100 muvafakiyetli sonuçlar alınmıştır.

Dünya Sağlık teşkilatının 1952 de Dubrovnik'te topladığı eksper —komitesinde formol— toksoidin (AF) birer ay fasılla yapılan üç enjeksiyonundan elde edilen bağışlılık % 95-97 olarak kabul edilmiştir.

Adsorbe anatoksinlerde bu nisbet biraz daha yüksektir (% 99) Adsorbe aşılar da iki enjeksiyonun کافی geleceği açıklanmıştır. Entervaller 4 haftadan az. 12 haftadan fazla olmayacaktır. 10 yaşına kadar çocuklarda Schick testine lüzum yoktur. 10 yaşından yukarı olanlarda Schick ile hassasiyet aranması, büyük reaksiyonları önlemek endişesi ile lüzumlu görülmektedir.

Rapel dozlar immunizasyondan sonra ilk beş yıl içinde 1 cc. olarak yapılmalıdır. İkinci rapel 10-12 yaşlar arasındadır.

İlk aşılamayı, çocuk immunizasyonu için en uygun olan Difteri - Tetanoz - Boğmaca kombinasyonu ile yapmak muvafık olur. Çocuk yaşlarına göre dozlarda bir değişiklik yoktur.

Brut, mayi anatoksinler deri altına, adsorbe aşılar ise adale içine yapılır.

Müessesemizde difteri anatoksini proteose-peptone ve Muller - Miller aksesuarları vasatına PW. 8 Toronto suşunu ekterek elde edilen toksine

% 0.3 formaldehide ilâvesi ve 40 derecelik etüvde kuraklaşması suretiyle hazırlanmaktadır.

Rutin olarak 50-70 Lf. elde etmekteyiz. Anatoksini brüt olarak ve sulandırılmadan veriyoruz. Her serisi elde edilen anatoksinde asgari 1 cc. de 50 Lf. bulunmaktadır.

Aşının immünizan kudreti mümasil yabancı Enstitülerde hazırlananlardan daha üstündür. Halen Enstitümüzde hazırlanan difteriden başka difteri ile kombine aşlar şunlardır : Difteri - Tifo, Difteri - Tetanoz - Tifo, Difteri - Tetanoz, Difteri - Boğmaca ve Difteri - Tetanoz - Boğmacadır.

Anatoksin aşlarının (Difteri ve tetanoz) bakteri aşları ile kombinasyonlarını tercih etmek daha uygundur; zira bakteri aşları ile karışık olan anatoksinlerin immünizan kudretleri birkaç misli artmaktadır.

Yapılan deneyler bu husus açık olarak belirtmiş bulunmaktadır. Bizim difteri immünizasyon şemamız da Dünya sağlık teşkilâtı tavsiyelerine uygun olarak dörder hafta arayla üç enjeksiyondur. Çocuk ilk yaş sonlarına doğru aşılanır, 4-5 sene sonra bir booster doz yapılır, okul çağında tekrar edilir.

Aşılamada görülebilen reaksiyonlar : Difteri aşılamaında görülmesi mümkün reaksiyonların aşının tabiatı, miktarı ve aşılanan şahsın yaşı ile sıkı alakası vardır. Pürifiye aşuların reaksiyonları daha azdır. Mamafih non spesifik proteinlerden kurtulmuş olmakla beraber antoksinle bağlı spesifik proteinlerden kurtulmağa imkân yoktur. Ekspertler komitesi 24-48 saat devam edebilen ve 20 mm. yi tecavüz etmeyen aşı mahallindeki kızamık ve infiltrasyonu ve 2-3 gün sürebilen ve 38 santigradı tecavüz etmeyen hararet yükselmesi gibi umumi reaksiyonu pürifiye aşular için dahi normal kabul etmektedir.

Çocuklarda reaksiyon hiç görülmez veya pek az raslanır, 10 yaşını müteccaviz çocuklarda ve kâhillerde aşı reaksiyonuna daha çok raslanır.

1 cc. zerkedilen aşıyla 0.2 cc. zerkedilen arasında mevzii ve umumi reaksiyon bakımından farklar vardır. Bu itibarla çok yüksek reaksiyon gösteren kimselerde dozların miktarı azaltılmak, enjeksiyon adetleri dörde çıkarılmak suretiyle immünizasyona devam etmek mümkün olabilir.

Kâhillerde hassasiyet aramak için Moloney testi yapılmaktadır. Bu, zerkedilecek anatoksinin 1/100 dilüsyonundan 0.10 cc. deriğine zerketmek ten ibarettir. reaksiyon görüldüğü takdirde dozları küçülterek immünizasyona devam etmelidir.

Adsorbe aşuların daha az reaksiyona sebep olduğu ve iki injeksiyonla muafiyet verme imkânı bahis mevzuu ise de son zamanlarda polio vakaları-

nın çok görüldüğü memleketlerde bu tip aşıların zerkinden sonra felçli vakaların sıklığı müşahedesi' adsorbe aşıları ikinci plana düşürmüştür.

Adsorbe aşıların saha tatbikatı için, bilhassa memleketimizde pratik olmayacağı aşıkardır; zira bu tip aşılar adevle içine zerkedilirler ve ayrı bir teknik bilgiye ihtiyaç gösterir. aseptik abseler ve nodüllerin teşekkülü ihtimalleri de ayrı bir mahzurdur.

Bilindiği gibi memleketimizde tasfiye edilmemiş brüt anatoksin kullanılmaktadır. Biz şahsan yaptığımız ve takip ettiğimiz tatbikatta mühim reaksiyonları binde 3—4 nisbetinde gördük. Memleketimizde difteri aşısı ilkokullarda tatbik edilmekte kâhillere yapılmamaktadır.

Kitle tatbikatında dikkate alınacak hususlar : Bir kitle immünizasyonu elde edebilmek için memlekette bu hastalığa maruz nüfusun sagarı % 70 ini aşımak icabeder. Bazı mahallerde bir kısım çocukların aşımması eradication bahsında hiçbir meseleyi halletmez.

Bu hususta ferdi korunmadan ziyade, kitleyi nazarı dikkade alan bir immünizasyon plan ve programı yapmak icabeder. Aşı ile hastalığı yok eden memleketler bu yolu tutmuşlar ve muavaffak olmuşlardır.

Memleketimizde difteri aşısı tatbikatı pek yavaş yürümektedir. sağlık teşkilatının koruyucu hakimlikle çalışacak pek az vakit vardır.

Soñ yıllarda (1951 — 1955) tatbik edilen difteri aşısı miktarları şu şekildedir:

1951	129. 485
1952	132. 414
1953	306. 879
1954	420. 349
1955	423. 892

Türkiyede' de 14 yaşındaki nüfus adedi takribi bir hesapla 8 milyondur. Tatbik edilen aşısı bu nüfusa nisbet edersek % 5.3 dür.

8 milyon hassas çocuk kitlesinden 400.000 kişinin aşımması hiç bir meseleyi halletmez. Halbuki memleketimizde bu hassas kütlenin % 70 ini, yani 5 milyon çocuğu aşımamak lâzımdır.

Bu iş için 10 ton difteri anatoksinine ihtiyaç bulunduğu bilhesab anlaşılmaktadır. Malzeme, personel ve tahsisat verildiği takdirde bu miktar aşımın Hıfzıssıhha Enstitüsünde ihzarı her zaman mümkündür.

Memleketimizde, bilhassa büyük şehirlerde ilkokullarda difteri — tifo veya difteri — tifo tetanoz aşısı muntazaman tatbik edilmektedir. Aşı mü-

him olan mektep çağından evvel, 7 yaşından küçük çocukların korunması işidir. Difteri I—5 yaşlar arasındaki çocuklarda tahribat yapmaktadır.

İleri memleketlerde koruyucu hakimlik mevzuuna fevkalide önem verildiği bilinen hakikatlerdendir. Oralarda Devletin esas varfesi vatandaş hasahlktan korumaktır. Tedavi hakimliğini sigorta ve mümasilî teşkilat devletten daha iyi idare etmektedirler. İmmünizasyona önem veren memleketlerde her şahsın matbu aşı kartı bulunur. Yapılan aşılar buraya muntazaman kaydedilir.

Umumi Hıfzıssıhha kanununa göre, kanun yalnız çiçek aşısını mecbur tutmuştur. Buna rağmen memlekette çiçek görüldüğü zaman büyük veya küçük bir epidemiyeye münecer olur. Yurdumuzda şimdiye kadar çok mükemmel yürütülmüş olan B.C.G. aşısı mevcuttur ve ciddi iftihar mevzuudur.

Bunun dışında hiç bir immünizasyon plânla programlı yürütülemezdir.

Koruyucu hakimlik mevzuunda çalışan dispanserleri çoğaltmak mevcut Sağlık merkezlerinin de faaliyetlerini artık bu istikamette geliştirmek suretiyle mntakalarındaki immünizasyon işlerini, koruyucu hakimlik işine

giren tüberküloz, frengi, sıtma sanitasyon, nutrition meselerini gördürmek ve iptidai, noksan malzeme ve bilgi ile çalışan bir hastane tertibinden kurtarmak lâzımdır.

O Z E T

Türkiye'de difteri, son yıllarda pek fazla bir artış göstermekte morbidite nisbeti tifo, kızamık, boğmaca gibi hastalıklarla aynı seviyeye ulaşmış bulunmaktadır. 1957 yılı nisbetleri 100.000 de hesabı ile tifo için 21.4, boğmaca için 20, kızamık için 82 ve difteri için ise 20.1 dir.

Az gelişmiş memleketler hariç, koruyucu hekimliğin inkişafa mazhar olduğu memleketlerde difteri devamlı olarak azalmakta ve immünizasyon yoluyla yokedilme yoluna girilmiş bulunmaktadır. Bizde durum tamamen tersine tecelli etmiş, difteri seneden seneye çocuk sağlığını tehdit eder bir nisbete ulaşmıştır. 1957 de vaka adedi 4830 dur. Bunlardan 670 çocuk ölmüştür. Bu hergün yurdumuzda vasatı 13-14 kişinin hastalığa yakalandığını ve bunlardan ikisinin de öldüğünü gösterir.

Bu nisbetler Sağlık makamlarına yapılan resmî ihbarlardan çıkarılmıştır. Hakikatin daha da yüksek olduğunu kabulde hata yoktur.

Difteride mortalite de diğer memleketlere kıyasla yüksektir. Vasatı

mortalite % 12.5 dur. Bu da vakaların gözden kaçtığı, teşhis hatalarına, daha ziyade ağır vakaların ihbar edilmekte olduğunu gösterir.

Ramon (1913) un anatoksini keşfinden sonra difteri immünizasyonu ile eradication imkân dahiline girmiş ve sistemli ve plânlı bir aşılama kampanyasının hastalığı yok edeceği riyazi bir hakikat olarak kabul edilmiştir.

Bir memlekette, immünizasyon yoluyla hastalığın önüne geçebilmek için hassas şahısların % 70 ini aşılamak icabeder.

Memleketimizde 14 yaşından küçük çocuk nüfusu vasatı 8 milyondur. Bu hesapla takriben 5 milyon çocuğu aşılamamız icabedecektir.

Koruyucu hekimlik tesislerini çoğaltmak, mevcut sağlık merkezlerini bu istikamette geliştirmek şartıyla bu hususların rahatça teminine imkân hasıl olur. Nitekim Türkiye'de B.C.G. immünizasyonu iftihar edilecek bir mükemmellikte halen de devam etmektedir.

Memleketimizde senede vasatı 500.000 çocuk aşılanmaktadır. Bunlar büyük şehirlerdeki ilkokul öğrencileri ve meraklı kimselerin çocuklarından ibarettir. Asıl gaye 1 - 5 yaşındaki çocukları muaf tutmak olmalıdır. Immünizasyon şeması eksperler komitesinin tarif ve tavsiye ettiği vecihle 4 haftadan sık ve 12 haftadan fazla aralıklı olmamak şartıyla yaş gözetilmeden 1 cc. dir. Bakteri aşularıyla kombine aşular daha iyi muafiyet verirler. Kullandığımız bürüt, mayi anatoksindir. Adsorbe aşular, poliomyelitisin sık görüldüğü memleketlerde felçlere sebep olduğu bildirildiğinden gözden düşmektedir. Bunların zerk teknikleri de oldukça külfetlidir. (adele içi) Müessesemizde hazırlanan anatoksinin 1 cc. si 50 - 70 Lf. ihtiva eder. Sulandırılmadan verilir.

Aşı reaksiyonları bilhassa 10 yaşından büyük çocuklarda ve kâhillerde görülür. Reaksiyonlar Moloney testi ile araştırılır (kullanılan anatoksinin 1/100 dilüsyonundan 0.10 cc. deri içi zerk).

Tecrübelerimize göre bizde büyük reaksiyonlar $\frac{1}{100}$ 3 - 4 nisbetinde görülmektedir. Fazla reaksiyon görülen şahıslarda dozları azaltmak ve enjeksiyon adeni fazlaştırmak mümkündür. Tatbikat esnasında Schick ile araştırma yapağa lüzum yoktur. Kâhillerde aşı bahis konusu ise Schick ile hassasiyet araştırması yapılır. Serumda cc. de 0.01 antitoksinin mevcudiyeti korunma için kâfi bir seviye olarak kabul edilmektedir. Schick testi yapıldığı andaki muafiyet durumunu gösterir.

Schick toksinini nötralize edecek kadar uzviyette antitoksin mevcut olmasına rağmen toksik bir suşla husule gelen enfeksiyon müvacehesinde şahus hastalığa tutulabilir.

L I T E R A T U R E

- 1 — Yusuf YUNCA — Şehnel ve Tetanus Muayenesi Bakımlı Tıbbi İstatistik jılızı (1945-1955) 1956.
- 2 — Necmettin AKYAY — İki 10 yıl içinde meydana gelen difteri vakalarının tetkiki ve bir ilkokulda ruzulu paratizmaları. Türk Hıyzen ve İla. dergisi Cilt 13 No. 2 1955.
- 3 — Necmettin AKYAY — Davut OZLAKDA — Kıy çocuklarında difterije karşı bağışıklık artırılması için bir çalışma. Türk Hıyzen ve İla. dergisi Cilt 13, No. 1, 1955.
- 4 — Necmettin AKYAY — H. Nurettin FİŞEK — Akımlımlık testleri adanbe yöntemi difteri testi. Türk Hıyzen ve Tec. İla. dergisi Cilt 17, No. 1/2, 1957.
- 5 — Rapports Technique — Organisation Mondiale de al Santé, 1955.
- 6 — Scheibel — Tullius, Doğan and all. — Immunization of adults against diphtheria. Acta pathologica Scandinavica, T. XXV, Fasc. 3, 1948.
- 7 — Scheibel, Tullius, Doğan — Maltose tests and its applications to vaccination of adults. Acta medica Scandinavica, T. XXVI, Fasc. 4, 1949.
- 8 — Scheibel and H. Tullius — Immunization of adults against diphtheria. T. Vol. XXVII, Fasc. 1, 1950.
- 9 — Scheibel and Erud Doğan — Combined diphtheria and tetanus immunization — Acta pathologica Scandinavica, Vol. XXV, Fasc. 1, 1948.
- 10 — Kızılk İstatistik jılızı — 1947-1950 İstatistik Ürün İla. 1951.
- 11 — Nurettin FİŞEK — Çocuk immunizasyonu — Konferans, 1956.
- 12 — Johannes EPSEN — Effects of tetanus immunization of children with triple vaccine (Diphtheria-tetanus-pertussis) Amer. Journal of Public Health, Vol. 45, No. 3, 1955.
- 13 — KEMALİYE ve OLIVEKİ Lou — L'influence des conditions sociales sur l'immunisation. La semaine des hopitaux de Paris, 25 ansée, No. 58, 1949.
- 14 — HOLT L. B. — Diphtheria — prophylaxis, WHO report, 1952.

**DIPTERIA IN TURKEY AND POSSIBILITIES
OF ITS ERADICATION BY MASS IMMUNIZATION**

Necmettin AKYAY M. D.

E. Bayraktar Central Institute of Hygiene — Ankara

Diphtheria in Turkey has increased greatly in the recent years and its rate of morbidity has reached to the same level of typhoid fever, measles and whooping-cough. In 1957, the rates per 100,000 were for typhoid fever 21.4, for whooping-cough 20, for measles 82 and for diphtheria 20.1.

With the exception of the underdeveloped countries, the diphtheria is decreasing continually; this being achieved by immunization in the coun-

tries in which the preventive medicine has improved greatly. In our country, the situation has become just the opposite, and diphtheria has reached to such a rate that it threatens the health of the children. In, 1957, the number of cases was 4830. 670 children died out of this number. This indicated to the fact that approximately 13-14 persons catch the disease every-day and two die out of this figure, in our country.

These figures were derived from the official notifications done to the Health Authorities. Therefore, it would not be wrong to accept that the real incidence of the disease is higher than these figures.

Mortality rate of diphtheria is also higher in Turkey when it is compared with the other countries. Approximate mortality rate is 12.5 %. This shows that all the cases are not notified; there are mistakes in diagnosis of the disease and that rather heavy cases are being notified.

After the discovery of toxoids by Ramon (1913) the eradication of diphtheria became possible by immunization. It is accepted as a mathematical fact that a well planned and systematic vaccination campaign can very well eradicate the disease.

In order to prevent the disease by immunization in a country, it is necessary to vaccinate 70 per cent of the sensitive persons.

The population of children under 14 years of age in Turkey is 8 million. It means that approximately 5 million children should be vaccinated.

This can easily be achieved by increasing the number of Institutions dealing with the preventive medicine and by improving the existing health centers towards this direction. However, the BCG vaccination campaign are being continued in such a perfect way that one can be proud of.

In our country, approximately 500.000 children are vaccinated per year. This figure includes the primary school children in big cities and children of more fastidious parents. But the main purpose is to immunize the children between 1 and 5 years of age. As it is recommended by the Expert Committee on Immunization Scheme, the amount to be vaccinated should be 1 cc. each time provided that it is not carried out more frequent than 4 weeks and not longer than 12 weeks. Combined vaccines with bacterial vaccines give much better immunization. The crude we use is liquid toxoids. Adsorbed vaccine is losing its value because it is informed that it causes paralysis in the countries where poliomyelitis are frequently encountered. Moreover, the technique of its administration is rather difficult (intramuscular). 1 cc. of toxoid prepared in our Institute contains 50-70 Lf. It is given without diluting.

Reaction to this vaccine are especially observed among big children older than 10 years and adults. The reactions are found out by Moloney test (by intramuscular administration of 0.10 cc. of 1/100 dilution of toxoid).

According to our experiences, big reactions are observed 3 - 4 per cent. For the persons who give big reactions, it is possible to decrease the doses and increase the number of injections. During application it is not necessary to make test with Schick. If the adults are to be vaccinated, sensitivity are tested with Schick. It is accepted that presence of 0.01 toxoid per 1 cc. in Serum is an enough level of protection.

Although there is enough toxoids in the body, which can neutralize the Schick toxine, the person can catch the disease in case of infection which may occur with a toxic strain.

TENEFFÜS SİSTEMİ VİRUS HASTALIKLARI, BU KONUDAKİ YENİLİKLER VE ARAŞTIRMALARIMIZ [*]

Prof. Dr. Zühdi BERKE, Dr. Azmi ARI M.P.H., Dr. Elhan ÖZLUARDA
Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü, Viroloji Şubesi

GİRİŞ

Teneffüs cihazının muhtelif kısımlarının, amili virus olan hastalıkları büyük bir grup teşkil eder. Bu cihazın üst kısımlarının amili virus veya bakteri olan hastalıkları da Gripal Enfeksiyon adı altında toplanmışlardır. İnfluenza virus tiplerinden birinin veya bu tiplerin varyant soylarından biri tarafından husule gelen sporadik veya epidemik şekilde seyreden İnfluenza pnömonileri, Psittacosis - Ornithosis, Primer atipik pnömoni (PAP), bir kısım Adenovirus enfeksiyonları, süt çocuklarının İnterstitiyel Plasma Hücreli Pnömonisi, Q - humması ve bunların bazan ağır seyreden şekilleri birbirlerine çok benzerler. Bunlardan başka amilleri esas itibariyle pnömotrop olmayan kızamık, kabakulak pnömonileri, koriyomenenjitis ve daha bazı nadir hastalıklar (Dengue, Rift vadisi humması . . .) aynı klinik belirtileri verirler.

Amili virus olan bazı teneffüs cihazı hastalıklarının klinik belirtilerine göz munzam gıçası ve lenfoid uzuvlardaki hastalık belirtileri de katılırlar. Bunların hepsinde ateş, bazan pek az muhatı balgamlı veya balgamsız kuru taharrüş öksürüğü, yukarı teneffüs yolları mukoz ve konjonktivadaki konjesyonlar, baş, etraf ve göğüsteki ağrılarla umumî arazlar, göğüsteki fiziki ve röntgenolojik belirti ve bulgular hemen az çok aynı olduğundan, bunları klinik belirtiler esası üzerine tefrik etmek mümkün değildir.

Yukarı teneffüs yollarının, farinksin, konjonktivanın iltihabi hadiselerine bazan bakteriler de iştirak ederler ve karışık hastalık tabloları meydana getirebilirler.

Bunlardan başka amili henüz bilinmeyen ve virus olmasından şüphelenilen hastalıklar da vardır; bunlar da ayrı ayrı araştırma konusu teşkil ederler.

Bukadar büyük bir grup teşkil eden teneffüs cihazı hastalıkları üzerinde yapılacak tetkikler ve bu hastalıkların teşhislerinde klinik belirtileri ele almakla beraber bir taraftan mikroskopik, bakteriyolojik ve serolojik vasıtalar

[*] VIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresinde takdim edilmiştir.

kullanarak bakteri, fungus ve protozoer intanlarını tefrik etmek, hatta aynı zamanda virus ve riketsiya infeksiyonlarını araştırmak lâzımlanmaktadır.

Virus ve riketsiya infeksiyonlarının teşhialerinde esas itibariyle aynı metodlar (ovokültür, nesîç hücre kültürlerine ekme, serolojik testler) kullanıldığından, amillerinin virus olmalarına ihtimal verilen ve klinik belirtileri az çok birbirine benzeyen teneffüs sistemi infeksiyonlarını toptan ele almak, kültür ve serolojik araştırmaları hem virus hem riketsiya (Q - humması) bakımından yapmak zarurati vardır.

Virus ve riketsiya hastalıkları, ilâzımuna göre ya virus izole ederek yahut serolojik testler yardımı ile teşhis edilir. Burada teknik tafsilât verilmeyecektir.

Virus ve riketsiya infeksiyonları belirsiz tarzda seyretmiş olsalar dahi, bu amillerle infeksiyona uğramış şahısların kanlarında, hatta bazılarında çok erken olarak kompleman birleştiren (K. B.) ve virüsü nötralize eden antikorlar teşekkül eder.

K. B. antikorlar tiplere, hatta gruba, virüsü nötralize eden antikorlar ise soya has olduklarından tefriki teşhisiye yardım ederler. K. B. antikorlar erken kaybolurlarsa da virüsü nötralize eden antikorlar uzun zaman, hatta hayat boyunca devam edebilir; geçmiş bir intanı gösterme bakımından kıymet ifade eder. Psittacosis - Ornithosis ve Q - hummasında K. B. antikorlar senelerce devam edebilir. Her virus ve riketsiya intanında mevcut huasiyetleri ayrıca dikkate almak lâzım gelmektedir.

Serolojik müsbet bir netice, daima klinik belirtileri ile influenza teşhis edilmiş yeni bir vakaya ait olmayabilir. Bununla beraber, çok defa klinik bakımından influenza teşhis edilmiş vakaların serolojik teşhislerinin menfi çıkmadığı görülmektedir. Serolojik testlerin neticeleri hakkında hüküm vermek çok mühimdir. Bulunmuş olan müsbet reaksiyon yeni bir virus veya riketsiya intanını göstermesi için hastadan iki - üç hafta ara ile alınmış çift serum muayene edilmesi ve ikinci serumda titre yükselmesi görülmelî lâzımdır.

Muhtelif laboratuvarlarda hasta serumlarının muhtelif virus ve riketsiya antijenleri ile yapılmış serolojik muayeneleri teneffüs cihazının virus infeksiyonları konusunda çok aydınlatıcı olmuştur. Burada vereceğimiz bir kaç misal hakikaten çok şayanı dikkattir.

Walter Kikuth (3) un 1953 - 1956 senelerinde 5400 serum üzerinde influenza, psittacosis - ornithosis, Q - humması bakımından yapmış olduğu mikro K. B. testinde bulduğu neticeye ait çizelge aşağıda aynen verilmiştir (Tablo : 1).

Bu çizelgede muayene edilmiş serumlardan kaçının virus ve riketsiya antikorları taşıdığı ve hakikaten müsbet neticelerin küçümsenmeyecek kadar fazla olduğu görülmektedir.

Weyer ve Lippelt (4) Hamburg Tropikal Hastahklar Enstitüsünde

muayene edilmiş 2844 serumdan 496 sı yani % 18.7 sinin psittacosis - ornithosis virusuna karşı antikor taşıdıkları görülmüştür.

Tablo : 1
1955 - 1956 senelerinde teneffüs sistemi virus enfeksiyonlarının serolojik muayeneleri

Yıllar	Influenza		Psitt - Ornith.		Q - humması	
	Hasta S.	Müspet	Hasta S.	Müspet	Hasta S.	Müspet
1955	2 205	A 653	54	12	17	2
		B 579				
		1 632				
1956	2 205	A 614	96	22	15	-
		B 231				
		867				
Toplum	5 460	A 1 267	140	34	32	2
		B 623				
		1 899				

İngiltere'de 1956 senesinde (5) teneffüs yolu intanına musab hastalara ait 615 serumun laboratuvar muayeneleri sonunda 114 (% 18.1) ünde virus ve riketsiya antikorları bulunmuştur. Muhtelif antijenlere karşı müspet netice sayıları aşağıda gösterilmiştir.

Antijenler	Sayı	%
Influenza A	60	9.7
Influenza B	0	0
Influenza C	2	0.3
Influenza D (Sendai v.)	18	2.9
Adenovirus	16	2.3
Psittacosis	11	1.8
R. Burneti	5	0.8
Str. MG	2	0.3
	114	18.1

Klinik bakımdan atipik pnömoni (PAP) teşhis edilmiş vak'aların % 16 sı influenza, % 2 si psittacosis - ornithosis grubuna ve takriben % 5 i de Q - hummasına ait bulunmuştur. Bundan geride kalan yüzde sayısının mühim bir kısmının da APC virus intanı olması ihtimalden uzak değildir.

Virolojide kültür usullerinin ve virus seroloji tekniğinin inkişaf ettirilmesi ile bir çok müphem noktalar oldukça aydınlatılmıştır. Son senelere kadar amilî izole edilmemiş, lakin virus olması üzerinde durulmuş bir çok

- a) Psittacosis - Ornithosis virusu,
- b) Lymphogranuloma - Inguinalis virusu,

2 — Küçük viruslar

- a) İnfluenza virusu tip A
 - “ B
 - “ C
 - “ D (HVJ yahut Sendai virusu)

b) Diğer myxoviruslar

- Grup I (CA virusu
 - (HA1 “
 - (HA2 “
- Grup II (Echo 10 virusu
 - (Echo 20 “
 - (U (Uppsala) “
 - (JH “
 - (Peoln “
- Grup III(CCA “
 - (Coryza “

- c) PAP virusu (Soğuk Ağı ve Str. MG Ağı. müsbet, yüksek ateşli, kuru öksürüklü vak'aların önemli muhtemelen Eaton tarafından izole edilmiş virus)

d) Adenoviruslar

- Tip 1 ve 2 Çocukların adenoid nesichlerinden izole edilmiş, henüz müstakil bir hastalık ile münasebeti bulunmamış,
- Tip 3 Hat faringokonjonktivitlerden izole edilmektedir; bu tip insanların mes'ulü,
- Tip 4 ve 7 Hat teneffüs yolları hastalığı (ARD) amili,
- Tip 6 Foliküler konjonktivitis (Enstitümüzde anjinal bir vak'adan izole edilmiştir.)
- Tip 8 Epidemik keratokonjonktivitis,
- Tip 9 ve 12 Teneffüs yollarının muhtelif enfeksiyonlarından izole edilmiştir.
- Tip 13 ve 14 Maymunların teneffüs yolu enfeksiyonlarından izole edilmiştir.

- 3 — Aslen pnömotrop olmayan, lakin tili olarak pnömoni yapan viruslar (Su çiçeği, kızamık, çiçek, kabakulak, tifüs, koryomeningitis)

4 -- Virus olması muhtemel pnömoni ömilleri

K. 8 humması (Kobe, Japonya)

Magrassi ve Leonardi'nin eosinofil - monositli pnömonileri.

Wasa, müsbet olan pnömoniler.

PAP (virus) izole edilmemiş ve soğuk Agl. ve Str. MG Agl. menli olan)

Bizim tertip ettiğimiz Tablo : III ve IV te teneffüs sisteminde hastalık ömili olan bütün viruslar ve bunların sebebiyet verdiği hastalıklar umumi surette gösterilmiştir.

Buraya kadar teneffüs sisteminin virus infeksiyonları, bunların ömilleri ve gruplandırılmaları hakkında umumi bir fikir verdikten sonra, sıra ile küçük viruslardan başlayarak her birlerine kısaca temas edilecek ve yapılan tecrübeler izah edilecektir. Bu esnada influenza virusunun tipleri ve varyantları üzerinde durulacak, 1957 influenza pandemisinin Türkiye'deki durumu, influenza virusu tiplerine ve Asya Gribi virusuna antibiyotiklerin ve bazı kemoterapötiklerin ve bilhassa kinin ve nitromin'in tesiri ve muafiyet tecrübeleri neticeleri verilecektir.

Bundan sonra, kısaca Myxovirüslere PAP ye temas edilecek, Adenovirüsler hakkında kısa malûmat verildikten sonra, Enstitüde izole edilmiş Adenovirus Tip 6 izah edilecek, en sonra teneffüs cihazı virus infeksiyonlarının Türkiye'de yayılışı hakkında yapılacak küçük araştırmalarımızın neticeleri verilecektir.

I N F L U E N Z A

Influenza veya grip, influenza virus tiplerinden veya bunların varyant soylarından birinin teneffüs sistemi epitel tabakasında husule getirdiği hat nezlevi litihaptan ibarettir.

Çok bulaşıcı olan influenza, muhtelif şiddette epidemiler şeklinde seyrederek; bu epidemiler arasında sporadik vak'alar görülür. Umumiyetle her otuz kırk senede bir hastalığın pandemiler şeklinde görüldüğü müşahade edilmektedir.

Influenza virus tiplerinin (A, B, C, D) veya varyantlarından birinin husule getirdikleri hastalıklar arasında klinik belirtiler bakımından bir fark yoktur. İhtilâf etmemiş influenza vak'aları, yukarı teneffüs yollarının orta şiddette nezle belirtileri ile seyrederek. Bu hal mutad olarak epidemilerin başlangıcında görülür. Bazan virusun akciğere inerek pnömoniler yaptığı görülür.

Umumiyetle influenza virusu vücuda derin olarak nüfus etmez. İnfluenzadaki şiddetli hastalık belirtileri bilhassa bitkinlik halinin kat'i olmakla beraber, virusun nesic hücrelerini harap etmesi neticesi meydana çıkmış toksik mahsulüta veya endotoksine benzeyen maddelerden ileri geldiğine ihtimal verilmektedir.

Virus bazan, viremi yapabilir, nadiren merkezi sinir sistemine geçtiği vakidir.

Epidemilerde influenza vak'alarını tanımak mümkün ve kolaydır. Münferit vak'aları bilhassa epidemiler arası sporadik vak'aları klinik belirtilere istinad ederek teşhis etmek kolay değildir. Hastalığın umumi klinik belirtileri, teneffüs sisteminin diğer virus infeksiyonlarına çok benzer. Hastalığın hakiki teşhisi virolojik usullerle mümkündür.

Influenza virusunun referens soyları :

Influenza virusu izolasyonu ve araştırma tekniği kurulduktan sonra, her memlekette muhtelif epidemilerde her tipten pek çok sayıda virus izole edilmiş, bu arada, aynı tip içinde bulunan virusların bazı hususiyetler gösterdikleri müşahede olunmuştur.

1949 senesinde, Londra'da "Millî Tıp Araştırma Enstitüsü"nde influenza konusu toplantısında, dünyanın her tarafında o tarihe kadar insan hastalıklarından izole edilmiş ve bu enstitüye gönderilmiş 100 virusun antijen bünyeleri incelenmiştir.

Bu toplantı çalışmaları sonunda her tipte dominant ve sabit antijenik vasıflar esas tutularak, her tip veya tali tip grubu için muayyen virus soyları, grup veya tali grup mümessili referens virus soyu olarak kabul edilmişlerdir.

1953 senesinde "Dünya Sağlık Teşkilatı İnfluenza Merkezi"nin, İnfluenza Expert Komitesinin birinci raporunda influenza virusunun A tipleri, prototiplerine göre, başlıca üç gruba, (WS, PR8, PM1) taksim olunmuşlardır. Bundan sonra, Davenport ve mesal arkadaşları (8) ve başkaları tarafından da yapılmış esaslı serolojik araştırmalar, daha evvel 1917-18 influenza pandemisi amilinin domuz influenza virusu (S15) na çok yakın olduğu hususundaki delilleri tasdik etmiştir. Bu buluşa dayanarak Alick Isaac ve C. H. Andrewes (9) ayrı bir domuz virusları grubu yapılmasının doğru olacağı fikrindeyler. Bu kabul edildiği takdirde, daha evvel izole edilmiş olan A virusu soylarından antijen bünyesi bakımından çok uzak olan Asya Gribi virus soyunun, beşinci bir grup teşkil etmesi icabettiğini ileri sürmüşlerdir.

Bu duruma göre A tipi virus soyları aşağıda yazıldığı şekilde gruplandırılabilir :

Influenza A— WS (1933, England)	Londra	Smit, Smit, Andrew, ve Laidlew
Influenza A— PR8 (1934, Puertorico)	Puertorico	Francis
.. A— FM1 (1947, USA)	F. Monmouth N. J.	Army Med. School Schop
.. A— (S15)		Schop
.. A— (Axya suşu (1957, Singapore)	Singapore	—

Influenza B, C, D tiplerinin referens soyları da aşağıda gösterilmiştir :

Influenza B— Lee (1940, USA)	New York	Francis
.. B— Bon (1943, Australia)	—	—
.. C— 1233 (1947)	—	—
.. D— Sendai (1952, Japonya)	Sendai	Sano ve ark.

Yakın zamana kadar influenza B tipi için referens suş olarak yalnız B Lee suşu kabul edilmesine mukabil, 1952 senesinde Hollanda'da seyreden influenzaya benzer intanda B Lee suşuna karşı antikor yükselmesi tesbit edilmediği balde, aynı serumlar influenza B Bon suşuna karşı bir antikor yükselmesi göstermişlerdi. Bu müşahededen sonra influenza B için B Bon suşunun da referens olarak kabulüne karar verilmiştir.

Influenza C ve D tiplerinin yukarıda verilmiş olan virus soylarından başka bir virus soyu bulunamamış olduğundan, hali hazırda influenza C—1233 (1947) ve influenza tip D (Sendai) virus soyları bu tiplerin referens soylarıdır.

Influenza virusu tiplerinin antijen bünyeleri ve tip varyantları :

Influenza virusunun A tipinin antijen bünyesi son derece değişebilir ve vasfına maliktir. B tipi ise bu bakımdan daha az labildir. C tipinin antijen bünyesinin sabit olduğu görülüyor. D tipi üzerinde bir fikir ileri sürülecek kadar mühim çalışmalar yapılmamıştır.

Influenza amilinin izole edilmesine muvaffak olduktan sonra bu hastalık epidemilerini önleme maksadı ile koruyucu aşı hazırlama konusu üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu konu üzerindeki araştırmalar influenza viruslarının antijen bünyesinin öğrenilmesine ve epidemilerin zihur ve yayılmalarının sebeplerinin aydınlatılmasına yardım etmiştir.

1943 ve 1946 senelerinde Amerika ve İngiltere'de seyreden grip epidemilerinde bu hastalığa karşı aşı tatbikinden iyi netice alındığı halde aynı memleketlerde 1947 epidemisinde hastalık amilinin A tipi olmasına rağmen, daha evvelki epidemilerde izole edilmiş A tipi ile hazırlanmış aşının epide-

miyi önleyememesi bu virus tipleri üzerinde geniş araştırma yapılmasına lüzum göstermiştir.

Muhtelif epidemilerde izole edilmiş olan aynı tip viruslarla hazırlanmış olan antiserumlarla yapılmış çapraz serolojik testler, 1947 grip epidemisi, amili ile daha evvelki epidemilerde izole edilmiş A tipleri arasında oldukça ayrılık bulunduğunu göstermiştir.

Bu netice bir taraftan influenza virus tiplerinde antijen bünyeleri birbirinden ayrı soyların bulunduğu diğer taraftan influenza epidemilerinde, şahısların infeksiyondan korunabilmeleri için kullanılacak aşuların ancak epidemiye sebep olan virus ile hazırlanması lüzum geleceği öğrenilmiştir.

1946—1947 den sonra meydana gelmiş olan influenza epidemilerinin evölüsyon istikameti aşağıda toplu olarak bir şema halinde gösterilmiştir :

1	2
CAM ve FM1 (1946 - 47) ye benzeyen viruslar	A/Sweden/3/50 (1950 - 51) e benzeyen viruslar (Scandinavian/50)
A/England/1/51 (1950 - Liverpool) e benzeyen viruslar	A/England/1/53 (1952 - 56) ya benzeyen viruslar (Scandinavian/53)
A/Eire/17/55 (1955 - Eire) a benzeyen viruslar	A/Netherland/36/56 ya benzeyen viruslar (Dutch/56)

Muhtelif memleketlerde epidemilerde ve epidemiler arasında görülen sporadik vak'alarından izole edilmiş virus soyları üzerinde WIC de serolojik testlerle yapılmış incelemeler bir çok kompleks neticeler meydana çıkarmıştır.

Evvelâ influenza virusunun her tipinin, yani A, B, C, D tiplerinin solübl antijenlerinin ayrı olduğunu, umum A tiplerinin aynı —S— antijeni bulunduğunu, diğer tiplerde de vaziyetin aynı mahiyet gösterdiği anlaşılmıştır.

Gelinciklerde her tipin solübl antijeni ile hazırlanmış hususi tip serumları ve K. B. testi ile, influenza virusu tiplerinin birbirlerinden ayrıldıkları, her tipte —S— antijen bünyesinin sabit tip vasfını taşıdığı kat'î olarak öğrenilmiştir.

Bundan başka, 1946 - 47 epidemisindenberi ve daha evvel izole edilmiş influenza viruslarının tip vasıflarının sabit olması karşısında, bilhassa A tipinin soy vasıflarının çok labil olduğu ve antijen bünyesinde değişiklikler husule geldiği, bu sebepten az çok devamlı antijen bünyeli yeni varyant soyların meydana çıktığı, bunların da yeni epidemilerin amili oldukları meydana çıkarılmıştır.

Bu antijen incelemelerinde, daha evvelki epidemilerde izole edilmiş vi-

rus soylarında dominant olan antijenik karakterin, sonraki epidemilerde izole edilmiş olanlarda kayıp oldukları veya sabit bir hal aldıkları, evvelki soylarda belirsiz olan antijen komponentinin son izole edilmiş olanlarda dominant bir hal aldıkları görülmüştür.

Influenza virusunun sabit olan ve tip vasfını taşıyan komponentler yanında belirsiz halde olan labil vasıfla komponentler konakçıda muhitten vaki muhtelif tesirler altında dominant ve devamlı mutasyon, uygun bir değişiklik, sabit kalabilen ve yayılma vasfını taşıyan yeni bir virus soyu meydana gelebilir bir hal alınca, bu yeni vasıf ile yeni bir soy meydana gelecek muhite hakim oluyor, bu suretle daha evvel mevcut olan bir soy yerine yeni bir soy kaim oluyor. Bu yeni soyun halk arasında yayılma şansı, bu yeni soya karşı az muafiyeti olan veya hiç muafiyeti olmayan insan topluluklarına rastlamasına bağlıdır. Böyle bir halde, topluluk arasında ani grip vak'alarının patlak vermesi ve yayılması ile hafif veya şiddetli epidemiler zahir edebilir.

1946—47 influenza epidemisi amil olan A tipi varyantı, A—FM1 virus soyunun, A tipinin antijen bünyesinde belirsiz olan komponentlerinden birinin dominant bir hal alması ile meydana gelmiş ve 1946/47 epidemisini meydana getirmiş olması mümkündür.

Bir epidemi hatta bir pandemi mutasyon ile meydana gelmiş bir veya iki virus soyu tarafından vukua gelir; meselâ 1946—47 epidemisi ve 1957 pandemisinde yalnız bir virus soyu izole edilmiştir.

Bazan bir epidemi bir kıt'a sathında aynı zamanda ve aynı şartlar tesiri ile meydana gelmiş iki ayrı mutasyon soyları ile husule gelmiş olabilir.

1950 — 51 influenza epidemisinde A tipinin iki varyant soyu izole edilmiştir: bunlardan biri İsveç'te izole edilmiş A virusu mutasyon soyu olan A/Sweden/3/50 veya Scandianvian/50, diğeri Liverpool'da izole edilmiş olan A/England/1/51 dir. Her iki virus soyu ayrı ayrı yayılmışlardır.

Bir kıt'ada, bir mevsimde aynı tipin ayrı iki soyunun meydana gelmesi ve epidemi husule getirmesi, bu varyantların ayrı şartlar tesiri ile meydana gelebildiğinin delilleridir.

Bir epidemi meydana getirmiş olan bir tip veya tip varyantı virus soyunun uzun zaman baki kalmadığı ve tedricen kaybolduğu müşahede edilmektedir.

WIC nin tetkiklerine ve raporlarına göre, 1955 senesindenberi Millî Grip Merkezlerinden gönderilen materyellerden başka virus soyu izole edildiği halde, Liverpool virus soyu izole edilmemiştir. Bu virus soyu en son

olarak 1955 senesinde Lizbondan gönderilen bir numuneden ayrılmıştır. Liverpool virus soyu ile alakalı olan Eire/55 suşu, dünyanın muhtelif memleketlerinden izole edilmiş olmakla beraber epidemiler yapmamıştır.

Scandinavian/53 virus soyu ile alakalı olan Dutch/56 suşu bir memleketten başlayarak yayılmalar yapan epidemi şekline göre Avrupa ve Asyada aynı zamanlarda görülmüştür. Bu hal bu virus soyunun mutasyo-nunda şartların dünyanın bildirilen bölgelerinde aynı olduğu fikrini vermektedir.

Asya Gribi

1957 ilkbaharında Doğu Asyada influenza virusunun A tipinin şiddetli yayılma kudretini hâiz yeni bir varyant soyu meydana gelerek kısa zamanda bütün kıtalara intişar etmiştir. Daha evvel Çin'de bilhassa Pekin etrafında seyrettiği öğrenilmiş olan bir Inflüenza epidemisi Hongkong ve Singapur'dan bütün dünyaya yayılarak 1957 Asya Gribi pandemisini meydana getirmiştir.

Yukarıda belirtildiği gibi 1950—51 influenza salgını iki istikamete yayılmış, bütün dünyada iki varyanttan (A/England/1/51, A/Sweden/3/50) biri veya diğeri izole edilmiştir. Bu son influenza pandemisinde ise dünyanın her tarafında aynı virus soyu izole edilmiş olduğundan, bu pandeminin bir istikamette ilerlemiş ve yayılmış olduğunu kabul ediyoruz.

Türkiye'de Asya Gribi

Asya gribi pandemisi Temmuz 1957 sonlarına doğru Doğu ve Güneydoğu Vilâyetlerimizde görülmeye başlanmıştır. Ağustos 1957 ayının ilk haftasında Ankara'da da grip vak'aları görülmeye başlanmış, muhtelif sivil ve askerî hastanelerden ve Ankara Hava Kuvvetlerinden, Erzurum askerî birliklerinden teşkil edilmek üzere Enstitümüzde B. Ç. suyu ve serum gönderilmiştir. Ağustos ayının ikinci haftasından sonra Türkiye'nin hemen her tarafında grip vak'aları ihbar edilmiş bulunuyordu.

Hastalık en ziyade Ağustos ve Eylül aylarında, nüfusça kasafeti çok olan şehir ve kasabalarda ve topluluk olan askerî birliklerde görülmüştür.

Okullar açıldıktan sonra, grip vak'aları birden öğrenciler arasında yayılmış % 25—30 etrafında bir musap verdiğinden mektepler muvakkaten kapatılmıştır. Bu suretle Ekim ve Kasım aylarında vak'a sayısında ikinci bir yükselme kaydedilmişti.

Türkiye'de grip ihbarı mecburi hastalık olmamakla beraber S. I. M. Vekâleti kendi teşkilâtına yaptığı bir tarama ile bu salgında mülahaz ve ölüm sayısının bildirilmesini istemişti.

Ağustos 1957 den Mayıs 1958 tarihine kadar ihbar edilen musab sayısı 375.781 dir. Halk arasında mevcut vak'aların takriben üçte birinin ihbar edilmiş olduğu nazarı itibare alınarak bildirilen rakkamin iki mislini buna ilave etmeyi düşündük, böylece elde edilen rakama (1,127, 343) askeri birliklerindeki musab sayısı (31, 356) ilave edilecek olursa, Türkiyede Asya Gri-bine musab olanların takribi sayısı 1,158, 699 a baliğ olur.

Asya Gripli virüsü çabuk yayılma vasfını taşımakla beraber husule getirdiği hastalık selim seyretmiştir. İhbar edilen Ölüm sayısı 28 olmakla beraber hakiki rakkamin bundan biraz fazla olacağını düşünebiliriz. Ölüm vak'aları en ziyade 5 yaşından küçük ve 50 yaşından yukarı olanlarda görülmüştür. Ölümler, pnömoni, bronkopnömoni, nadiren akciğer, beyin kanaması ve ensefalit şeklindeki ihtilatlarla ileri gelmiştir.

Tablo — IV

Influenza A Virüsü İzole Edilen ve Serum Temin Edilebilen Vak'alarda K. B. Antikor Durumu

Suş No.	1		Alınma Tarihi bilinmeyen Serum
	1. Serum	2. Serum	
1	—	—	Menfi
2	—	—	1/8
3	Menfi	1/64	—
4	Menfi	1/32	—
5	Menfi	1/8	—
6	1/8	1/64	—
7	1/16	1/64	—
8	Menfi	1/16	—
9	Menfi	Menfi	—
10	Menfi	—	—
19	Menfi	1/16	—
21	Menfi	1/16	—

Türkiyenin muhtelif yerlerinden sivil ve askeri birliklerden ve Nato Hava Kuvvetlerinden (İzmir, Adana) 222 B. Ç. suyu ve eküviyon, bir vak'ada da akciğer nesi gönderilmiştir. Bunlardan alınması ve gönderilmesi usulüne uygun görülen 176 sından ovokültür yapılmış ve cem'an 41 virüs izole edilmiştir [1]. İzole edilmiş olan virüsler üzerinde tetkik ve incelemeler yapılarak bunların Influenza A oldukları ilk kademedede tespit edildikten sonra (K. B. testi ile) elimizde mevcut ve WIC dan temin edilmiş olan, standard ve soya has muhtelif A tipi varyant soy serumları ile yapılan HAI testi neticesinde bunların Influenza A/Singapore/1/57 virüs soyuna benzedikleri anlaşılmıştır. Bilahare izole edilen virüslardan üç nü-

mune lyofilize edilerek bulgularımızın teyidi ve daha geniş tetkiki için Londradaki WIC'a gönderilmiş, bulgumuz orata da teyit edilmiştir.

Bu tetkikler sırasında izole edilen 41 virustan 12 sinin aynı zamanda daha düşük titrede olmakla beraber Dutch/56 antiserumu ile de inhibisyon gösterdikleri tespit olunmuştur. Nitekim bu bulgumuz diğer bazı memleketlerde de teyit edilmiştir.

Asya Gribinin seyri esnasında Ankara ve diğer vilayetlerden 1281 64 hastaya ait çift serum olmak üzere cem'an 316 serum servisiniize gönderilmiştir. Bu 64 şahsın ikinci serumlarında Asya Gribi suşuna karşı antikor artışı görülmüştür. Geriye kalan tek serumlarda daha az nispette olmak üzere influenza A antikorlarına rastlanmış oluşu serumların muhtemelen hastalığın ilk günlerinde alınmış olmasına atfedilmiştir.

Antibiyotik ve bazı kemoterapötiklerin ve bu arada, ilk defa olmak üzere quinine'in grip virusu üzerindeki tesirlerini tetkik etmek üzere evvelce (10) yapmış olduğumuz tecrübeleri yeni Asya Gribi virus suşu ile tekrarlamayı faydalı bulduk. Bu tecrübelerde kullanılan antibiyotikler yani Aureomycin, Terramycin, Chloroamphenicol, ve Polimyxin'in kuvvetli mah-lûllerinde dahil influenza virusunun muhtelif tiplerinin canlı kaldıkları görülmüştür. Bunlardan başka merthiolate de sould ve atebriine (50 mg/cc) de tesirsiz kalmışlardır. Buna mukabil chlohydrate de quinine ve nitrem'in influenza virus tiplerine öldürücü bir tesir göstermişlerdir. Bu defa, Asya Gribi suşu münhasıran Chl. de quinine ile karşılaştırılarak bir sıra tecrübeler tertiplendi.

Bu epidemide izole edilmiş olan virüslara ait B. Ç. sularının geldiği yerler ve sayıları aşağıda gösterilmiştir.

Nümunenin geldiği Şehir	İzole edilmiş Virus Sayısı	Nümunenin alındığı Topluluk		
		Sivil Halk	Hastane	Askeri Birlik
Ankara	17	—	—	+
Ezurum	1	—	—	+
Mardin	3	—	—	+
İslahiye	1	—	—	Jandarma
İnebolu	1	—	—	"
İrmis	12	—	—	Nato A. F.
Adana	6	—	—	"

Bu tecrübelerde, daha evvel tecrübe edilmiş olan influenza virusu soyları ile influenza A/Singapore/1/57 arasında quinine'e hassasiyet bakımından bir fark görülmemiştir.

Tecrübelerde quinine'in influenza virusuna öldürücü tesir yaptığını görülmüş, grip tedavisinde istifade edilebilecek bir madde olabilmesi bakımından büyük bir ehemmiyet taşır. Bu kemoterapötik maddenin ucuz, tedariki kolay, her yaştaki insanlar için per os. parenteral alınabilir olması da mühim vasıflarındandır. Bunlara ilâve olarak kan dolaşımına girmesi, muhtelif uzuvlarda bir müddet kalması, eseri miktarda tükürük ile çıkması düşünülmüşse, bu sahalara yayılmış olan influenza virusunun öremesini, viremi husule gelmesini, virusun toksik tesir yapmasını önleyebileceği, viremi, pnömoni ve diğer ihtilaller meydana gelmişse bunların tedavisine yardım edebileceği düşünülebilir.

Quinine'in bu vasıflarına ve Enstitüde yapılmış tecrübe neticelerine dayanarak daha mücasir başka kemoterapötik madde veya maddeler bulununcaya kadar influenza epidemilerinde tedavi maksadı ile, hatta kürümü halinde profilaktik olarak kullanılması muvafık olur.

Enstitüde yapılan tecrübelerle dayanarak 1952 denberi influenza vak'alarında C vitamini ile birlikte quinine alınması tavsiye edilmişti. Bu defa Asya Gribi salgınında da bakteriyel ihtilal olmadığı için antibiyotik alınmaması ve C vitamini ile birlikte quinine tedavisi tavsiye edilmiştir.

Enstitüde, influenza virusuna tesiri bakımından tecrübe edilmiş diğer maddelerden nitromine hydrochlorid hakkında da daha evvel (10) tafsilat verilmiştir.

Influenzaya muafiyet tecrübeleri : Enstitüde influenza virusu tipleri ile muafiyet tecrübelerine 1950—51 influenza epidemisi sırasında bağlanmıştır. O tarihtenberi yapılmış olan aşı tecrübeleri Enstitü dergisinde yayınlanmış olduğundan burada ancak bu tecrübeleri zikretmekle iktifa edeceğiz (11).

İlk aşı, 1950—51 influenza epidemisinde Enstitüde izole edilen virus soyu (Influenza A/England/1/51) ile monovalan olarak hazırlanmıştır. Yine o günlerde muayyen düşüncelerle aşığı % 25 influenza A PR8, % 25 influenza B Lee, % 50 influenza A Sivas virus soyu koymak suretiyle hazırlanmıştır.

Bu aşı Enstitünün yüzlerce müstahdemine ve aşı istasyonunda müracaat edenlere tatbik olunmuştur. Daha sonra vakti istek üzerine mahdut sayıda olmak üzere Ankara civarındaki bir askerî birliğe de verilmişti. Tecrübe mahiyetinde tatbik edilmiş olan bu aşılamanın fayda temin ettiğine dair müşahedeler vardır.

Influenza aşısının husule getirdiği muafiyetin kısa süreli olması sebebiyle muafiyet müddetini arttırmak ve antikör seviyelerini yükseltmek maksadı ile, bazı araştırmacılar tarafından virus süspansiyonlarına bazı maddeler ilâve etmek düşünülmüş ve adjuvan olarak muayyen madeni yağlar kulla-

almıştır. Madeni yağ katkılı aşuların tatbikinden alınan neticeler ümid edildiği kadar memnuiyet verici olmamıştır. Aşı, tatbik edilen miktardan ekonomik olmakla beraber, ağrılı olması, adjuvan maddenin kanserojen tesiri gibi mahzurlar sebebiyle rağbet bulmamıştır.

Aşının vereceği muafiyet süresini ve antikor seviyesini arttırmak maksadı ile aşıya tarafımızdan adjuvan olarak bakteri proteini koymak düşünülmüştür. Bunun için, hem adjuvan vazifesi görmek, hem boğaz ve burunda yaşayan bakterilerin sebep olabilecekleri ihtilâtları önleyecek muafiyet sağlamak üzere grip aşısına polivalan nezle aşısı (Anticatarrhal vaccin) koymak suretiyle bir karma aşı (Grip - Nezle karma aşısı) hazırlanmıştır.

Bu karma aşı ve Aluminium hydroxydli aşı ile tavşan ve horozlar üzerinde adjuvansız aşularla mukayeseli olarak tecrübeler yapılmış ve muvafık neticeler alınmıştır (11).

Enstitüde Asya Gribi amili influenza A/Singapore/1/57 adlı virus ile monovalan bir aşı hazırlanmıştır. Bu aşından her defasında 1 cc. ve yukarıda bildirilen karma Nezle - Grip aşısından 0.5 cc. olmak üzere bir hafta ara ile iki defa tatbik edilmiştir. Bu tarzda Enstitüde, bazı mühim müesseselerde çalışanlar, Yenidoğan 2. Verem Dispanserindeki tahip, hemşire ve hastalar, Enstitüye müracaat eden bazı fert ve aileler aşılanmışlardır.

Aşılanmış olanlardan takip edebildiğimiz 556 şahıstan ancak 6 sı (biri ilk aşılamadan hemen sonra hastalanmış, bir diğer şahıs orta şiddette ve son 4 ü çok hafif olmak üzere) hastalanmışlardır. Aşılı doktor ve hemşireler gripiller arasında çalıştıkları halde gribe yakalanmadıklarını söylemişlerdir. Bir ailede aşılılar arasında aşılanmamış olanların hastalığa yakalandıkları bilhassa dikkati çekmiştir.

Grip aşısının hazırlanması çok pahalıya malolduğundan, mali durumu müsait olan memleketlerde dahi henüz umumî tatbikata geçilememiştir.

PRİMER ATİPİK PNÖMONİLER (PAP)

Virütik pnömonilerin mevcudiyeti fikri, laboratuvar metodlarının inkişafına paralel olarak inkişaf etmiştir. Nitekim, yumurta embriyonunda Q - humması, psittacosis ve influenza viruslarının tecritlerinden sonra, bunların dışında kalan bir kısım pnömoniler halâ görülmekte ve amili virütik olduğu düşünülerek PAP ismi altında tarif edilmektedir.

Filhakika, ikinci dünya harbi sıralarında (1944) amili henüz tecrit edilmeyen seneffüs yolu infeksiyonlarını tetkik etmek üzere Birleşik Amerika'da bir komisyon teşkil edilmiştir.

Hat teneffüs sistemi hastalıkları tetkik komisyonu izmi verilen bu komisyon, şüpheli hastalardan topladıkları boğaz çalkantı (BÇ) sularını (Seltz'dan süzdükten sonra 60 günlü şahın boğazlarına sürmek suretiyle bunları enfekte etmişler ve müteakiben şahıslardan 16 sında hat pnömoni, 26 sında yalnız hat teneffüs sistemi hastalıkları müşahede etmişlerdir. Bu tecrübeler ile hastahğin amilinin bir virus olduğu ve intikal tarzı hakkında bir fikir edinilmiş bulunuyordu.

Hat pnömonili 16 şahıstan 13 ünün kanlarında soğuk aglütininler ve ikisinde Str. MG. aglütininleri tesbit edilmiştir.

1945 senesinde, Eaton ve arkadaşları bu çeşit hastaların balgam ve akciğer süspanسیونlarından yumurta kültüründe ve farelerde bir virus tecrit etmişler ve bu virusu PAP nin amili olarak kabul etmişlerdi. Fakat, halâ bu virusun bütün PAP lerin sebebi olup olmadığı meselesi halledilmiş olmayıp daha bir çok çalışmalara muhtaç bulunmaktadır.

Hat teneffüs sistemi hastalıkları tetkik komisyonu tecrübi intan neticesinde hastalarda müşahede ettikleri klinik belirtileri teferrüatı ile kaydetmeye muvaffak olmuşlardır. Bu tetkike göre, hastahğin kuluçka süresi 7 - 14 gün olup, hastahk umumî kırıklık, iştahsızlık, göz diplerinden başlayıp başa intikal eden bir ağrı, müteakiben kuru veya nadiren muhaf bir balgamla beraber gıcık öksürüğü ve göğüste ağrı ile ateşin yükselmesi çeklinde hülasa edilebilen bir seyir gösterir. Bunlar, tam bir teşhis koymaya kifayet etmeyen çoğu kere umumi intan belirtileridir.

Kanda lökopeni, nabızda yavaşlık, akciğerlerde bazan lokal matite ve raller bulunur. Röntgen filminde ilk günlerde bir yahut her iki akciğerde yaygın bronkopnömoniye benzeyen bilhassa hilus etrafında kesif gölgeler görülür. Filim bulguları klinik arazlardan ziyade bir pnömoniyi teyit etmekle beraber PAP için tipik bir tablo yoktur denebilir.

Hastaların çoğunun serumlarında soğuk aglütininler veya Str. MG. aglütininleri teşekkül eder. Gerek soğuk ve gerekse Str. MG. aglütininlerinin titresi hastahğin klinik ağırlık derecesi ve devamı ile mütenasip bulunmaktadır. Bütün virus hastahklarında olduğu gibi çift serum tetkiki en tatmin edici neticeyi verir. (Yani bunlarda titre zuburu veya artması görülür).

Soğuk aglütininler için asgari 1/40 veya daha yukarı, Str. MG. için 1/20 veya yüksek titre, şüphesiz iki serumla muamelelerde titrede artma PAP teşhisi için klinik belirtilerle beraber esas kabul edilmiştir (15).

Soğuk ve Str. MG. aglütininleri PAP için spesifik değildirler. Bunların teşekkülü mekanizması henüz bilinmemektedir. Bundan sonraki bahislerde, evvelce PAP gibi telâkki edilen ve fakat kat'i amilleri tesbit edilebilen pnömoniler sırası geldikçe zikredilecektir.

ADENOVİRUS GRUBU (APC, RI, ADA)

1953—54 yıllarında anjinali çocuklardan elde edilen amigdallerle nesil kültüründe (N. K.) yapılan üretme deneyleri neticesinde insan ve maymun böbrek hücreleri ve HeLa hücre kültürlerinde üreyen ve spesifik sitopatolojik değişmeye sebebiyet verebilen yeni bir virus izole edilmiştir (16). Bilhassa, kısa zamanda Birleşik Amerika'nın muhtelif yerlerinde tonsillüs cihazının nezlevi afetleri ile konjonktivit, bazan hatta pnömonili vak'alarından, hücrelerde aynı tip dejeneresansa yapan viruslar ayrılmıştır.

Bu virusların müşterek tarafı aynı bir solübl antijene sahip olmaları ve oldukça tipik hücre dejeneresansı husule getirmeleridir.

Kısa zamanda, çalışmalarla elde edilen bilgiler neticesinde adenovirusların keşfi, 1933 yılında influenza virusunun tecridi ile mikrobiyoloji alanında husule gelen mahiyette bir alaka ve tecassüsü üzerinde çekmiş bulunuyordu. Müteakip çalışmalarla son olarak adenovirus diye isimlendirilen (Anders 17) bu virusların suş spesifik antiserumlarla çapraz nötralizasyonları neticesinde birden fazla tiplerden ibaret oldukları ve 12 si insanlardan, diğer hayvanlardan ve maymunlardan ayrılan şimdilik cem'an 18 tip ihtiva ettikleri gösterilmiştir (25).

Bu gruptaki virusların husule getirdikleri hastalıklarda soğuk Agl., Str. MG. aglütinimleri teşekkül etmez. Virus, hülenen tecrübe hayvanlarında hiç bir değişikliğe sebebiyet vermemekte olup, büyüklüğü 25 milimikron civarındadır.

Hastalığı geçirenlerde teşekkül eden K. E. antikorları kısa ömürlü ve ancak taze infeksiyonların tayinlerinde yardımcı olmalarına mukabil nötralizan antikorların uzun ömürlü olup, hatta bütün hayat müddetince kalabildikleri hakkında mülahazalara rastlanmaktadır (19). Böylece, epidemik araştırmalarda nötralizasyon deneyi daha doğru neticeler verir.

Adenovirus grubundaki viruslara ait bu umumî bilgileri verdikten sonra aşağıda her bir tipe ait hususiyetlere kısaca temas edilecek ve nihayet Refik Saydam M. H Enstitüsü Virus Şubesi N. K. çalışmalarına yer ayırdıktan sonra HeLa hücre kültüründe memleketimizde tecrit edilen ilk adenovirus tip 6 hakkında malumat verilecektir.

Adenovirus Tip 1—2 : Bu viruslar Rowe ve mesal arkadaşları tarafından 1953 yılında patolojik çocuk tonsillerinden tecrit edilmişlerdi (23). Aynı birer tip olan bu iki virusun insanlarda hususi bir hastalık amili olup olmadıkları hususu henüz tamamen aydınlanmamış değildir.

Adenovirus Tip 3 (APC) : Bu tip virus, tipik APC nis amilidir. Pnömonilere de sebep olduğu kaydedilmiştir. 1954 te Bell ve (Hubbner)

(28) taraflarından tecrit edilmiş olup aynı hastaların kanalarında spesifik antikorlar da tesbit edilmiştir. Bu tip hastalık Avustralya'nın muhtelif memleketlerinde Amerikada olduğu gibi yukarı teneffüs yolu (YTY) nun ve göz konjonktivasının infeksiyonlarında küçük ve büyük epidemiler yaparak seyretmekte olduğuna ait literatürde geniş malumat vardır. Amerika, İngiltere ve bilhassa Almanyada zinitis, faringitis, papillitis, konjonktivitis ve limfadenitis ile mümeyyiz tip 3 adenovirusla husule gelmiş ve daha ziyade mektep çocuklarında epidemiler kaydedilmiştir. Hastaların çoğunda göz arazı dominant vasıftadır. Hastalık umumiyetle bir iki hafta sürmekte bazan gözlerde infeksiyona ait sekel kalmaktadır.

Adenovirus Tip 4—7 : Bu iki virus üzerindeki çalışmalar daha vazih mahiyettedir. 1954 senesinde Amerikan ordu birliklerindeki acemi eratta acute Respiratory diseases — hat teneffüs yolları hastalıkları) teşhisi ile müracaat eden hastalarda Helleman, werner ve ark. (Tip 4 adenovirusları = R. I. 67) nı tecrit etmişlerdir. Yine aynı yıl Kaliforniyada aynı tip hastalardan Berg ve ark. Tip 7 adenovirusunu ayırdılar.

Tip 4 ve 7 adenovirusları, umumî olarak teneffüs sisteminde hafif nezle, katar halinden primer atipik pnömoniye kadar muhtelif klinik şekillerde infeksiyonlara sebep olabilmektedirler.

Hastalık tercihan sonbahar ve kiş aylarında zühur etmekte olup, Amerikada yapılan tetkiklere göre acemi erat bulunan birliklerden hastahanelere yukarı teneffüs yolu intanı teşhisi ile yatırılanların, influenza intanı bulunmadığı zamanlar % 90 ını APC virusu ile hasta oldukları tespit edilmiştir (27). Bu intan neticesi insan gücünde husule gelen büyük ıç saati kaybı nazarı itibare alınarak epidemiy amilî suşlarla 1956 dan itibaren aşı hazırlama mevzuunda çalışmalara başlanmış olup, alınan müspet neticelere istinaden 1958 de bir kısım acemi erata umumî aşı tathikine başlanmıştır.

Adenovirus Tip 4 ve 7 ile husule gelen intanda vak'aların $\frac{1}{3}$ ü hastanede tedavi görecekt kadar ağır seyretmekte, diğer $\frac{2}{3}$ ü ayakta tedavi ile iyileşmekte ve geriye kalan % 50 vak'a ise inapparant infeksiyon tarzında seyretmekte olup, bu sonuncu vak'aların kanlarında dahi nötralizan ve K.B. antikorları muntazaman teşekkül etmektedir (27).

Üzerinde çalışılması nispeten kolay olan adenoviruslarla memleketimizde YTY infeksiyonlarının husulünde ne dereceye kadar rol oynadıklarına dair hiç bir malumat mevcut değildir.

Enstitümüzde APC virus çalışmaları münasebetiyle N. K. bahsine ve bilhassa Helâ hücrelerine kısaca temas etmek yerinde olacaktır.

Bilindiği gibi N. K. nün tarihi yirminci asrın başlarına kadar dayanır. Ancak N. K. nün virolojide kullanılması ve inkişafı Dr. Enders ve mesai ar-

kadağlarının polio virusuna ekstranöral bir nesçte üretmeye muvaffak olmaları ile bağlar (37).

Bugünkü bilgilerimize göre insanlarda hastalık ümili olan muhtelif virusları, teşhis maksadı ile izolasyonda, antijen ve aşı hazırlamada ve nihayet nötralizasyon serolojik deneylerinde kullanmak üzere başlıca iki tip epitelyal hücrelerden istifade edilmektedir. Bunlar :

1. Taze nesçlerden hazırlanan —primer hücre kültürleri— (maymun böbreği, amniyon zarı v. s.)
2. Laboratuvarıda İN VİTRO pasajlarla üretilen —hücre kültür nesilleri— (HeLa, KB, Chang'ın böbrek, karaciğer hücreleri v. s.)

Çalışılan virus nev'ine göre yukardaki kültür usullerinden maksada uygun olan seçilir. Bilindiği gibi, bazı virus nev'leri münhanıran primer hücre kültürlerinde ürerler, meselâ ECHO virusu; diğerk bir virus nev'i, meselâ CCA virusu KB tip devamlı hücre kültüründe ürerler. Diğerk taraftan meselâ APC (adenovirus) ve polio virusları her iki tip hücre kültürlerinde üreyebilmektedirler.

Devamlı pasajlarla hücre nesli temadi ettirme literatürünü tetkik edersek, 1935 yılında Gey tarafından üzerinde çalışıldığını görüyoruz. Polio virusları mevzuunda vasi çalışmalarla beraber, taze tecrübe hayvanı veya taze insan nescine ihtiyâç kalmadan, laboratuvarlarda kültürü pasajlarla idame edilebilen bir hücre nev'i üzerinde çalışmalar yeniden hızlanmıştır. Bu maksadla çeşitli hayvan nev'lerine ve insana ait normal ve patolojik nesçlerin kültürleri denenmiştir. İnsan menşeli ve polio virusuna çok hassas bir hücre nev'i üzerinde yaptığı çalışmalar sonunda yine Gey bir serviks epidermoid kanserinden 1951 yılında HeLa diye isimlendirdiği hücre suşunu elde etmiştir (36). Zamanla muhtelif araştırmacılar insan menşeli ve normal nesçlerden İN VİTRO, devamlı pasajlarla idame edilen muhtelif viruslarla çalışmaya elverişli hücreler bulmuşlardır. Bu meyanda Chang (35) insan menşeli böbrek ve karaciğerk hücrelerini, Dr. H. Eagle (46) KB hücrelerini inkıaf ettirmişlerdir.

Halen laboratuvarımızda kullandığımız HeLa hücre suşu ilk tecrid edildiği zamanlar % 40 insan serumu ihtiyâ eden besi vasatlarında üretiliyordu. Çalışmaları kolaylaştırmak için bilâhare müellifler bir taraftan besi vasatındaki insan serum nispetini azaltmaya çalışırken diğerk bir kısım müellifler insan serumlarında bulunması muhtemel muhtelif viruslara karşı muaf anti-korların bu hücrelerle bilâhare yapılacak çalışmaları güçleştirebileceği kanaati ile insan serumu yerine at, tavşan, uğu veya herhangi diğerk bir hay-

van serumu ikame etme denemeleri yapmışlardır. Bir kısım müellifler de tamamıyla sentetik vasatlar imal etmeye çalışmışlardır.

Halen dünyanın dört bir tarafındaki laboratuvarlarda aynı orijinli, fakat mahallî şartlara adapte edilmiş yüzlerce HeLa hücre suşları kullanılabilmekte, bunlar değişik besi vasatlarında üretilmektedirler.

Laboratuvarımızda son zamanlarda kullanılan suş İngilterede Colindale Virus Reference Laboratuvarından temin edilmiş olup aşağıdaki besi vasatında idame edilmektedir :

İnsan serumu	% 20
Lact. hydrolyzede	% 0.25
Earle tamponlu T. su	% 70
Antibiyotik (Pen. Str.)	% 1
Sodium bicarb. (% 4.4)	% 2

Virus ekiminden evvel tüplerdeki hücreler kontrol edilir, bîlâhare tamponlu tuzlu su ile bir iki defa yıkanır ve nihayet virus süspansiyonu veya nümuneden bir iki dilüsyon en az ikişer tüpe olmak üzere ekilir. Bu defa tüplere besi vasatı yerine muhafaza vasatı ilâve edilir. Biz tecrübelerimizde aşağıdaki muhafaza vasatını kullanıyoruz: Besi vasatındaki insan serumu yerine % 2 sığır serumu koyup Earle ile hacmi yüze tamamıyoruz.

N. K. işlerinin bir laboratuvarında yapılması ve devamı, bu hususta çalışmış arkadaşların takdir edeceği gibi iyi yetişmiş bilgili personel meselesidir. Tekniğin, kap yıkamadan virus tecridi veya nötralizasyona kadar her safhası ileri derecede bilgi ve itina istemektedir.

Helâ hücreleri hakkında bu kısa malûmattan sonra muhtelif virüsleri üretmede kullanılan primer hücre kültürleri için kullanılan nesç nev'lerinden de bir kaç kelime ile bahsetmek faydalı olacaktır. Maymun böbreği en yüksek derecede polio virus üretmesine imkân vermesi itibarıyla halâ N. K. sahasında bol bol kullanılmaktadır. Bundan evvel uterus, embriyo cilt ve adefe nesçleri primer hücre kültürleri için sık olarak kullanılabilmekte idi. Son zamanlarda geniş bir hassasiyet sahasına sahip, temini ve hazırlanması kolay olmak itibarıyla amniyon hücre kültürü primer kültür olarak vasi tathik sahası kazanmış bulunmaktadır.

Elimizdeki mahdut imkânlardan istifade ederek 1957 ve 1958 senele-
ründe influenza virus tecridi maksadı ile laboratuvarımıza gelmiş bulunan B. C. larından influenza virus izolasyonu menfi çıkan 31 adedinin HeLa cell N. K. nde kültürleri yapılmıştır. Ayrıca, Ankara Kız Teknik Öğretmen Okulu revirinde anjin teşhisi ile yatan üç talebeden, hastalıklarının ilk üç günü içerisinde alınan B. Ç. auları N. K. ne ekilmiştir. Çalışmalarımızda

kullanılan B. Ç. suları yukarıda izah edildiği üzere münhasıran bu maksat için seçilmiş numuneler olmadıklarından elde ettiğimiz neticeler tatmin edici olmamakla beraber, bu mevzuda başlanılan çalışmanın bir parçası olarak zikredilecektir.

Influenza virus tecridi menfi olan B. Ç. sularından hiç birinde spesifik bir dejeneresansa rastlanmamasına mukabil, revirde anjin teşhisi ile yatan gençlerden alınıp tetkik edilen 3 B. Ç. dan birinde N. K. nün sekizinci günü spesifik bir dejeneresans tespit edilmiştir. Müteakip pasajlarda hücrelerdeki sitopatojenik değişiklik ikinci günden itibaren muntazaman teşekkül etmiştir.

Ayrılan suş bilâhare, liofilize suretiyle kurutulmuş ve Lonrada Colindale Virus Reference Laboratuvarına tiplendirilmek üzere götürülmüştür. 28 Mayıs 1958 tarihinde aldığımız mektupta ayrılan suşun adenovirus tip 6 ya tekabül ettiğini öğrenmiş bulunuyoruz.

Virusun tecrid edildiği hasta da 37-38.5 C derece seyreden üç günlük bir ateş, anjin hali, gözlerde hafif kızarıklık ve cem'an altı gün işten uzaklaşma tespit edilmiştir. Ocak 1958 ayı içerisinde mektep revirine 96 talabe kabul edilmiş bunlardan 35 i, anjin, 41 i soğuk algınlığı teşhisi ile revire yatırılmışlardır. Bu rakamlar Aralık 1957 ve Şubat 1958 ayları ile mukayese edildiği zaman hem umumi müraعات sayısında (72, 60) hem de yukarıdaki teşhisler bakımından bir azlık görülmektedir. Bu bilgilere istinad ederek, mektepte Ocak ayı içerisinde küçük çapta bir adenovirus epidemisinin seyrettiğini tahmin ediyoruz. Önümüzdeki mevsim içerisinde, bu çeşid epidemilerde serolojik tetkikler yapabileceğimizi ümid etmekteyiz.

YENİ MYXOVİRUSLAR

Son senelerde teneffüs sisteminin mukoza sathından bir çok yeni viruslar izole edilmiştir; bunlardan bazılarının teneffüs yollarında hafif bazı infeksiyonlar ve nezleyle hatta bazan pnömoniye sebep oldukları tespit edilmiştir. Bu viruslara, izole edilmiş oldukları nesîç esas tutularak myxoviruslar adı verilmektedir. Myxoviruslar muhtelif N. K. hücrelerinde ve yumurta embriyonunda üremelerine ve diğer bazı vasıfları ile birbirlerinden ayırd edilirler. Bu yeni virusların hususiyetleri Tablo—V de gösterilmiştir.

Yeni Myxovirusları 3 grup içinde toplamak mümkündür :

Grup I :

Hemadsorbsiyon amili (HA1 ve HA2) (Hemadsorption agent 1, 2); Bu iki virus tipi CHanock ve ark. tarafından çocuklardaki anjin vak'alarından izole edilmiş ve tetkik olunmuştur (29). He-

madsorbsiyon tabiri bunların N. K. dedi infekte ettikleri hücrelere eritrositlerin adsorbe olma keyfiyetine istinad eder. Bu viruslar maymun böbrek hücre kültürlerinde iyi ürerler, fakat hücrede bir değişikliğe sebebiyet vermezler.

CA amili (Croup Associated Agent) :

Bu virusda Chanock tarafından çocukların anjinlerinden ve Beale ve ark. tarafından hat laringo-trakeo-bronşitten izole edilmiştir. Çocuklarda difteriye benzeyen anjinlere sebep olmaktadır.

Tablo — V

Son senelerde tetkik olunmuş teneffüs cihazı virusları

Nede hücreleri kültürleri ve diğer vasıflar	V İ R Ü S L E R				
	Anjin amili (Croup associated agent - CAA)	Hemadsorbsiyon amili 1 ve 2 Haemadsorbsiyon agent 1 - 2	JH Virus John Hobkins Virus	Palou V.	Şempanze kızamıkçığı amili (chimpanzee coryza agent CCA) Long-Snyder agent
Maymun hücre kültürleri kültürü	Üzer	Üzer	Üzer	Üzer	Üzemez
İnsan hücreleri kültürü	Üzemez	Üzemez	?	—	?
KB hücreleri kültürü	?	Üzemez	?	—	Üzer
Tavuk rüpeyi amniyon	Üzer	Üzer	Üzemez	Üzemez	Üzemez
Hemaglutinasyon	+	+	—	—	—
		(Kolay ve tavuk eritrositleri ile)		(Trypan - leümlü hücrelerle *)	
Eritrositler üzerinde (RDE) hassas rez-pisölene adsorbsiyon (*)	+	+	—	—	—
Etiket	Hassas	Hassas	?	Hassas değil	Hassas
Kültür hücrelerinde dejenerasyon	+	—	+	+	+

[*] RDE: Reseptör tahrip eden enzim.

Sendai virusu (Newborn pneumonitis agent yahut Haemagglutinating Virus of Japan) :

Bu virusa influenza D ismi de virilir. 1952 senesinde yeni doğmuş ve pnömoniden ölmüş çocukların akciğerlerinden Japonyada Kuroya tarafından 1953 de izole edilmiştir. Sano ve ark. bu virusun çocuklarda pnömoni yaptığını tecrübelerle göstermişlerdir. Sendai virusunun farelerde latent bir infeksiyonu Japonyada ve Çinde gösterilmiştir (44).

Bu virusun kâhillerde influenzaya benzeyen bir hastalığa sebep olduğu Viladivestockta Gerngross, Moskovada Zhadanov ve ark. tarafından görülmüş ve yayınlanmıştır. Prof. Soloviev de Rusyanın ayrı iki bölgesinde Sendai virusu izole etmiştir.

Sendai virusu Avrupa ve Amerikada bu güne kadar izole edilmiş değildir. Lâkin bu virus antijeni ile Avrupa ve Amerikalılara ait serumlarla müspet K. B. antikorları tespit edilmiştir (12). Bu netice Sendai virus infeksiyonunun yalnız Japonyaya münhasır olmadığına bir delil sayılabilmekle beraber diğer taraftan Hamadecorbtion 2 virusu antiserumunun HAI testinde Sendai virusu ile Cross reaksiyon vermesi yukardaki bulguyu başka bir suretle tefsire sebebiyet verebilir. Belki de Avrupa ve Amerikada müşahade edilen müspet serumlar HAZ virus infeksiyonunun neticesidir.

Grup II :

Abortif vak'alarda gripal bir infeksiyon gibi seyreden Echo 9 virus intanından başka (43), asıl bu grupta ECHO 10 ve ECHO 20 virusları ile U (Uppsala) virusu bulunmaktadır. Bu viruslar maymun böbrek hücre kültürlerinde üretilmiş ve izole edilmişlerdir. Bu virusların hakiki ECHO virusu olmadıkları, lâkin benzer vasıf taşıdıkları, bu itibarla ECHO ismi verildiği ileri sürülmektedir. ECHO 10 virusu çocukların teneffüs sistemi hastalıklarında Rosen tarafından izole edilmiştir. Aynı virusun gempanzelerde rhinitise sebep olduğu Sabin tarafından bildirilmiştir.

ECHO 20 virusu da çocukların teneffüs cihazı infeksiyonundan Cramblett ve ark. tarafından ayrılmıştır.

U virusu keza Philipson ve Wesalen taraflarından Uppsalada anjinali çocuklardan izole edilmiştir. Bu ve diğer ECHO virusları B. Ç. dan olduğu gibi dışkıdan da izole edilmiştir. Müşterek vasıf olarak etere dayanıklı bulunmuşlardır.

Grup III :

Bu gruba John Hopkins (JH) virusu ile, CCA ve adi nezle (Common cold) virusları dahildir.

JH virusu Price tarafından John Hopkins'te çocukların teneffüs cihazı infeksiyonlarından izole edilmiştir (31).

2060 virusu yine aynı şekilde Mogabgab ve Felon taraflarından izole edilmiştir (32). Bu ikinci virus daha ziyade askerlerde gripal infeksiyon yapmaktadır. Bu iki virus umumiyetle birbirlerine benzemekle beraber serolojik ve ovokültür vasıflarında hafif farklar vardır.

CCA virusu (Chimpanzee Coryza Agent, Respiratory Syncytial):

Bu virus nezleli şempanzelerden Morris ve ark. tarafından izole edilmiştir. Çocuklardan da birinciye benzeyen bir virus izole edilmişse de bunun insanlarda hastalık amilî olduğu henüz tespit edilememiştir. Bu virus ancak KB hücre kültürlerinde üretilmiştir. Kültür hücrelerini dejenerer eder, etere hassastır.

Nezle virusu (Common cold, Coryza, Schnupfen):

Adi nezle virusu, teneffüs sisteminin burun, farinks ve göz mürzüm gıçası epitel tabakasının sathî iltihaplarından mesuldür. Umumiyetle bir kaç gün devam eder ve selim tabiidir. Hastalığın amilî olması muhtemel bir virus 1953 senesinde Salisbury'de izole edilmiş ise de üzerinde geniş araştırmaya yapılamadan kaybedilmiştir. Bir müddet sonra yine bu hastalığın amilî olması muhtemel diğer bir virus ayrılmış ve ancak ikinci pasaja kadar nezlevi afet husule getirebilmiştir. Bu sonuncu virus insan embriyo bölürek hücrelerinde üretilmiş ise de hücrelerde histopatolojik bir değişiklik müşahade edilmemiştir.

Yukarıda tecridi bildirilen ve soğuk algınlığına benzer hastalıkların amilî olarak tavsif edilen virusların hemen hepsi daha ziyade çocuklarda infeksiyona sebep olmaktadırlar. Bu itibarla hakiki nezlenin bir veya birden fazla muhtemel amillerinin bulunması gelecek yıllarda yapılacak çalışmaları tamamen aydınlanacaktır diyebiliriz.

PSITTACOSIS

(Ornithosis, Parrot Fever, Papageienkrankheit)

Pnömotrop virusu hastalıklar arasında Psittacosis mühim bir mevki işgal eder. Ancak hastalığın memleketimizdeki durumu henüz kat'i olarak tavazzuh etmiş değildir. Bu gruptaki belli başlı viruslar ve hususiyetleri tablo — ö da verilmiştir.

Tablo : VI
Bedsonia grubundaki başlıca virüslerin ayırım vasıfları

Subgrupların İsimleri	R e z e r v u a r	İnsanda araclar	Tercihle hayvanlarda bulun					
			F A R E		Güvercin		Kobay	
			I.N.	I.C.	I.P.	I. C.	I.P.	
Ornithosis	Papağanlar, gayri kuşlar (başlıca güvercin)	Pnömoni	+	+	- C nadiren +	+	-	
Ornithobolus	Hindî ve Balkan	Pnömoni	+	+	+	-	+	
Paltacosis	Papağan grubu kuşlar	Pnömoni	+	+	+	- C nadiren +	-	
Human Pneumonitis	İnsan	Pnömoni	+	+	±	- C nadiren +	+	
Mammalian Viremia	Kemiriciler, geniş getiriciler, kedi v.s.	Pnömoni	+	±	±	- ?	+	
LGV	İnsan	Limfadenopati	+	+	-	-	+	

C = Herde rezervuarlık incelik edebilir.

Türkiyede psittacosis durumu ile ilgili çalışmalara ve bunlara ait neğriyata pek sık tesadüf etmiyoruz. Bu konuda ilk tatminkâr neğriyat N. Sezen tarafından (50) yapılmıştır. Müellif 2000 insan serumunda yaptığı K. B. testinde 107 (% 5.35) müspet reaksiyon tespit etmiştir. Bu rakama aynı zamanda Waacermann testinde de müspet bulunan serumlar dahil edilmiş ve LGV vak'alarının Türkiye'de nadir olması ve bu hastalıkla antikor titresinin çabuk düşmesi nazarı itibare alınarak elde edilen neticeler —muhtemelen az bir hata ile— psittacosis'e ait olarak kabul edilmiştir. Müellif tetkik ettiği 211 ehli ve sokak güvercini serumlarında % 17.8 nisbetinde psittacosis antikorları tespit etmiştir.

Psittacosis hava yolu ile direkt olarak, hasta ve ölü kuşlarla temas veya latent infeksiyonlu kuşların burun ifrazı, tükürüğü veya ifrazatları ve hatta ısırmaları ile geçebilmektedir.

Hastaların büyük bir kısmında pnömonitis tezahür etmekle beraber latent insan infeksiyonları zannedildiğinden çok daha fazladır.

Gruptaki diğer amiller gibi psittacosis virüsü de Giemsa, Castaneda veya Macchiavelli boyaları ile boyandığı takdirde adi mikroskopla görülür. Rezervuar hayvanlarda, hastalık geçirenlerde olduğu gibi antikorlar teşekkül eder. Gruptaki bütün virusların, biri labil (60 C derecede harap olan) diğeri stabil (kaynamaya ve hatta 135 C derece otoklava dayanıklı) olmak üzere iki mühim antijeni vardır.

Teşhis epidemiyolojik, klinik ve çift serumla yapılan serolojik çalışmalara istinad ettirilmelidir. Antibiyotik tedavisi hastalığın gerek klinik seyirini değiştirmekte ve laboratuvar teşhisini değiştirmektedir.

Psittacosis, pnömonik konsolidasyon yapan ve % 20 mortalitesi olan bir hastalık olarak tanılır. Fakat halihazırda, ekseriya selim seyreden, atipik hatta influenzaya benzeyen bir hastalık olarak bilinmektedir.

Bir memlekette hastalığın kati mevcudiyeti ve epidemilerde lunun teşhisine aşağıdaki hususların nazarı itibare alınması ile mümkündür :

1 — Hastalığın akut ve hatta kronik devresinde veya otopsi materyelinden virus izolasyonu,

2 — Çift serumla yapılan serolojik muayenelerde K. B. ve nötralizan antikorların tespiti,

3 — Mevsunbahis yerde hasta ve ölü kuşların patolojik anatomik ve virolojik muayenelerinde bu hastalığa has bulguların elde edilmesi.

Virus, şüpheli materyelin hassas tecrübe hayvanlarına ve yumurta embriyonuna zerkî ile teçrid edilir; idantifikasyonu patojenite, çapraz muafiyet ve elde mevcut muaf serumlarla karşılaştırarak yapılır.

Bu hastalıkta, gerek K. B. ve gerek nötralizan antikorlar uzun müddet şahısların kanlarında kaldıklarından bu hal epidemiyolojik araştırmaları kolaylaştırır. 1/8 veya daha yukarı bir titre hastalığın akut safhasını veya psittacosis'e eski bir maruziyeti gösterir.

Laboratuvarımızda psittacosis bakımından yaptığımız serolojik çalışmaları üç grupta toplayabiliriz :

1 — Psittacosis, Q - humması, influenza ve atipik pnömonilerden şüphelenilen hasta serumları,

2 — Wass. testi için memleketin muhtelif bölgelerinden gönderilen serumlar,

3 — Güvercin serumlarında yapılan kompleman birleşmesi testleri.

Çalışmalarımızda antijen olarak infekte fare akciğerinden hazırlanmış materyelli kullandık. Tekniğin basitliği ve hazırlanan antijenin sabit vasıfta oluşu sebebiyle bu tekniği kullanıyoruz.

Hazırlanan antijenin yapılan titrajında tıtresi 1/20 bulundu ve bu titrede muvaffakiyetle kullanıldı.

Standart immün serum olarak tecrübelerde ve antijen titrajında Collingale Reference Virus Laboratuvarından getirttiğimiz serum kullanılmıştır.

Tetkik edilen 677 (teneffüs yolu hastalığı şüpheli hasta, Wass. için gelen ve güvercin) serumdan aldığımız neticeler Tablo : VII da gösterilmiştir.

Teneffüs yolu hastalığı şüphesi ile gönderilen serumlarda müsbet psittacosis antikorları % 30 civarında bulunmuştur.

Wass. tetkikine gönderilen müsbet bulgu nispeti % 19, güvercin serumlarında ise % 18 dir. Tablo : VII.

Psittacosis antikorları tesbit edilen hasta ve sağlam şahıs serumları aşağıda isimleri yazılı vilâyet ve kazalardan gönderilmiştir :

Ankara, Afyon, Alaca, Acıpayam, Ardahan, Besni, Bolu, Balı, Bursa, Çankırı, Çarşamba, Balıkesir, Çanakkale, Dürce, Ereğli (K. D.), Ermenek, Giresun, Gaziantep, Iğın, Keçiborlu, Konya, Kayseri, İsmit, Kütahya, İzmir, İskilip, Mihalıççık, Mersin, Malatya, Niğde, Mecitözü, Orhaneli, Ödemiş, Reşadiye, Sungurlu, Sakarya, Taşköprü ve Zonguldak.

Çalışmalardan şu neticeleri çıkarmak mümkündür :

1 — Atipik pnömoni vak'aları ile karşılaşan klinisyenlerimizden pek

azının aklına psittacosis gelmekte ve buna ait nümune alıp göndermektedirler. Sezen'in ve bizim çalışmalarımız ile Türkiye'de Psittacosis infeksiyonunun mevcudiyeti ihtimali kuvvetledikten sonra bu hastalığın daha ziyade nazarı itibare alınacağını ve gerekli nümuneler alınarak laboratuvar yardımından teşhiste istifade edileceğini ümid ediyoruz.

2 — Pulmoner virus hastalığı şüphesi ile gönderilen bütün serumları influenza A ve B, Q - humması ve psittacosis antijenleri ile karşılaştırmamızın isabetli olduğu aldığımız neticelerden anlaşılmaktadır. Hatta bu tarama testine Infl. C, D ve Adenovirus antijenini de ilâve etmelidir. Nihayet tarama testinde menfi çıkan serumlar soğuk ve Str. MG aglütinasyonuna da tabi tutulmalıdırlar. Pnömotrop viruslarla meydana gelen hastalıkların klinik tabloları birbirine çok benzediği için bunlardan biri şüphesi ile gönderilen serumda diğer birine ait antikörlerin bulunması çok muhtemeldir. Nitekim influenza şüphesi ile gelen sekiz ve Q - humması şüphesi ile gönderilen bir çift serumda psittacosis'e ait titre artması veya zuhuru tesbit edildi. Bu bulgu Psittacos hastalığının memleketimizde bulunduğuna aşikâr bir delil gibi kabul edilebilir.

3 — Wass. müsbet bulunan serumlarda psittacosis antijeni ile alınan neticeleri tetkik ettiğimiz zaman, psittacosis müsbet bulunan 89 serumun 6 sıının (% 7), psittacosis menfi olan 375 serumun 10 unun (% 2,5) Wass. müsbet bulunduğunu gördük. Bu neticeler, diğer müelliflerin bulgularını teyid eder gibi görünmektedir.

Tablo : VII

Hasta, Wass. ve güvercin serumlarında psittacosis'e ait serolojik bulgular

Serum Cinsi	Adet	Psitt. müsbet			Müsbet Toplam	%
		1/8	1/10	1/31		
Psitt. şüpheli hasta	2			1	1	*
Infl. şüpheli hasta	117	18	17	1	36	30,8
Q - hum. şüpheli hasta	29	5	4	1	11	38,0
Asip. pnö. şüpheli hasta	5			2		
Wass. için gelen serumlar	364	91	51		89**	19
Çiğirtiler serumları	20	4	2	7	13	65
Toplam	677	91	51	21	146	21,5

* — Serum adedi az olduğundan %, şüphesiz, bir şey ifade etmiyor.

** — Bu rakama Wass. ve Psitt. müsbet 6 serum dahildir.

4 — Güvercin serumlarında elde edilen % 18 nişetindeki müsbetlik Sezen tarafından elde edilene (% 17.5) uymakta, ve fakat insan serumlarından bulunduğumuz umumi netice (% 20.5) onun bulunduğunun (% 5.35) dört misli fevkiye çıkmaktadır.

5 — Son çalışmalar, Türkiye'de Psittacosis mevcudiyeti ihtimalini ve hatta mevcudiyetini göstermektedir. Ancak virus izolasyonu bu bulgularımızı tamamlayacak ve teyid edecektir.

Q — HUMMASI

Q — Humması aslında bir Rickettsia hastalığı olduğu halde gerek akut teneffüs sistemi hastalıkları yapan virus hastalarına benzer klinik tablo meydana getirmesi ve gerekse diğer Rickettsialardan farklı olarak süzgeçleri geçebilmesi sebebiyle insandaki pnömotrop virüslü hastalıklar arasında müteakke edilmesi doğru olur.

İlk defa Avustralya'da, 1937 yılında Derrick tarafından tarif edilen hastalığın, amilinün bir Rickettsia olduğu Burnet ve Freeman tarafından gösterilmiş, bunu dünyanın muhtelif yerlerinde pekçok müellifler tarafından yapılan çalışmalar takip etmiştir.

Bilhassa ikinci dünya harbi ve onu takip eden yıllardaki epidemiler bu mevzuda yapılan çalışmaların inkişafını sağlanmış ve bu suretle Q — Hummasının, andemik ve epidemik şeklinde olmak üzere yer yüzünde 36 güney arzından 55 kuzey arzına, 153 doğu tülünden 124 batı tülüne kadar uzanan bir saha içinde mevcut bulunduğu anlaşılmıştır.

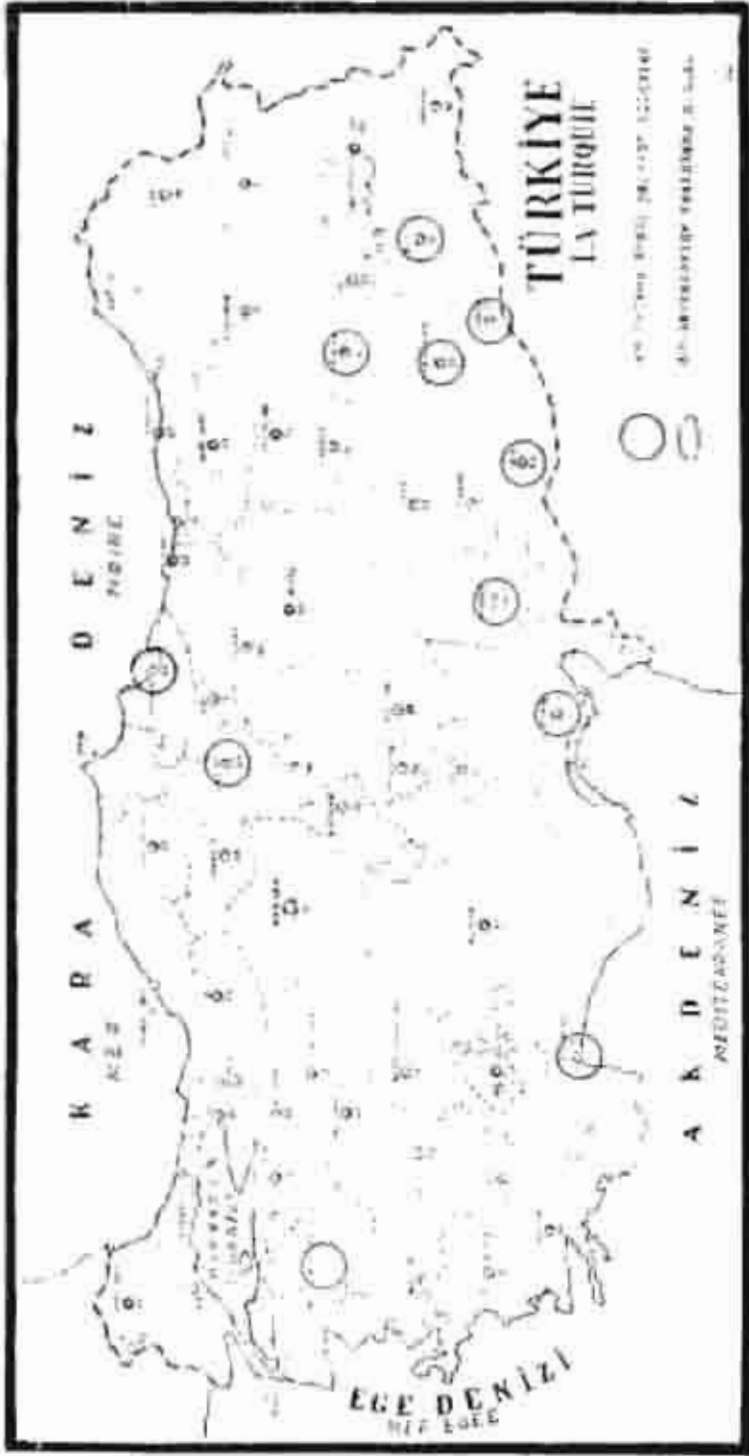
Türkiye'de ilk insan Q - Humması vak'ası 1947 yılında Golem ve Payzın tarafından serolojik olarak tesbit edilmiştir. Hayvanlarımızda bu enfeksiyonun mevcudiyeti ise, Türkiye'den ihraç edilen keçi serumlarında Caminopetros ve Parker tarafından gösterilmiştir. Nihayet, 15 sıratlı hasta kandan amilin izolasyonu ile Türkiye'de bu enfeksiyonun mevcudiyeti ve yaygın olarak bulunuşu kat'i olarak ortaya konmuş bulunmaktadır. Bu ilk mesai ve neşriyatlardan sonra hastalık nazarı dikkati çekmiş ve muhtelif vilâyetlerimizde birçok müellifler yeni vak'alar tesbit edip yayınlamışlardır.

1951 yılında, insan ve hayvanlarda Q - Humması mevcudiyeti tesbit edilmiş vilâyetlerin sayısı 30'ye bulmuştur. Son çalışmalarımızda tesbit ettiklerimizle beraber hastalığın Türkiye'deki durumu müteakip sayfadaki haritada gösterilmiş bulunmaktadır.

Q - Hummasının yayılmasında enfekte sığır, koyun ve keçiler mühim rol oynarlar. Rezervuar olarak bazı vahşi kemiricilerin rol oynadıkları anlaşılmıştır.

Tablo : VIII

Türkiye'de muhtelif yıllarda Q - Hamması tesbit edilen vilâyetler





Hastalığın kliniği diğer virüsitik pnömonilere benzediği gibi hatta bazen primer tüberküloz intanı ve koksidyomikozisile kolayca karıştırılabilir. Keskin teşhis laboratuvar yardımı ile mümkündür. Amilin izolasyonu ovokültür ve hayvan tecrübeleri ile yapılır. Bu maksatla hastalığın başlarında hasta kanı veya balgam, postmortem olarak akciğer ve dalak laboratuvarına gönderilmelidir. Ancak riketsiya izolasyonu münferit vak'aların teşhisinden ziyade epidemiyolojik çalışmalarda yapılır. Keskin teşhis vasıtası, hastalardan, hastalığın başında ve nekahatta alınan çift serumlarda yapılacak K. B. testidir.

R. Burnetinın insanlarda iki türlü antikor husule getiren bir antijen bünyesi mevcuttur. P2 antikorları hastalığın birinci haftasından itibaren yükselmeye başlar, P1 antikorları ise hemen çok düşük titrede olarak kalır ve yükselmez. Buna mukabil izole edilen yeni bir suş kobay ve tavşanlara zerkedildiği zaman P1 ve P2 antikorları aynı zamanda yükselmeye başlamakla beraber P2 antikorları P1'e nazaran yüksek kalmakta devam eder. Yeni tecrit edilen bir suşta bu iki antikoru meydana getiren antijenik bünye kobay pasajları ile değişmeye uğrar ve bu değişime P1 in tamamıyla P2 ye intikal şeklinde tezahür eder.

Memleketimizde Q - hummasının son durumu hakkında bir fikir edinebilmek için yaptığımız serolojik çalışmaları psittacosiste olduğu gibi 3 kısımda toplayabiliriz :

1 — Q - humması şüphe edilen hastalardan alınarak gönderilmiş kan serumlarında,

2 — Wass. testi yapılmak üzere Enstitüye memleketin muhtelif bölgelerinden alınarak gönderilmiş serumlarda,

3 — İnfluenza, Atipik pnömoni veya psittacosis gibi diğer pulmoner virus enfeksiyonlarından şüphelenilerek alınan hasta serumlarında.

Bütün bu serumlar, dört antijen (Infl. A, B; psittacosis; Q - humması) ile K. B. testi yardımı ile taramaya tâbi tutuldular. Kullandığımız Q - humması antijeni aşağıdaki teknikle hazırlandı:

Antijen bünyesi müsait olmak itibarıyla Henzerling suşu yumurta embriyonu sarı zarında, üretilir. Kâfi miktar zar elde edildikten sonra bunlar sterilize edilerek lipoidli maddelerden kurtarılır, süspansiyon kabarmadelerinden temizlenmek üzere evvelâ adı santrifüjde çevrilir, üstteki mayı alınır, bu defa yüksek devirli (5 - 6000 dd.) yarım saat soğuk santrifüjde çevrilir, nihayet çöküntü zar başına takriben 1 - 2 cc. tamponlu tuzlu su içerisinde mütecanis süspansiyon haline getirilir. Son defa olarak 2000 dd. de 5 - 10 dakika çevirdikten sonra üstteki mayı antijen olarak kullanılmak üzere ayrı bir kaba alınır. Riketsiyalar daha başlangıçta ilâve edilen % 0.5 formalinli tuzlu su ile zararsız hale getirilmişlerdir. Antijene koruyucu olarak sodium azide mahhülü ilâve edilir.

Umumiyetle elde ettiğimiz antijenler 1/4 - 1/8 titresinde bulunmuş ve bu şekilde kullanılmışlardır.

Tecrübelerden aldığımız neticeleri şöylece hülasa edebiliriz :

1 — Q - humması şüphelenilen hastalara ait 56 serumdan 10 tanesi 1/8 - 1/16 titrelerinde müspet bulundu (% 18). Müspet serumlar İzmir ve Ankara'dan gönderilmişti.

2 — Wass. testi için memleketin muhtelif bölgelerinden ilkbahar ve yaz aylarında gönderilen 464 serumdan ancak 4 tanesinde müspet reaksiyon elde edildi. Bunlar Sungurlu, Besni, ve Ankara'dan gönderilmiş serumlar arasındaydı (% 0.86).

3 — İnfluenza şüpheli 120 hastadan 10 unun (% 8.3), Atipik pnömoni şüpheli 5 hastadan 1'inin (% 20) serumlarında Q - hummasına karşı 1/8 - 1/32 titrelerinde antikor tespit edilmişti. Müspet serumlar İzmir, Çanakkale, Bursa, Kütahya ve Ankara'dan gönderilenler arasındaydı.

Buna mukabil, Q - humması şüphesi ile gönderilen 56 serumun 1 inde 1/16 titrede Infl. A, 2 sinde 1/8 ve 1/32 titrede Infl. B, psittacosis bakımından da tetkik edilen bu serumlardan 39 unun 11 inde 1/8 - 1/32 titrelerinde psittacosis antikorları tespit edildi.

Tablo : 9

Had Pulmoner Virus Enfeksiyonu Şüpheli Hasta Serumları ve Wass. Tetkik İçin Gönderilen Serumlarda Infl. Q - humması, Psitt. Nispetleri

Serum cinsi	Adet	Infl. A	Infl. B	Q-hum.	Psitt.	Top'am
Hasta serumları	191	26	11	16	46	99
Wass. serumları	404	33	9	4	89 [*]	129

Yukarıdaki tablo — 9 da Enstitümüze had pulmoner virus enfeksiyonlarından biri şüphesi ile tetkike gönderilen hasta serumlarında ve yine Enstitümüze İlkbahar aylarında, memleketin muhtelif bölgelerinden Wass. testi tetkiki için sevkedilen serumlarda belli başlı 4 virus antijenleri ile yapılan K. B. test neticeleri gösterilmiş bulunmaktadır.

Görüldüğü gibi, gerek pulmoner virus hastalığı şüpheli serumlarda ve gerekse Wass. serumlarında muhtelif adette bu antijenlere karşı müsbet reaksiyonlar elde edilmiştir. Bu neticeler, evvelce zikredildiği gibi had teneffüs yolu hastalıkları şüphesi ile virus laboratuvarına tetkike gönderilen serumların Pnomotrop virus antijenleri ile bir taramaya tâbi tutulmalarının lüzumunu bir defa daha ortaya koymaktadır.

Teşekkür :

Yukarıdaki çalışmalarımız sırasında, bize bütün imkânları teminde yardım eden Enstitü Müdürü Sayın Dr. Niyazi Erzin'e bu vesile ile teşekkürlerimizi sunmayı vazife addediyoruz.

HÜLÂSA

Virus orijinli Had Teneffüs yolları enfeksiyonları (Pnömoni) dahil gün geçtikçe artmaktadır. Filhakika, İnfluenza, Psittakosis, Q - Humması Enfeksiyonlarına ilaveten Adenogrup viruslara ve yeni Mikzo viruslara bağlı vak'alar tesbit edilmektedir. Bunlara ilaveten, aynı klinik belirtilerle seyreden, hakikatta asıl Enfeksiyona bağlı olmakla beraber daha doğru bir ifade ile onun komplikasyonu gibi telakki edilebilecek Kızamık, Su — Çiçeği, Kabakulak, Koriyomenenjit ve bazan Dang ve Rift Vadisi Humması neticesi olan vak'lara da raslanmaktadır. Ayrıca, sebebi hâlâ aydınlanmamış vak'larda mevcuttur.

Bu had teneffüs yolları hastalıkları (HTYH) nın umumî kızıları şöyle

[*] Aynı zamanda Wass. ve Psitt. müsbet neticeleri 6 serum bu rakama dahil edilmiştir.

sıralanabilir. Gözlerde muayyen derecede konjeksiyon, bütün teneffüs yolları mukozasında ve civar lenfoid organlarda hiperemi, ekseriya kuru, bazan muhafî balgamla beraber öksürük, umumî kırıklık, baş, bel ve malsal ağrıları, ekseriya orta derecede bazan hatta yüksek bir ateş. Sadece, klinik araşlara dayanarak bunlarda kat'i teşhis koymak hemon hemen imkindsizdir.

Kat'i teşhis için, virolojik ve virus seroloji testlerine kat'i ihtiyaç vardır.

Inflüenza ve Adeno-virus İnfeksiyonlarında hastalığın ilk bir kaç günü içerisinde alınacak Boğaz Çalkantısından virus tecridi nisbeten kolaydır. Buna mukabil Q - Humması ve Psittakoz infeksiyonlarından virus izolasyonu, güç, tehlikeli ve çok zaman alıcıdır. Bu itibarla, bütün vak'alarda hastalardan, bir hastalığın ilk günlerinde birde, hastalığın üç veya dördüncü haftasında alınacak iki serum, serolojik teşhis için lüzum ve kâfidir.

Virus seroloji laboratuvarı, bu serumları Inflüenza, Psittakoz, Q - Humması ve Adenovirus antijenleri ile bir taramaya tâbi tutar. Bu Kompleman Fiksasyon testinde menfi olan serumlar ayrıca Sağuk, ve Streptokok MG aglutinasyonuna tâbi tutularak nihayi karara varılır.

Türkiye'de Had Teneffüs Yolları Virus hastalıkları ve Atipik Pnömoniler hakkında pek az sayıda serolojik çalışmalar mevcuttur. Enstitümüzde esasen üzerinde çalışılmakta olan bu konu vaki talep üzerine VIII'ci MİKROBİYOLOJİ kongresinde rapor halinde tebliğ edilmiştir.

Bir taraftan 1957 - 1958 Inflüenza Pandemisi çalışmalarımızı kolaylaştırmakla beraber, tetkik için gelen maddeler çeşit bakımından fakir olmuştur. Ayrıca biz, Refik Saydam M. H. Enstitüsüne Wass. testi için gönderilen serumlardan da faydalanmış bulunuyoruz.

Esas raporda mevzu hakkındaki bugünkü düşünceler ve yeni bilgiler gönden geçirilmiştir. Burada hülâsatan ancak kendi bulgularımızı tekrar ediyorum.

Inflüenza bakımından laboratuvara gönderilen 222 B.Ç. sinden ancak 176 adedi tetkik edilmiş ve cem'an 41 suş ayrılmıştır. Bunlardan 29 tanesi yalnız Asya Gribi virus antiserumu ile müabef Hemaglutinasyon İnhibisyon reaksiyonu vermesine mukabil diğer 12 si yukarıdakilere ilâveten A/Nether. 36/56 antiserumu ile de düşük titrede İnhibisyon vermişlerdir.

Asya gribinin seyri esnasında Ankara ve diğer vilâyetlerden 128 i 64 hastaya ait çift serum olmak üzere cem'an 316 serum laboratuvarımıza gönderilmiştir. Bu 64 şahıstan çoğunun ikinci serumlarında Asya Gribi suşuna karşı antikor artışı görülmüştür. Geriye kalan tek serumlarda daha az nisbette olmak üzere Inflüenza A antikorlarına rastlanmış oluşu, serumların muhtemelen hastalığın ilk günlerinde alınmış olmasına atfedilmiştir.

31 Inflüenza menfi ve 3 anjinali vak'alardan alınan B. Ç. suyu HeLa Hücre nesliş kültüründe incelenmiştir. İlk 31 B. Ç. suyu tamamen menfi ol-

masına mukabil diğer 3 B. Ç. suyundan biri N. K.'nın sekizinci günü hususi bir dejeneresans göstermiş olup, bu değişiklik müteakip pasajlarda ikinci günden itibaren muntazaman busule gelmeğe başlamıştır. Elde edilen virus Liyofilize edilerek Londra'da Virus Referens laboratuvarında tetkike gönderilmiş olup alınan cevapta, ayrılan virusun "Adenovirus Tip 6" olduğu bildirilmiştir.

Bu Virus izolasyonu, memleketimizde Adenovirus Enfeksiyonunun bulunduğunu gösteren ilk kat'i delildir.

Hastanın klinik bulguları ve mektep revirindeki hususiyetler raporda kayıt edilmiştir. Adenovirus mevzuunda çalışmalara devam edilmektedir; elde edeceğimiz neticeler ayrıca neşredilecektir.

Bu vesile ile Neşiç Kültürü bahsine de kısaca temas edilmiştir.

Memleketimizde Psittakoz Enfeksiyonu üzerinde klinik ve laboratuvar çalışmaları gayet mahduttur. Dr. N. Sezen'in bu mevzudaki ilk geniş serolojik çalışmasından sonra bizim mesaimiz onun bulgularını teyit etmesi bakımından enteresandır. Ayrıca laboratuvarımıza İnfluenza teşhisi ile gönderilen 8 çift serumda ve bir Q - Humması çift serumunda Psittakoz antijenine karşı 4 kat antikor yükselmesinin tesbiti hastalığın memleketimizde mevcudiyetini kuvvetle göstermesi bakımından ayrıca büyük bir mana ifade etmektedir. Fakat şüphesiz virus tecridi nihayi kararı verecektir.

Q - Hummasının memleketimizde tesbiti, epidemiyolojik bilgiler raporda kısaca gözden geçirildikten sonra Enstitümüze Q - Humması teşhisi ile gönderilen 56 serum dahil, diğer serumların taramalarında elde edilen neticeler Tablo Sekizde görülmektedir. Bu ilk 56 serumdan ancak 10 tanesi Q - Humması antikor mevcudiyeti göstermiştir. Bir vak'ada İnfluenza A, 2 vak'ada İnfluenza B ve onbirinde Psittakoz antikorları bulunmuştur.

Tetkike gönderilen serumların zamanında ve uygun alınmasının ehemmiyetine bir defa daha dikkati çekmek yerinde olacaktır.

Tablo sekiz Akut Teneffüs Yolu Enfeksiyonlarında tarama Kompleman Birleşmesi testinin ehemmiyetini göstermekte olup, çalışma şartlarımız içerisinde memleketimizde İnfluenza A ve B, Psittakoz ve Q - Humması intanlarının niabetlerini göstermektedir.

NETİCE :

Bu incelemeler sonunda bütün teneffüs yolları hastalıklarının teşhisinde klinik ve Bakteriyojik tetkikler yanında Virolojik araştırmalarında yapılması lazım geldiği kanaatini edinmiş bulunuyoruz.

SUMMARY OF THE REPORT ON

Acute Respiratory Diseases due to Viruses [1*]

Prof. Dr. Zühri Berke, Dr. Azim Ari MPh, Dr. Elhan Özlüoğlu

Acute Respiratory Diseases including Pneumonia due to virus origine increasing in numbers as years go by. In-fact, in addition Influenza, Psittacosis, Q-Fever infections many other cases of Acute Respiratory Diseases caused by Adeno Group of Viruses and new Myxoviruses.

There are of course some other cases showing similar clinical symptoms which are not primarily as a result of primary infection but, they are, one can consider complication of some other virus diseases such as, Measle, Varicella Mumps, Choricmeningitis and sometimes, rarely, Dengue and Rift Valley Fever. There are some other cases which their causes are still unknown.

The common clinical symptoms of Acute Respiratory Diseases are generally speaking as follow: Conjestion of conjunctiva and all upper respiratory tract including Lymphoid organs which are present nearby. Cough is one of the very common reactions which are generally without sputum or with mucoid sputum, General weakness, headache, hachache and jointache are among the common symptoms.

It is rather very difficult to differentiate the cause of the illness by the clinical view point; serological or virological tests are essential.

Virus isolation is simple for Influenza and Adenovirus infections from throat washing when it is taken at the first few days of the illness. Whereas, it is rather difficult, dangerous and time consuming for Q-Fever and Psittacosis. Therefore, serum taken one at the beginning and one at the third or fourth week of the illness necessary and sufficient for serological diagnosis.

For every case of either Acute Respiratory Diseases or Pneumonia suspicious for viral origine, one has taken two serum specimens and sent them for laboratory diagnosis. Virus Serological laboratory use a screening test for each serum against Influenza, Psittacosis, Q-Fever and Adenovirus antigens. Apart from Complement Fixation test every negative serum tested for Cold and Streptococ MG agglutination for final decision.

There is very few serological studies on acute Respiratory diseases and Primary Atypical Pneumonia in Turkey, Since the subject given to us for a study we tried to do our best.

[*] This work presented at the VIII Th Biannual meeting of the Microbiological association in Istanbul.

In-fact, in one hand Influenza Pandemia in 1957-58 gave us a great opportunity to work on this subject; but, on the other hand the material we got are rather limited in variety. In addition, The sera which come to Central Institute of Hygiene for Wass. test during Spring time from different part of Turkey tested for our purpose too.

On the original report, the present concept and new Knowledge on this subject is reviewed. Then, our finding represented under each section.

INFLUENZA

Our studies and findings in this subject already reported to World Health Organisation; Therefore we prefer to give the copy of it under separate section. Look at (Report about Asiatic Influenza Pandemic in Turkey 1957-58).

ADENOVIRUS

31 Influenza negative throat Washings and three other throat washings taken from cases with angina tested in HeLa cell Tissue Culture for edenovirus infection.

All 31 throat washing were negative whereas, one out three other throat washings show a sytopatogenic change at the eight day of culture; Which was very patagonomonic for Adenoviruses.

Isolated strain sent to Colindale Virus Reference Laboratory in London, in lyophilised tube for further study. The result of this study shows that this strain is Adenovirus type 6. This is the first isolation of Adenovirus in Turkey.

Symptoms of the case in whom virus isolated and epidemiological finding in the small hospital where the patient hospitalised is given with all details. However, the patient had fever about 37 - 38.5° C for 3 - 4 days, Pharyngitis, Amigdalitis, conjession on the eye and general weakness.

During January 1958 96 students admitted to the Hospital with angina (35) and Common Cold (41) and ten other diagnosis. Whereas, this figure is 72 in December and 60 in February. One can probably speculates that there were a local outbreak of Adenovirus infection in a small scale in the schoole in January 1958.

It is one of our purposes to study the presence and the present condition of the disease in Turkey and this is just the beginging of it.

The Tissue Culture and its present position in Virology is also reviewed for this occasion at the original report.

Psittacosis

This is another virus Respiratory Diseases very little laboratory work has been done in Turkey. However, Dr. N. Sezen (50) published the first serological survey on the subject; No virus isolation was reported until the present time.

Few people generally speaking, have bird one kind or another at their home. Parrot and Parroquets, (Psittacine) birds are specially very few in number, Canaries and domestic pigeons are more common birds as a pet animal in this country.

The result of Complement Fixation test with the serum of patients showing acute Respiratory Disease symptoms and the serums which originally come to the laboratory for Wass. test from different part of Turkey tested against infected mice lung antigene (Table : VIII). As one can see, 46 out of 191 sera have a positive ($1/8$ or greater) titer, almost 24 %. Whereas, 83 positive finding reported out of 464 among other serums which described above, 19 %. This is almost three times higher figure then the finding of Dr. Sezen. 6 Wass. and Psittacos positive serums are not included in 83, only Psittacosis positive serums.

The result of complement Fixation test with 15 domestic and 35 wild pigeon serums are also given. Where 18 % found positive which comparable with the finding of Dr. Sezen.

8 pairs of sera which come to the laboratory for Influenza and one for Q - Fever investigatin showed a four fold rise antibody for Psittacosis antigene but not for Influneza and Q - Fever.

This last finding in a great extend, confirms that Psittacosis is present in Turkey and widely spread allover the country; of course virus isolation is more important for final decision.

Although, the serum of the patients with Lympho-Granuloma-Venerum give a cross reaction with the Psittacosis antigene in C. F. test but, as Sezen written, there is no report of the case of this infection in Turkey for years. Furthermore, C. F. antibodies could not be demonstrated in the serum of convalescent cases of LGV due to sudden drops of antibody level. However, in Psittacosis this is completely on the other side. In fact, one can demonstrate C. F. antibodies in the blood of a person or bird years after the original infection.

Q - Fever

The presence of Q - Fever infection in Turkey shown in 1947 first time by Golem and Payzin (51). Since then, many workers reported sporadic cases of Q - Fever infection from almost every part of the country. In addition, small outbreak in villages has also been published (53).

56 serum send to our laboratory during Spring and Summer 1957 and Spring 1958 for Q-Fever investigation. In one case Influenza A, In two cases Influenza B and finally in eleven cases Psittacosis antibodies have been found; only in ten cases Q-Fever were positive.

We prefer to give the original table (Table : VIII) here for to show the proportion of different agents as the cause of Acute Respiratory Diseases and Pneumonia under the condition of study in this country.

Table : VIII

The proportion of Influenza, Q-Fever, Psittacosis among the sera from ARD and Pneumonia, and the one which come for Waus. test in Spring 1957 and 58

Serum type	Number	Infl. A	Infl. B	Q-Fever	Psitt.	Total
Serum from Patient	191	25	11	16	45	97
Serum for Waus. Test	464	23	5	4	23	125

Acknowledgment : It is privilege for us to thank to Dr. MacCallum and his collegus for their help in suplying some strains and typing the virus that we isolated.

L I T E R A T U R E

- 1 -- Verbits, *Entomology and Public Health*, 1955.
- 2 -- Gerke, M., Turk H. Yoc. *Med. Der.* 1951, IX/2, 117.
- 3 -- Korsch, W., *Dtsch. Med. Wochs.* 1957, 82, 406.
- 4 -- Wason, T. U., *Lippell, H., J. Hyg.*, 1952, 52, 225.
- 5 -- Glendon, R. V., Harwick, G. A., Lippell, H., *Dtsch. Med. Wochs.* 1956, 81, 1147.
- 6 -- Gosh, G., *Dtsch. Med. Wochs.* 1957, 82, 404.
- 7 -- Heath, J. St., C. Vetter, J. E., N. *England, Jour. Med.* 1956, 255, 665.
- 8 -- *Dissempant to animal cells, WHO/Univ. Virus -- 7*, 1956.
- 9 -- Isakov, A. to Andrews, G. H., *WHO, Rep. Virus -- 7*.
- 10 -- Gerke, M., Turk H. Yoc. *Med. Der.* 1955, XIV/2, 159.
- 11 -- Herke, Z. to Gidizak, E., Turk H. *Med. Der.* 1957, XVII/12, 112.
- 12 -- Morrison, H., Hays, D., Davis, J. J., Hopson, D., Mahow, T., Masters, P. L., *The Lancet*, 1957, 1977.
- 13 -- Endrey, J. F., et al., *Science*, 1956, 123, 115.
- 14 -- Virell, O., Haid, R. and Dohler, R., *Dtsch. Med. Wochs.* 1957, 82, 227.
- 15 -- Mummus, E., *Med. Clin.*, 1956, 12, 455.
- 16 -- Glendon, R. V., Harwick, G. A., Lippell, H., *Dtsch. Med. Wochs.* 1956, 81, 1147.
- 17 -- Newhall, E., *Dtsch. Med. Wochs.* 1956, 81, 1149.
- 18 -- Higgins, M. R., U. Wessell, J. H., *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.*, 1954, 51, 125.
- 19 -- Hillmann, M. R., Warner, J. R., Dancovich, H. E., U. Butler, B. L., *Amer. Jour. Pub. Health*, 1956, 46, 203.
- 20 -- Heras, T. G., Lomanto, E. H., *Amer. Jour. Hyg.* 1955, 62, 223.
- 21 -- Young, E., *Arch. Int. Med.* 1952, 85, 528.
- 22 -- Grand, S. U., Leonard, G. Hill, *Soc. H. Biol.*, 1947, 23, 723.
- 23 -- Wallace, R. Rowe, *Amer. Jour. Hyg.* 1955, 61, 195.
- 24 -- Wallace, R. Rowe, and Os. Norbery, *Amer. Jour. Hyg.* 1956, 64/2, 211.
- 25 -- Rowe Wallace, R. Rowe et al., *Proc. Soc. Ex. Biol. and Med.* 1956, 91, 260.
- 26 -- Hillmann, M. R., et al., *Amer. Jour. Hyg.* 1955, 62, 20.

- 22 — Hillman, H. B., *Ann. Jour. Pub. Health*, 1958, 48/2, 152.
- 23 — Tyndal, D. A. J., *The Lancet*, 1956, XXVI/2, 1328.
- 24 — Chomak, H. W., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, 67, 287.
- 25 — Chomak, H. W., et al. *Pub. Health Rep. (Week)* 1958, 73, 101.
- 26 — Price, W. H., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1956, 42, 895.
- 27 — Muzumdar, W. J., Pilon, W., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, 67, 405.
- 28 — Chomak, H. W., Vinberg, L., *Ann. Jour. Hyg.*, 1957, 60, 371.
- 29 — Scherrer, W. F., Scherston, J. T. and Gay, C. D., *Jour. Exp. Med.* 1953, 97, 603.
- 30 — Chiang, S. S., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1952, 67, 440.
- 31 — Hay, C. H. and et al. *Canv. Research*, 1952, 22, 264.
- 32 — Sanders, J. F., Witter, T. B. and Robbins, F. C., *Science*, 1949, 105, 82.
- 33 — Chomak, H., Vinberg, L., *Ann. Jour. Hyg.*, 1957, 60, 374.
- 34 — Dufrenoy, R. and Viet, M., *Jour. Exp. Med.*, 1954, 99, 107.
- 35 — Zieve, J. H., Koch, J. and Hancherich, T. B., *Science*, 1954, 122, 30.
- 36 — Lane, W. E. and et al.,
Healthly Bull. of Ministry of Health and Lab. Service, London 1952, 16, 79.
- 37 — Jones, R. E. and et al., *Jour. Imm.*, 1952, 75, 71.
- 38 — Year Book of Medicine, 1957 - 58, P. 38.
- 39 — Ashburn, C. H., WHO/Neur. Virus/E, II de Juin 1958.
- 40 — Haden, and Van Hozen, *Transactions of Yale Univ. School of Medicine*, 1955, 49, 362.
- 41 — Eagle, H., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1955, 89, 362.
- 42 — Meyer, E. F., *Ornithine Viral and Bacterial Infections*, 1954.
- 43 — Meyer, E. F., *Ididiz, H., Diagnostic Procedures for Viral and Bacterial Diseases*, 1946.
- 44 — Meyer, E. F., *Viral and Bacterial Infections of Man*, 1952.
- 45 — Senoz, N., *Türk H. Top. Bil. Der.* 1958, XXIII/1, 97.
- 46 — Payam, S., Gülen, S. H., *Türk H. Top. Bil. Der.*, 1948, VIII/1, 98.
- 47 — Payam, S., Gülen, S. H., *Türk H. Top. Bil. Der.*, 1948, VIII/2, 104.
- 48 — Payam, S., Gülen, S. H., *Türk H. Top. Bil. Der.*, 1948, VIII/3, 114.
- 49 — Payam, S., Gülen, S. H., *Türk H. Top. Bil. Der.*, 1948, IX/2, 101.
- 50 — Cankurtul, N., *Amakda Writiz*, 1948, Aralık.
- 51 — Serenker, S. I., *Acta Medica Iranica*, 1948, Teşrinvar, 154.
- 52 — Top, H., Ökten, K., *Türk H. Top. Bil. Der.*, 1952, XX/1, 8.
- 53 — Gülen, S. H., *Türk H. Top. Bil. Der.*, 1951, XX/1, 1.
- 54 — Payam, S., Akay, N., *Türk H. Top. Bil. Der.*, 1952, XX/1, 8.
- 55 — Dural, S., Üyücelik, D., *Türk H. Top. Bil. Der.*, 1952, XX/3, 102.
- 56 — Aytepe, C., *Türk H. Top. Bil. Der.*, 1952, XX/2, 228.
- 57 — Baran, T. H., Lepowitz, E. H., *Ann. Jour. Hyg.*, 1953, 57/2, 153.
- 58 — Robbins, F. C., Sauer, C. A., *Ann. Jour. Hyg.*, 1946, 44, (4), 25, 613.

REPORT ABOUT ASIATIC INFLUENZA PANDEMIC IN TURKEY 1957 - 1958

by

Professor Dr. Zühdü BERKE

Turkish Influenza Centre

The Asiatic flu started at Hong-Kong and Singapore and reached Iran, Iraq and Syria, the south and south-eastern neighbours of Turkey, in the month of July 1957, spreading by air, sea and land.

Because of the extensive trade relations between the Turkish and Syrian populations on both sides of the very long border and of the extensive traffic

The original of this study always sent to World Health Organization and published in the Bulletin of WHO (English, Summary on respiratory virus Diseases, WHO/Gen. virus/53, 25 June 1958).

on the Turkish Iranian transit road it was evident that the pandemic influenza would invade Turkey.

Therefore the Ministry of Health and Social Assistance had already taken the necessary precautions for the passengers arriving in Turkey by air and sea and for the Mecca pilgrims who were then expected to arrive in the country by land-boundary.

For this purpose, at the end of July, the Ministry of Health had sent two specialists to make studies in the cities lying on the south-eastern border of Turkey and to take samples of throat-swabs or throat washings for examination. These specialists had found out 'flu infections among the civil population and plicesoldiers units. They had taken throat-swabs and sera and had forwarded them by air to our 'flu centre.

At the end of July, it was also learned that there were 'flu infections in the cities lying on the Turkish Iranian transit road, within the Kars Province and among the civilians and military units in the eastern region of Turkey.

On 7 August, throat-swabs of the patients infected by 'flu were forwarded by air from Erzurum to the 'flu centre. In the second week of August, influenza cases were notified in the provinces situated west of Erzurum.

In the first week of August, 'flu infection cases were observed in Ankara, and throat-swabs and sera were sent from different civil hospitals and Ankara Air Forces.

In the second week of August, 'flu cases from almost every part of Turkey were notified; throat-swabs and sera were forwarded from Adana NATO Air Forces on 14-19 August 1957, from Inebolu (on the Black Sea coast) on 15 August 1957 and from Izmir NATO Air Forces on 2 August to 18 September 1957.

The Asiatic 'flu had entered Turkey at the end of July through the cities on the eastern and south-eastern borders and at the same time by the passengers arriving at the air and seaports, and by Mecca pilgrims arriving in the country by sea and land.

In August and September, due to the fact that the schools were on holiday and farming people were scattered in the fields, the 'flu cases were observed in epidemic only in the big cities in which the density of population is high, and among factory workers, and in similar community groups and military units.

In October, after the opening of schools, 'flu cases were observed among students and the infection had spread suddenly. The schools had to be on holiday due to the fact that 23-30 per cent. of the students were not attending the school. The number of 'flu cases had reached a peak in October.

It was learned that the number of persons afflicted by the Asiatic 'flu among military groups was 31.356 in July, August, September and October.

It was impossible to gather correct figures on the number of 'flu cases in homes because of the fact that it is not one of the notifiable diseases in Turkey. The number of notified cases of Asiatic 'flu from August 1957 until May 1958 was 375 781.

Therefore, if we add twice the above amount as the number of unnotified and sub-clinical cases to this civilian figure, i.e. 1 127 343, and the military cases which number 31 356, then the approximate number of persons afflicted by the Asiatic 'flu in Turkey in 1957-58 is 1 158 699.

Numbers of reported cases of influenza among civilian population

August 1957 — May 1958

Month	Week	Number of cases
August	1	80
	2	9 072
	3	12 173
	4	21 750
		53 075
September	1	16 199
	2	37 249
	3	24 473
	4	28 937
		116 765
October	1	7 781
	2	16 949
	3	60 572
	4	50 650
		125 968
November	1	2 057
	2	12 145
	3	10 987
	4	23 480
		49 669
December	1	734
	2	3 929
	3	8 070
	4	4 811
		17 538

*Numbers of reported cases of influenza among civilian population
August 1957 — May 1958 (continued)*

Month	Week	Number of cases
January	1	2 504
	2	1 684
	3	2 218
	4	3 641
		10 100
February	1	30
	2	927
	3	164
	4	1 004
		2 119
March	1	904
	2	158
	3	257
	4	107
		1 476
April	1	454
	2	30
	3	487
	4	638
		1 609

Deaths from Asiatic Influenza

Month	City	Deaths	Total
August	—	—	—
September	Sirt	5	7
	Hatay	2	
October	Bahçeşehir	1	11
	Diyarbakır	3	
	Hunry	2	
	Uşak	1	
	Ankara	4	
November	Konya	3	3
December	Çankırı	4	6
	Tekirdağ	2	
January	Kastamonu	3	5
	Tekirdağ	2	
February	—	—	—
March	—	—	—
April	—	—	—
May	—	—	—
		33	33

Numbers of reported influenza cases in military units in 1957

Date 1957	Number of cases
10-17 July	177
18-25 July	80
27-31 July	379
1-3 August	2 511
5-14 August	5 379
15-21 August	8 355
22-28 August	4 767
29 August - 4 September	3 377
5-11 September	2 192
12-18 September	177
19-23 September	473
24 September - 3 October	341
4-11 October	297
12-17 October	97
18-24 October	47
25-31 October	21
	51 356

No deaths were reported in the army.

To give an idea about the distribution of the Asiatic influenza among groups different by age and profession, we followed up the result of our study made on 100 *Hu* cases treated in the clinic for infectious diseases of the Faculty of Medicine in Ankara.

Number :	Age :
31 %	11-19
48 %	20-29
12 %	30-39
6 %	40-49
2 %	51-59
1 %	60-69

Number :	Profession :
33 %	Medical and nursing students
29 %	Nurses and hospital personnel
11 %	Housewives
10 %	Employees
9 %	Villagers
8 %	Handworkers

Although influenza infection was seen among all age groups and classes

of the population, it reached the highest degree among schoolchildren, factory workers and military units.

The clinical symptoms observed on the same group of patients are as follows :

Symptoms at the beginning of the disease —

	60 %	chilliness and fever
	15 %	muscular pains and lassitude
	12 %	headache and pain in the extremities
	5 %	stomach ache, nausea and vomiting
	4 %	catarrh, coughing
	4 %	swoon, giddiness
Temperature —	3 %	over 40°C
	32 %	39-40°C
	28 %	38-39°C
	15 %	37-38°C
	7 %	37°C
	15 %	without fever.

General symptoms: Fever, chilliness, severe headache, sweating, back-ache, lassitude, anorexia, in 2 per cent, herpes labialis.

Symptoms on the respiratory system: 5 per cent. epistaxis, sore throat, hyperemia; 24 per cent. coughing, seldom production of sputum, physical findings on the lungs; 9 per cent. dry or moist râles.

Symptoms on the digestive system: furred tongue, nausea, very often vomiting, stomach ache, sometimes diarrhoea.

Symptoms on the nervous system: giddiness, swoon.

The disease continues usually 3-7 days. Convalescence needs a long time.

Number of reported death cases from influenza is 32, the dead had been under five and over fifty years. Number of cases and deaths in different provinces are given above.

Generally the disease appeared in mild form and the cause of death was the complication such as pneumonia and bronchopneumonia.

Treatment:

In order to treat those who are afflicted by Asiatic flu, the administration of quinine together with vitamin C and aspirine is advised, depending upon the results obtained from previous experiments done in our laboratory.

As a preventive measure quinine and vitamin C tablets were given to people who had special reasons to avoid catching the 'flu' infection. It was observed that these people either escaped the infection completely or had a very mild attack.

This was announced to the public by the daily newspapers.

As was the case in previous epidemics, quinine had a kind of specific effect to this pandemic agent of Asiatic 'flu' epidemic.

It was also advised not to take antibiotics against Asiatic 'flu' only to use them when it is prescribed by the doctor in case a complication occurs.

Laboratory work:

222 throat washings and throat swabs specimens taken from civilian and military patients from the different parts of the country were sent to our laboratory from August 1957 till March 1958. Viruses were isolated from 41 out of 176 by egg culture.

Complement fixation tests of these viruses showed that these were influenza A type.

Haemagglutination-inhibition tests made with the standard influenza sera sent us by WHO and the viruses isolated in our laboratory showed that our strains were identical with the influenza A/Singapore/1/57 strain. Three viruses were dried out of 41 strains and sent to WIC on 13 September 1957. Again after the haemagglutination-inhibition tests of 41 strains, 12 had shown a relation to influenza A/Netherlands/36/56 virus in a low titre. It seems that these 12 strains of the Asiatic 'flu' agent contain some of the same antigenic components as A/Netherlands/36/56.

In Turkey first isolation of the virus in the pandemic of Asiatic 'flu' was done on 16 August 1957 and the last one on 19 December 1957.

Following are the localities and numbers of viruses isolated during the Asiatic 'flu' epidemic:

Localities in which specimens were examined (total)	Number of viruses isolated	Types of institutions from which specimens were taken
Asmara	17 (*)	Civilian and military units
Duressa	1	Military units
Mende	3	Factory - military
Naksoo	1	Civilian
Harara	1	Civilian
Aden	12	RATC Air Force
Aden	6	RATC Air Force
	41	

(*) One virus is confirmed from a lung specimen of a patient

Also during this epidemic, 316 blood sera taken from 'flu infected patients were sent to our laboratory. 128 out of this number were the first and second sera belonging to 64 patients.

The examination of these sera showed the presence of antibodies in the first samples or an increase in the titre for the second samples.

For the other 188 sera, 'flu antibodies were observed in only 12 cases (i. e. 7 per cent.), because the blood samples were probably collected at the beginning of the attack.

There is some literature indicating that the use of antibiotics such as aureomycin and terramycin during the 'flu epidemic of 1950-1951 has modified the course of the disease even in epidemic influenza cases, and has especially been effective in atypical pneumonia cases.

Therefore I made experiments to see if these two antibiotics and others such as chloramphenicol and polymyxin, and also sodium methiolate had any favourable effect on the viruses of influenza A (PR.), B (Lee) and the virus isolated in our laboratory during the 1950-1951 epidemic (Liverpool strain).

While carrying on these experiments, I had included quinine in the experiment, thinking that it was being used in respiratory tract infections, especially in pneumonia and bronchopneumonia and also Atetrine and Nitromine, which is a Japanese preparation.

In these experiments, only quinine chlorhydrate and Nitromine had been effective on 'flu virus types; but even the strong concentrations of antibiotics and sodium methiolate were not in the least effective.

I had repeated the experiment with Influenza A/Singapore/1957 isolated in our laboratories in pandemic of Asiatic 'flu in 1957. I had again observed that quinine hydrochlorate (injectable) had an effect on Asiatic 'flu agent. According to this result, I had once more confirmed my decision taken following the experiments on quinine for the treatment in influenza infections in 1951-1952, with the experiments carried out with Asiatic 'flu agent.

With the exception of the minor disadvantage that some people are allergic to quinine, it has several advantages such as its being easily absorbed, leaving the body quickly, partly destroyed in the body, and partly deposited in different tissues, and its being lightly administered to people of all ages orally and parenterally.

As quinine passes into the blood stream, remaining in the liver, brain, heart, kidneys and lungs, and being partly eliminated with the sputum, its

administration checks the multiplication of the viruses, preventing viremia, and the toxic effects of the virus in these organs.

Depending upon the above-mentioned qualities of quinine and the results obtained from our experiments, I find it advisable to administer quinine in the treatment of 'flu epidemics, and even if necessary as a prophylactic measure, until a better remedy is found.

Since sweetened gargles of quinine compounds would be effective on the 'flu virus in the throat as well, it could prevent the spreading of the infection with the droplets, scattered during coughing, sneezing and talking.

I am of the opinion that it is suitable to use antibiotics only when it is necessary for the treatment of its complications which are then main causes of death of epidemic 'flu.

Vaccination experiments :

During the 'flu epidemic of 1950-1951 a polyvalent 'flu vaccine (25 per cent. 'flu A (PR₁) + 25 per cent. 'flu B (Lee) + 50 per cent. virus isolated in that epidemic) had been prepared in our laboratory and applied to a limited number of persons.¹ Later on, a mixed vaccine had been prepared by adding anticatarrhal-vaccine as an adjunct to the 'flu vaccine produced in the manner prescribed above. This was applied to our employees and to some groups. The addition of this bacterial adjunct (anticatarrhal-vaccine) had been found, by experimenting on animals, to increase the strength and the duration of the immunity produced.

We prepared our first influenza vaccine against Asiatic 'flu on 22 July 1957, with the virus (A/Singapore/1/1957) of Asiatic 'flu sent to us by the WIC.

We have applied it by mixing 0.5 cc. of the above-mentioned mixed vaccine with 1 cc. of Asiatic 'flu vaccine, for two subcutaneous injections of one week interval.

Out of 550 persons immunized that could be followed up, only six persons got 'flu infection, one of these right after the first injection. Four of these persons had mild infections and only one had a severe attack.

REFERENCES

- 1 — Berke, Z., Türk Hiyen & Tecrübi Eryoloji Dergisi (1953) Sensitivity of different types and subtypes of influenza virus to some antibiotics and chemotherapeutics especially quinine and nitrozin. Cilt XII, Sayı : 2.
- 2 — Berke, Z. & Oulharin, Elhan, Türk Hiyen & Tecrübi Eryoloji Dergisi (1957) A general outlook about influenza vaccines and immunization experiments with influenza vaccines. Cilt : XVII, Sayı : 1-2.

METODLU SPORA TABİ TUTULAN ÖĞRENCİLERİN FORM DURUMLARININ BALİSTOKARDİYOĞRAFİK TAKİBİ

Dr. Necati AKGÜN [¹] Dr. Ömer YIGİTBAŞI [²] Dr. Tokay BAYÇIN [³]

Uykusuzluktan muzdarip bir şekilde airt yatağında yatmakta olan J. W. Gordon (1) yatağının periyodik sarsıntılarının radyal nabızı ile müterafik olduğunu tesbit etmesiyle (1887) balistokardiyografinin ilk adımı atılmış oldu. Daha sonra Starr ve arkadaşları (2, 3) ve W. Dock ve F. Taubman (4) balistokardiyografiyi mükemmelleştirerek kullanılabilir bir metod halinde pratiğe soktular. Balistokardiyogram kalbin kinetik kuvvetinin sebep olduğu vücut hareketlerinin yazdırılmasından ibarettir. Bugüne kadar bu bakımdan normal kimselerde ve kalp hastalığı bulunan şahıslarda balistokardiyografik araştırmalar yapılmıştır (5, 6, 7, 8, 9 v. s.). Sporun, bütün vücudun ve bu meyanda kalbin de kinetik ve potansiyel enerjisini artırdığı malumdur. Bu hususun tetkiki için balistokardiyografi sporculara da tatbik edilmiştir. Fakat sporcuların gerek istirahat halinde gerek *effordan* sonra ne gibi balistokardiyografik değişiklikler gösterdiğini araştıran travaylur pek azdır (10, 11, 12, 13, 14). Biz, bu yapılan çalışmalardan farklı olarak amatör sporcuları muntazam spora başladıkları andan itibaren 3 sene müddetle balistokardiyografik tetkike tabi tuttuk. Aynı zamanda Harvard-Pack testile sporcunun form durumunu tesbite ve takibe çalıştık ve oldukça ağır bir *effor* olan bu testden sonrada balistokardiyogram almak suretiyle *effordan* evvelki ve sonraki traseleri inceledik. Diğer taraftan sporcuların form hallerini karakterize edebilecek balistokardiyografik kriterler bulunup bulunmadığını da araştırdık. Literatürde bu sonuncu mevzu ile ilgili bir çalışmaya rastlamadığımız için elde edilecek neticelerin enteresan olacağını düşündük.

Materyel : Araştırmalarımız Türkiye'de muntazam bir antrenman metodunun tatbik edildiği okullardan başlıcası olan Ankara Gazi Eğitim Enstitüsü Beden Eğitimi Şubesinin 18-22 yaşları arasındaki 15 öğrencisi (12 erkek 3 kız) üzerinde yapılmıştır. Bu öğrenciler okulun tatbik ettiği program dahilinde spor öğretmeni yetiştirilmek üzere 3 sene muntazam antren-

[¹] Ankara Tıp Fakültesi Fizyoloji Doçenti.

[²] Ankara Tıp Fakültesi 2. Dahiliye Doçenti (Ealen Ego Entrezestesi Tıp Fakültesi 2. Dahiliye Doçenti).

[³] Ankara Tıp Fakültesi 2. Dahiliye Başasistanı.

mana tâbi tutulmuşlardır. Öğrencilerden yedisinin üç senelik takibi mümkün olabilmış, bazı sebeplerden dolayı 8 öğrenci üç sene içerisinde ancak iki kerre tetkike tâbi tutulabilmişlerdir. Böylece 15 vak'ının 12 sinde muntazam antrenmanlara başladıkları seneden itibaren okulu bitirmelerine kadar fasılah araştırmalar yapılmış, geri kalan üç öğrenci ise yalnız okulun son iki senesi zarfında tetkik edilmişlerdir. On vak'ada son 2 senede efordan sonra da balistokardiyografi yapılmıştır.

Metod : Kullanılan balistokardiyograf Sanborn'un fotoelektrik hücreli cihazıdır. Traseler Sanborn'un vizo-cardiette elektrokardiyografi ile kaydedirilmişdir. Fotoelektrik hücreli balistokardiyograf cihazına düşürülen ışığın sabit kalması için odaya hariçten gelebilecek herhangi bir ışığa mâni olunmuştur. Gene bu alette solunum hareketleri traselerde geniş ondülasyonlara sebep olabileceğinden her şahısta traseler alınırken solunum hareketleri durdurulmuş veya bu hareketlerin tesirlerini ortadan kaldıran bir elektrik filtresi kullanılmıştır. Böylece her şahısta filtrelili ve filtresiz olmak üzere iki trase alınmaya çalışılmıştır. Şahıs harici titreşimlerden müteessir olmayacak şekilde kalın ve ağır, tahtadan yapılmış bir masaya yatırılmıştır. Sporcular tetkike tâbi tutulmadan evvel umumî bir muayeneden geçirilmiş: anemi, hipertansiyon ve akciğer hastalığı gibi balistokardiyogram üzerine tesir edebilecek haller bulunup bulunmadığı araştırılmıştır. Şahsın masa üzerinde rahat yatması temin edilmiş ve kızların korsasız bulunmalarına dikkat edilmiştir. Testten evvel sigara içilmesi önlenmiştir. Sportunun, balistokardiyografi yapılacak sabaha takaddüm eden geceyi tam bir istirahatla geçirmesine çalışılmış ve traseler sabahları, hafif bir kahvaltıdan iki saat kadar sonra ve yarım saatlik yatak istirahatını müteakip alınmıştır. Ayrıca balisto masasında her şahıs on dakika kadar yatırılarak istirahat ettirilmiştir. Böyle yapılmakla ayaktaki durumdan yatar duruma geçer geçmez balistokardiyogramda husule gelebilecek L-N dalgalarının birleşmesi önlenmeye çalışılmıştır (15). Balistokardiyogram istirahatta ve efordan sonra olmak üzere iki defa yapılmıştır. Effor olarak Harvard - Pack testi tatbik edilmiştir (16, 17). Efordan sonraki traseler umumiyetle bir dakika içinde tamamlanmıştır. Harvard - Pack testini diğer testlere tercih ettiğimiz sebepleri vardır : Bu testi tatbik etmek suretiyle balistokardiyografik değişikliklere paralel olarak şahsın "physical fitness" (bunu fiziksel eforlara uyma olarak alabiliriz) ini de araştırmak, şahsın ağır işlere adapte olma durumu da meydana çıkarak mümkün olur. Hafif eforlara dayanan Lian, Martinet, Schneider testi gibi diğer physical fitness testlerinde efora uygunluk ile uygun olmama arasındaki fark, eforun hafifliği nisbetinde küçük olur. Bundan başka hafif yüke istinat eden testler dolaşım sisteminde geçici bir muvazenesizlik yaratır ve onun için bu nevi testler daha ziyade nörosirkülatuar bakımdan bir araştırma kıymetini haizdirler. Halbuki her zaman ağır afforlarla karşı karşıya bulunan genç sporcularda dolaşım sisteminin gösterdiği

reaksiyonu hafif eforlardan ziyade standardize edilmiş ağır ve süreli bir eforla ölçmek daha uygun bir hareket olur. Ağırca bir efor aynı zamanda şahsın kalp - dolaşım sistemini iyi bir şekilde provoke eder. Zira her şeyden evvel bir şahsın bütün efor imkânları kalp - dolaşım sisteminin durumuna bağlıdır. Bu ağır testin diğer bir üstünlüğü de emotiv değişiklikleri inhibe etmesi ve hakiki bir kas işi meydana getirmesidir. Bugüne kadar Türkiye'de hiç kullanılmamış bir test olması da Harvard - Pack testini tercih ettiğimizizin bir sebebi olmuştur.

Net'celer 1

Halen doğruluğuna katıyetle inanılan bir etalonaj metodu mevcut olmadığından balistokardiyogram dalgaları rakamlandırılmamış daha ziyade gerek istirahatta gerek efordan sonra dalgaların gösterdikleri nizam, netlik ve amplitüd durumları tetkik edilmiş bazı müelliflerin üzerinde durdukları JK/IJ oranının bir özellik gösterip göstermediği araştırılmıştır. I.H.K. ve M dalgalarının "kısa" "yüksek" ve "derin" olarak vasıflandırılması Dock ve arkadaşlarının (15) ortaya koyduğu terimlere göre yapılmıştır.

H dalgası : İstirahatta birinci sene başlangıcında 5 ve 10 uncu vak'alarda "O" dalgası ile birleşmiştir. 13 vak'ada belirsizdir. Diğer vak'alarda normaldir. Üçüncü sene sonunda 5, 7, 8, 10 ve 11 vak'alarda belirsiz hale gelmiştir. Efordan sonra 5, 6, 7, 8, 10 ve 13 üncü vak'alarda H dalgası tekkül etmemiştir.

I dalgası : İstirahatta iken alınan traselerde gerek birinci sene başında, gerek üçüncü sene sonunda I dalgası normal amplitüdde bulunmuştur. Patolojik olarak kabul edilen kısa I dalgasına tesadüf edilmemiştir. Efordan sonra alınan traselerde birinci sene başında I dalgası normaldir. Üçüncü sene sonunda da 6 ıncı vak'a müstesna olmak üzere hepsinde normal bulunmuştur.

J dalgası : Bütün balistokardiyogramlarda umumiyetle iyi çizilmiş ve efordan sonra bariz bir amplitüd artması göstermiştir. Birinci sene başlangıcında efor sonucu ortalama olarak 2,45 millimetre kadar bir artma gösterirken, bu artış üçüncü sene sonunda 3 mm. civarına yükselmiştir.

K dalgası : 1, 3 ve 8 inci vak'alarda birinci seneden itibaren K dalgası "derin" bulunmuş ve bu derinlik efordan sonra da baki kalmış veya derinlik daha da artmıştır. 2, 4, 6, 9 ve 15 inci vak'alarda istirahatta alınan traselerde birinci ve üçüncü senede K normal amplitüdde olduğu halde efordan sonra derinleşmiştir. 5, 7, 10 ve 11 inci vak'alarda K dalgası, birinci senede istirahatta normal amplitüdde iken, üçüncü senede "derin"leşmiştir. Efordan sonra da gerek birinci ve gerekse üçüncü senede "K" dalgasının derin olarak çizildiği müşahade edilmiştir.

M dalgası : 2 inci vak'ada birinci sene, istirahatta ve efordan sonra "derin" olarak bulunmuştur. 3 üncü vak'ada ikinci sene efordan sonra "derin" olmuş, 5 inci vak'ada istirahatta üçüncü sene "derin"leşmiş, 7 inci vak'ada üçüncü sene efordan sonra derinleşmiştir. Diğer vak'alarda not-maidir.

O dalgası : İki vak'ada (Vak'a 1 ve 7) ilk sene belirsiz iken ikinci seneden itibaren "çanaklaşma" olmuş ve bu hal efordan sonra da baki kalmıştır. Üç vak'ada da (Vak'a 2, 4, 12) başlangıçta "çanak" şeklinde iken ikinci ve üçüncü sene düzleşmiştir. Yedi vak'ada (Vak'a 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15) başlangıçta vazih olan "O" dalgası üçüncü sene sonunda gerek istirahatta ve gerek efordan sonra da vazih olarak kalmıştır. Geriye kalan üç vak'ada ise "O" dalgası ya düz olarak bulunmuş veya diğer dalgalara karışmıştır.

LN bifidliği : Tefrik edilememiştir.

IJ süresi : Araştırmalarımızın başlangıcında bu süre ortalama olarak 0,085 saniye kadardı. Üç senelik antrenmanların sonunda ise 0,0025 saniye bulunmuştur. Eforla bu süre umumiyetle kısalmıştır. Başlangıçta bu kısalma ortalama olarak 0,0088 saniye kadar iken son senede bu kısalış ortalama olarak 0,0122 saniye bulunmuştur.

JK süresi : Başlangıç vasatisi 0.1100 saniye iken üçüncü sene sonunda 0,1175 saniye bulunmuştur. Bununla beraber fark çok küzürdür. Rakamlar ancak gerek IJ, gerek JK süresinin umumiyetle fotoelektrik metotla ortalama ne kadar bir zamana mahk olduklarını gösterme bakımından zikre değer kabul edilebilirler. Efor sonucu JK süresinde ise IJ nin aksine hafif bir artma bulduk. Başlangıçta bu artma ortalama olarak 0,007 saniye iken son senede 0,008 saniye olmuştur.

JK/IJ oranı : İstirahattaki balıstokardiyogramların tetkikinde başlangıçta sekiz vak'ada bu oran 1,40 dan küçük veya eşit bulunmuş, dört vak'ada 1,40 ; aştığı tesbit edilmiştir. Üç sene zarfında vak'aların yarısında istirahatatta bu oran değişmediği halde, diğer yarısında değişmiştir. Başlangıçta oran 1,40 dan küçük iken üçüncü sene sonunda 1,40 ; tecavüz etmiş veya başlangıçta 1,40 ın üstünde iken üçüncü sene sonunda 1,40 ın altına inmişlerdir. Eforla ise hemen hemen vak'aların çoğunda bu oran efordan önceki nispetle bir büyüme göstermiştir (başlangıçta ortalama artma 0,330, üçüncü sene sonunda 0,2370).

Münakaşa :

B. Pierre (10) muhtelif branşa mensup 59 profesyonel sporcu ve 11 jet pilotu, Doliopoulos ve mesai arkadaşı (13) 50 amatör talebe sporcu üzerinde yaptıkları balıstokardiyografik araştırmalar sonucu sporcuyla ka-

rakterize edilecek bazı balistokardiyografik kriterler bulunabileceğini iddia etmişlerdir. Pierre'e göre istirahat balistokardiyogramında dalgaların amplitüdlerinin iyi olması, IJ de hafif bir artma, eforla J amplitüdünde kuvvetli bir yükselme, istirahatta ve hıhassa efordan sonra diyastolik L,M,N,O dalgalarının daha iyi netleşmesi sporcunun iyi antrene olduğunu balistokardiyografik görünümleştirdir. Bizim bulgularımız da kısmen bu neticeleri teyit eder mahiyettedir. İstirahat balistolarında sistolik ve diyastolik dalgalar gerek amplitüd bakımından, gerek netlik bakımından gayet iyidirler. İstirahatta IJ süresinde üç senelik, muntazam antrenmanlar sonucu hafif bir artış göstermiş bulunmaktadır. IJ süresi aşağı yukarı 0,08 - 0,09 saniye arasında bulundu. B. Pierre (10) de elektromagnetik metodla 0,08 - 0,10 saniye arasında bulmuştur. Gene elektromagnetik metodla De Soldati ve arkadaşlarının (19) bulduğu IJ süresi daha uzun, 0,14 saniye kadardır ve efordan sonra da bu 0,26 saniye olmuştur. Eforla J amplitüdünde aşikâr artmayı biz de tesbit ettik. JK/IJ oranının normal üst hududa 1,40 olmasına rağmen bir sekiz vak'ada bu kıymeti 1,40 a eşit veya daha küçük, dört vak'ada da limit aşmış olarak bulduk. Pierre ile hemfikir olduğumuz noktalardan birisi de JK/IJ oranının eforlardan sonra hafif bir artma göstermesidir. Halbuki Dolopoulas ve mesai arkadaşı (13) sporcularda efordan sonra bu oranın aynı kaldığını değışmediğini iddia ederler. Gene bu müelliflere göre efordan sonra IKLMNO dalgalarının süre ve amplitüdüleri artmakta fakat J değışmemektedir. Bizim tesbit ettiğimiz JK süresinin kıymeti 0,11 saniye civarında olduğu halde elektromagnetik metodla De Soldati ve arkadaşlarının (19) buldukları 0,18 saniye, B. Pierre (10) 0,20 saniye civarındadır. Her iki müellif de bizim gibi efordan sonra JK süresinin uzadığını tesbit etmişlerdir. Fakat bizim bulduğumuz artmalar daha küçüktür. Meselâ De Soldati efordan sonra JK süresinin 0,18 saniyeden 0,32 saniyeye çıktığını bildirmiştir. Pierre (10) ve Merlen ve mesai arkadaşları (12) efor olarak sporculara branşları ile ilgili sporları yaptırmışlardır. Meselâ, futbolcuya futbol oynatmışlar, kürekçiye kürek çektirmişlerdir. Diğer taraftan Massini ve mesai arkadaşları Master'ın merdiven testini, Mackinson, Mandelbaum gibi müellifler stop testin biraz ağırını (yani 60 saniyede 10 - 12 defa bir platforma çıkarıp indirme) yaptırmışlardır. Biz ise standart bir efor olarak yazımızın başında arz edilen sebeplere istinaden Harvard - Pack testini kullandık. Ve umumiyetle efordan sonra birinci dakika içinde traselerin alınmasını bitirdik. Daha fazla devam etmedik. Zikrettiğimiz diğer müelliflerin eforlu araştırmalarında umumiyetle traseler bir dakika sonra alınmaya başlanmış ve onuncu dakikaya kadar devam edilmiştir. Eforu müteakip sistolik dalgaların amplitüdüleri artar. Diyastolik dalgalar ise taşikardiye, diyastolün kısalmasına bağlı olarak silinirler. Fakat diyastolik dalgaların silinmeyip amplitüdlerinin artması ve sın iyi antrene olmasının bir delili olarak kabul edilebilir (18). Bizim vaka-

larımızdan bir kısmında bu durum görülmüştür. Harvard - Pack testi ile form durumları çok iyi olarak tesbit edilen sporcular efor sonu balistolarında iyi tersim edilmiş diyastolik dalgaları karşımıza çıkmışlardır. Eforla J amplitüdünde artma ventriküler fırlatım gücünde ve süratinde bir artmayı ifade eder (12). Eforla IJ süresinin kısalması fırlatım süratinin arttığını gösterir. Pierre ve Mackinson'a göre eforla az dahi olsa JK/IJ oranında artma diyastolin uzamasını, iyi bir doluşu ifade der. Zaten eforla diyastolik dalgaların daha net, bariz bir hale gelmesini Merlen ve mesai arkadaşları (12) iyi bir diyastolik dolaşım lehine olarak gösterirler. Bizim travayımızda dikkati çeken bir nokta dört vakada (5, 7, 10, 11) birinci sene istirahatta K dalgası normal iken, üçüncü sene sonunda yine istirahatta iken alınan traselerde bir derinlik göstermiş olmasıdır. Sistolik kompleksin son dalgası olan K dalgasının üç senelik muntazam bir antrenman sonunda derinleşmiş bulunması üzerinde dikkatle durulması yerinde olur. Malûm olduğu üzere K dalgası inen aortaya kanın fazla gitmesi ile derinleşir, az kan gitmesi ile de bülâkis sathileşir.

Görülüyor ki bazı müelliflerin her hususta olmamakla beraber sporcuların gerek istirahatta gerek efordan sonraki balistokardiyogramlarında bazı müşterek bulguları bulunmaktadır. Bizim de tesbit ettiğimiz bu bulguları şöyle topluyabiliriz :

1 — Sporcularda istirahat balistokardiyogramlarında dalgaların amplitüdüleri normal hudutları aşabilir ve nettirler.

2 — Efordan sonra bütün dalgalarda bilhassa J ve K dalgalarının amplitüdülerinde bir artma görülmüştür. Diyastolik dalgalar daha netleşmiştir. IJ süresi kısalmıştır. JK süresi hafif uzamış, JK/IJ oranı büyümüştür.

3 — Antrenman, istirahat halinde alınan traselerde K dalgasının derinleşmesine sebep olmuştur (vakaların 26 %).

Bununla beraber gerek bu müşahedelerimize ve gerekse xryıs pek az olan diğer araştırmalara istinaden sporcuya bas bir balistokardiyogram mevcut olduğu iddia edilemez. Mastin ve arkadaşları 1954 te 25 yaşları civarında 43 antrene olmayan sporcuda Mastin'in merdiven testini tatbik ederek yaptıkları efordan evvel ve sonraki balistokardiyografik araştırmaları traselerin morfolojilerinin pek değişmediğini, antrene olmalarında ise amplitüdülerin büyüdüğünü tesbit etmişlerdir. Diğer taraftan Abbosi, Fulvio ve V. Lopiciello (14) futbol ve kürek sporcularında istirahattaki dalgaların amplitüdü ve sürelerini normal kıymetlerden fazla bulmuşlar ve efordan sonra bunların daha da arttığını ve istirahat balistokardiyogramlarında 87 % vakada gecikmiş M dalgası görmüşlerdir. Fakat 1949 danberi Amerikada sportif alanda süratli ve pratik bir depistaj vasıtası gibi kullanılan balistokardiyografiyi

bir çok müellifler sporhekimiği bakımından avantajlı görmemektedirler. Zira doğru bir etalonaj metodu olmadığından umumiyetle bütün çalışmalar traselerin morfolojilerinin tetkikine inhisar etmekte ve balistokardiyografik tetkikler Merlen'in (18) de dediği gibi kantitatif olmaktan ziyade kalitatif bir kıyeme taşımaktadır.

Scarborough ve mesai arkadaşları da (5) aynı kanaattadırlar. Mandelbaum ve Dock da (15) balistokardiyogramları tefsir ederken klinikte bir hükme varmayı tavsiye ederler.

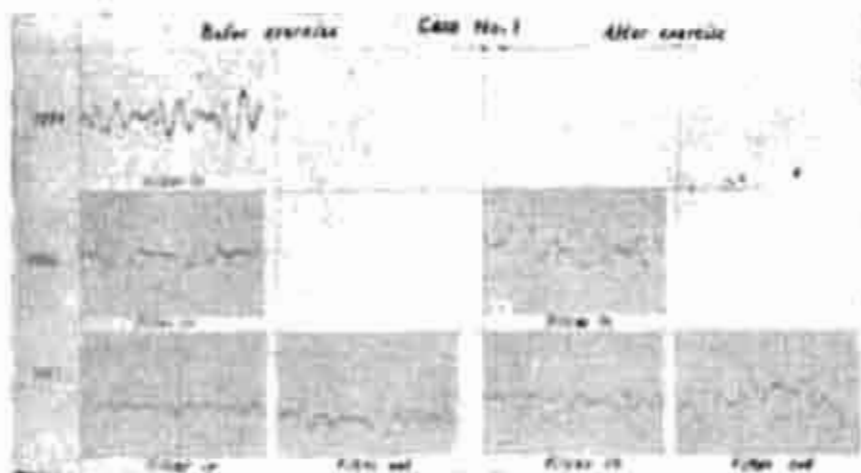
Bizim çalışmalarımızda ne efardan evvel, ne de efordan sonra alınan balistokardiyogramlarda Mackinson (6) Merlen ve DesRuelles'in (18) ortaya koydukları kriterlere göre anormal traselere rastlanmamış olması kalbin fonksiyon bakımından normal olduğunu ve sportif bir yorgunluk içinde bulunmadıklarını teyit eder mahiyettedir. E dalmasının vakalarında % 26'ında üç sene içerisinde derinleşmesinden başka sporcu formuna karakterize edebilecek kriterler mevcut değildir. Kalbin fonksiyonel kapasitesini direkt olarak gösterme bakımından balistokardiyografik muhakkeki ki spor bekimiğinde pratik, süratli ve faydalı bir triaj vasıtası olmayı namzettir. Fakat bu hususta katli bir noticeden bahsetmek henüz erkendir. Nitekim 1956 da 1-2 Ekimde İtalya'da Florence'da yapılan enternasyonal sportif kardiyolojinin birinci sempozyumunda da aynı kanaata varılmış. balistokardiyografiyi daha bir müddet pratikte kullandıktan sonra daha doğru bir mülahaza yürütülebileceği izhar edilmiştir.

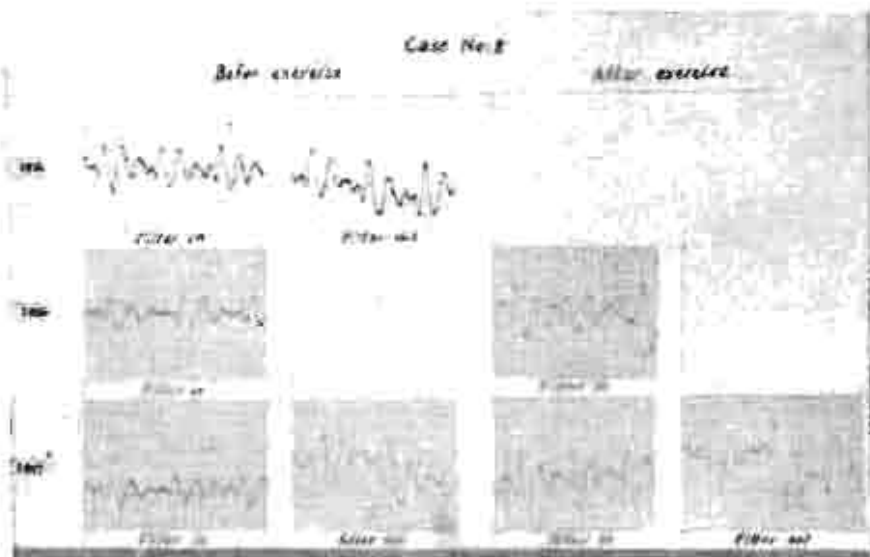
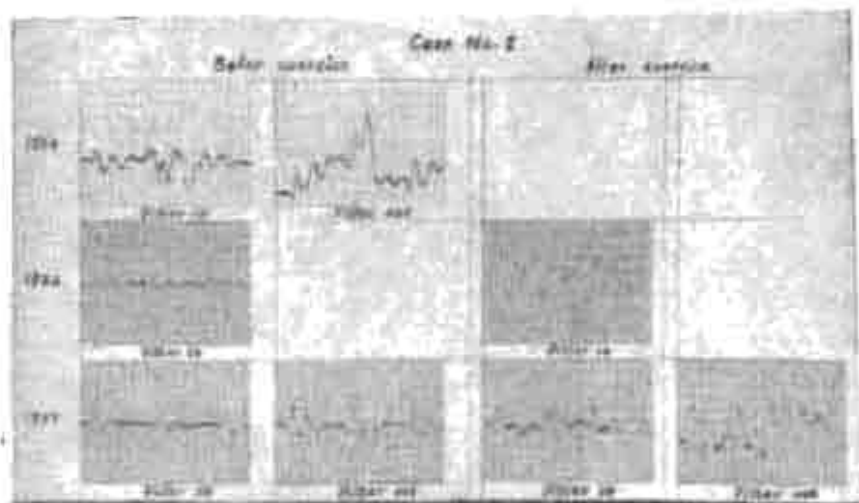
H U L A S A

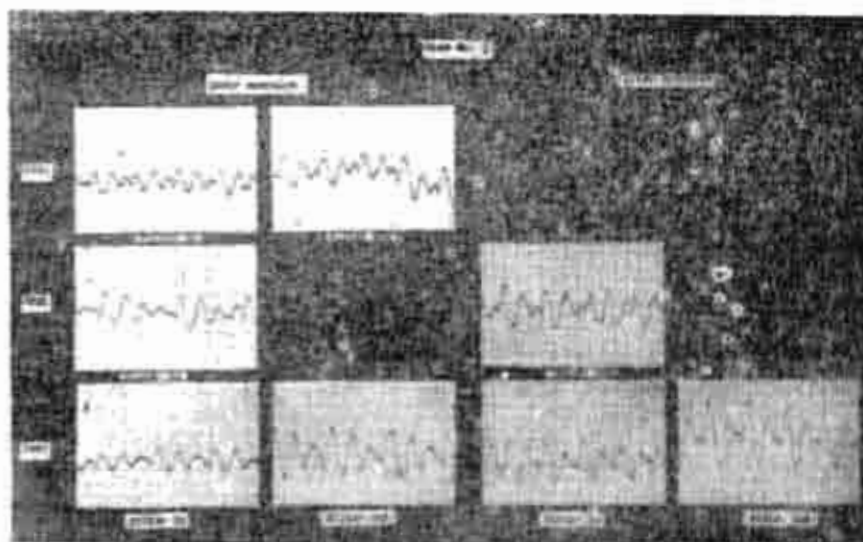
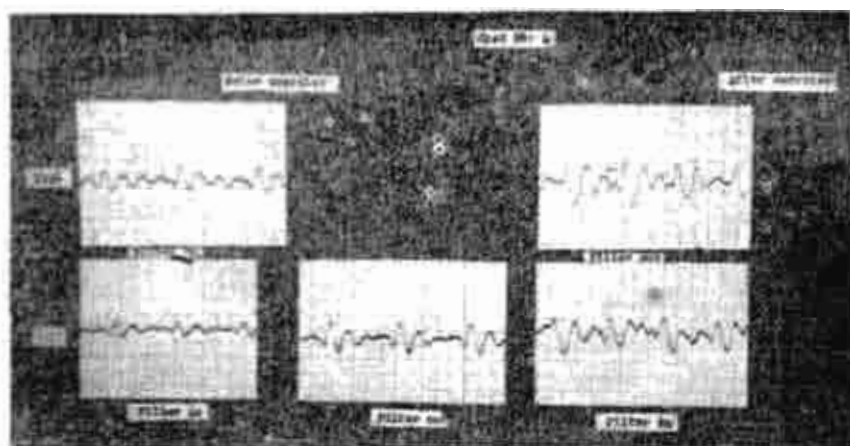
Sporcularda balistokardiyografik değışiklikler ve form halini karakterize edebilecek balistokardiyografik kriterler bulunup bulunmadığı Sanborn'un foto elektrik hücreli balistokardiyografi ile araştırılmıştır. Bu maksatla memleketimizde muhtemam bir antrenman metodunun tatbik edildiği okullardan bahçoan olan Ankara Gazi Eğitim Enstitüsü'nün Beden Eğitimi şubesinin 18-22 yaşları arasındaki 15 öğrenci (12 erkek 3 kız) okula girmelerinden itibaren 3 sene müddetle fasalalarla standard gartlar altında balistokardiyografik sürveyyana altında tutulmuş. sporcu öğrencilerin form halleri Harvard-Pack testi ile tesbit edilmiş ve bu test aynı zamanda oğır standart bir etar gibi kabul edilerek etar sonu balistokardiyogramları da alınmıştır. Doğruluğuna katiyetle inanılan bir etalonaj metodu henüz mevcut olmadığından daha ziyade traselerin gerek efardan evvel gerek efordan sonraki morfolojileri üzerinde durulmuş: Dalgaaların nızamı, nollikleri, amplitüdleri, [K/I] oranı tetkik edilmiş, traseelerde anormallik bulunup bulunmadığı araştırılmıştır. Umumiyetle önemli görülen noktalar şöyle hülasa edilebilir: 1 dalgaın bemen hemen bütün balistokardiyogramlarda gayet iyi çizilmiş ve normal ve hatta

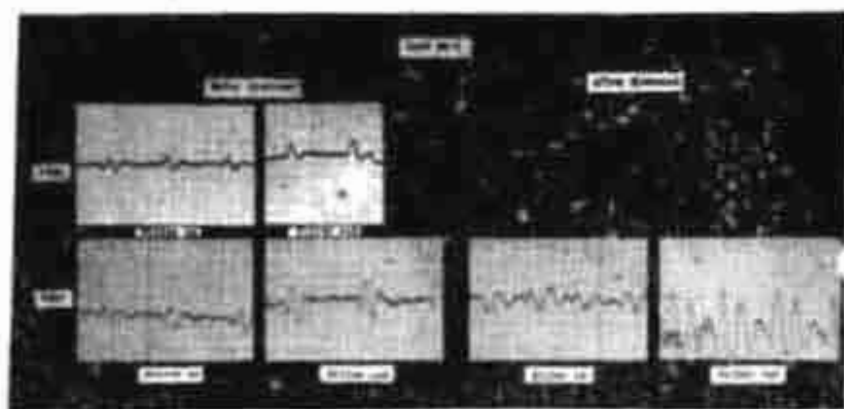
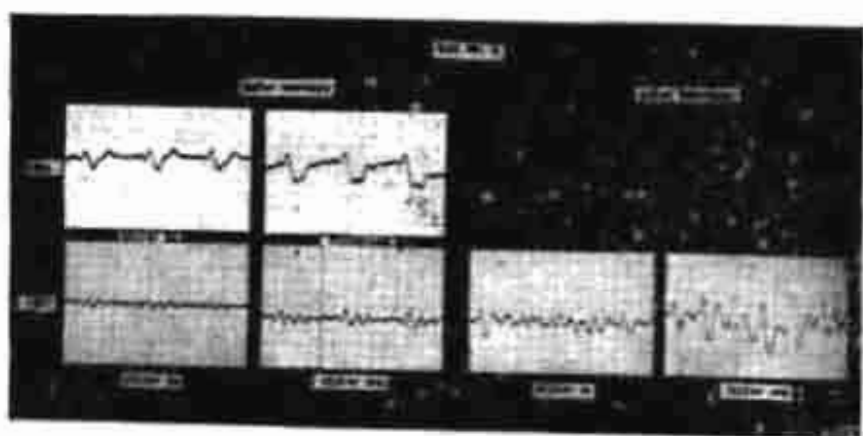
bazın normalden yüksek amplitüde olup efordan sonra bariz bir artma göstermektedir. Eforla amplitüde artma üç senelik antrenmanla biraz kuvvetlenmiştir. K dalgası vak'aların % 28'inde üç senelik antrenman sonucu başlangıç durumuna nisbetle bir derinleşme göstermiştir. Umumiyetle normal amplitüde bulunan K dalgaları eforla derinleşmekte, zaten derin olanlar daha derin bir hale gelmektedir. I) süresi eforla umumiyetle kısalmış, IK süresi ise eforla umumiyetle hafif bir uzama göstermiştir. [K/I] oranı : Üst hududu 1,40 kabul edildiğinde bazı vak'alarda bu limitten küçük veya eşit, bazı vak'alarda da fazla olduğu ve üç senelik antrenmanlar sonunda da bazı vak'alarda 1,40 dan yukarı kıymetlerin aşağı, aşağı kıymetlerin de aksine yükselmeye doğru bir değişme gösterdiği tesbit edilmiştir. Eforla ise vak'alara çoğunda oran büyümüştür. LN bifidliği tetrik edilmemiştir. Diyastolik dalgalar umumiyetle net olup eforla netlikleri bozulmamış, anormal traseler görülmemiştir. Bütün bunlar kalbin fonksiyon bakımından normal olduğunu ve sportif bir yorgunluk içinde bulunmadığını, efora adaptasyonun iyi olduğunu teyit eder deliller ise de sporcunun formunu karakterize edecek balistokardiyografik kriterler olarak kabul edilemez kanaatindeyiz. Ancak physical fitness'deki tekâmül ile müterafik balisto değişiklikleri sporcu formunun balistik kriterleri gibi alınması doğru olacağına göre böyle bir kanaata varmakta hakkı olduğumuzu zannediyoruz. Physical fitness testlerinin neticeelerini gösteren listeye dikkat edilecek olursa zamanla physical fitness'deki yükselmeler balistokardiyografik bazı özel değişiklikler husule getirmemiştir.

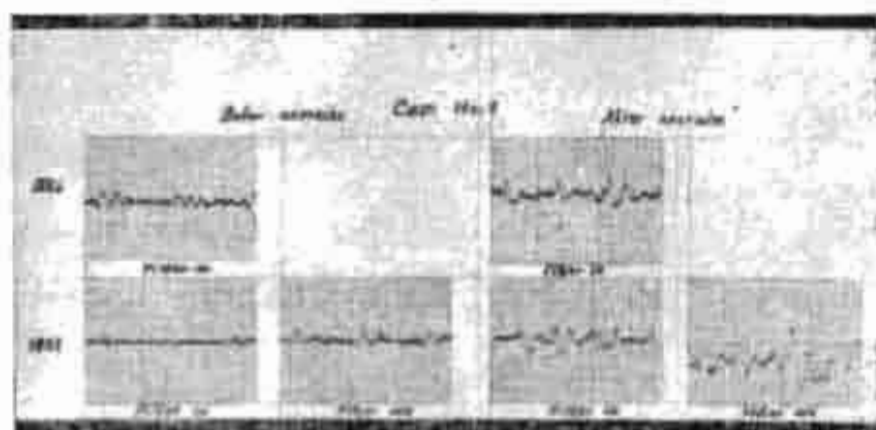
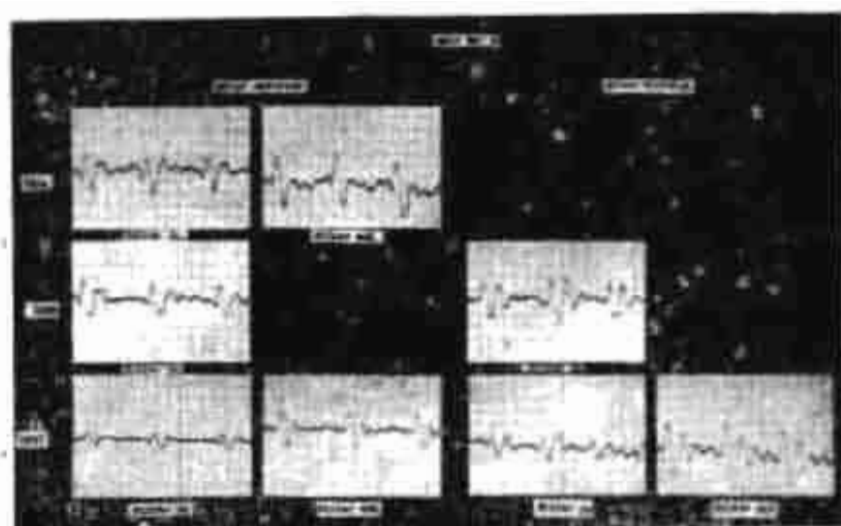
Yalnız kalbin fonksiyonel kapasitesini direkt olarak gösterme bakımından balistokardiyografik spor hekimliğinde pratik, süratli ve laydah bir depistaj vasıtası olmaya namzet olarak kabul edebiliriz.

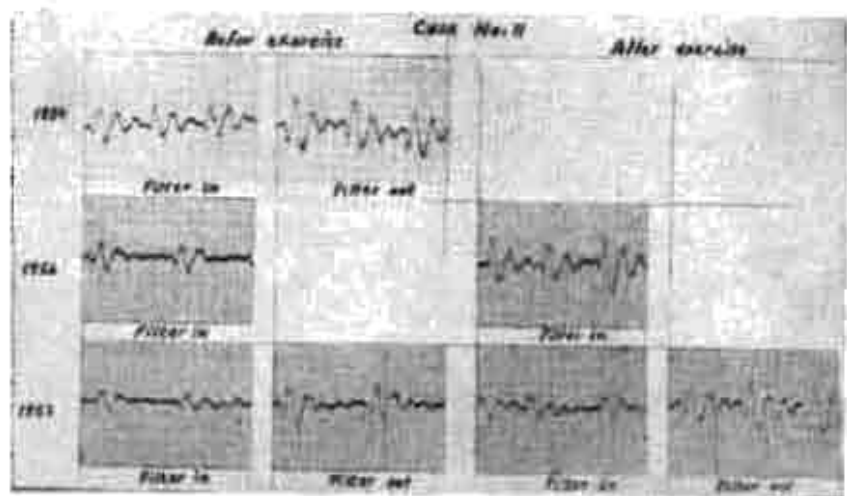
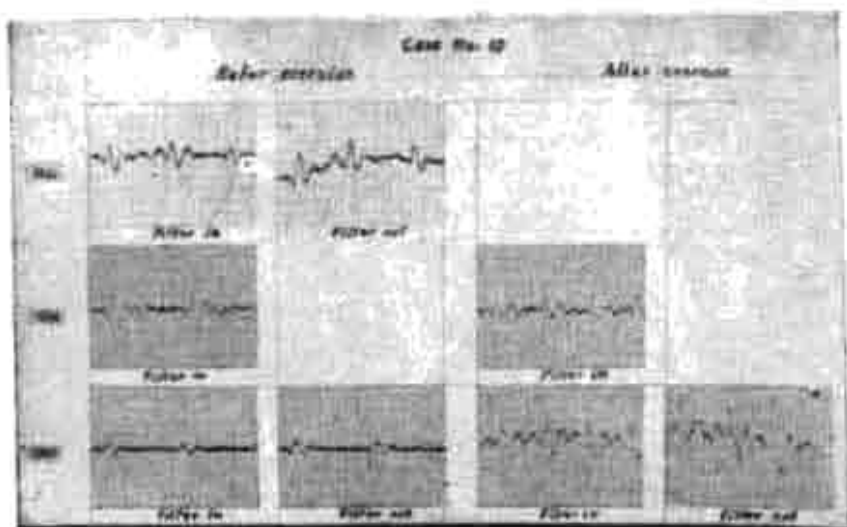


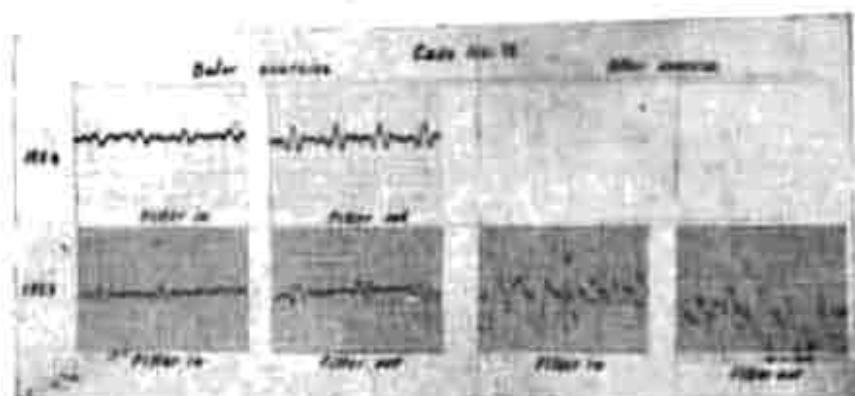
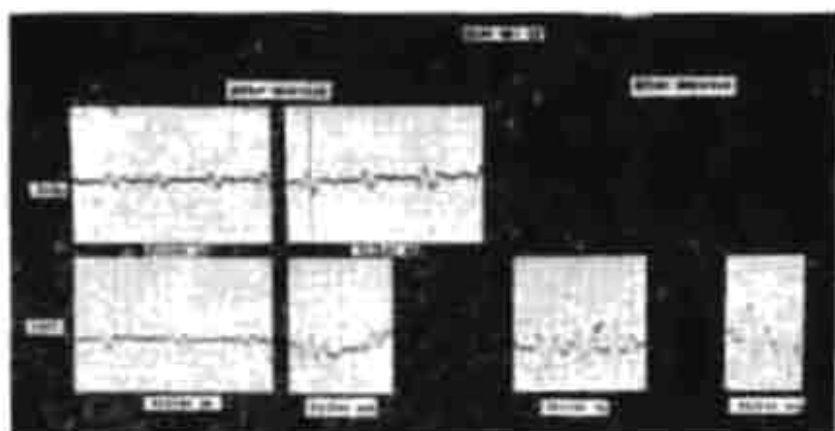


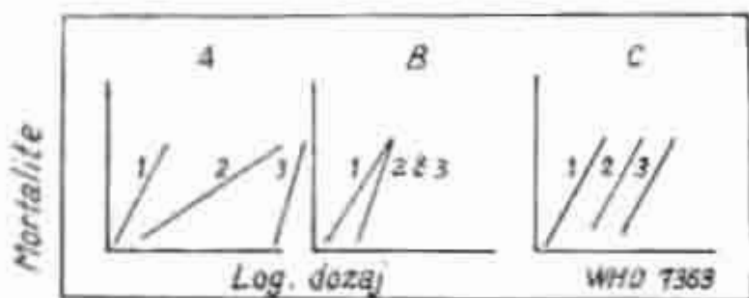
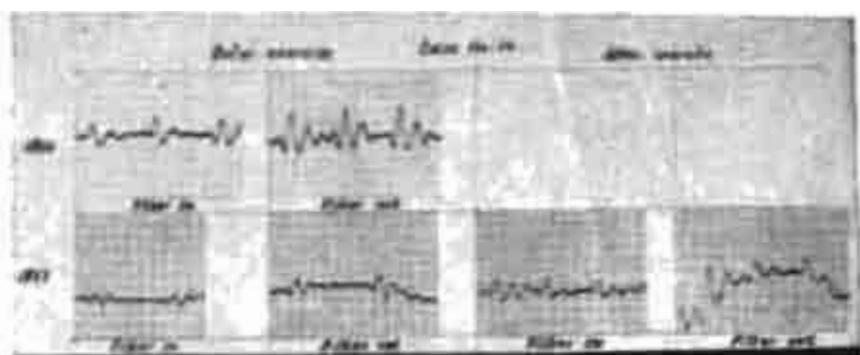












LITERATURE

- 1 — Gordon L. W. — On certain make asynchrony of the human body by the circulation of the blood. *J. Anat. Physiol.* 11, 213, 1879.
- 2 — Scott, L., Barwood, K. J., Schneider H. A. and Joseph B. S. — Experiments of cardiac output in man and of abnormalities in cardiac function from the heart's output and the blood's output. *The ballistocardiogram*. *Am. J. Physiol.* 127, 4, 1933.
- 3 — Starr I., Schneider H. A. — The ballistocardiogram. II. Normal standards abnormality commonly found in disease of the heart and circulation and their significance. *J. Clin. Invest.* 12, 477, 1943.
- 4 — Dock W., Trubman P. — Some techniques for recording the ballistocardiogram directly from the body. *Am. J. Med.* 7, 751, 1949.
- 5 — Zentgraf W. R., Davis F. W., Baker S. M., Nissen S. E., Sengwald M. L., Lee S. A., Fox L. M. — A ballistocardiographic study of 263 apparently normal persons. *Am. Heart J.* Vol. 44, No 2, 1953.
- 6 — Markman D. H. — Changes in the ballistocardiogram after exercise in normal and abnormal subjects. *Circulation*, 2, 186, 1950.
- 7 — Starr I., Gilchrist E. A. — Changes in the ballistocardiograms of healthy persons and of patients in most cases followed for a period of ten years or longer. *Tr. A. Am. Physicians* 64, 55, 1951.
- 8 — Tammenheim D., Hengck J. A., Vassal H. — Relationship between ballistocardiographic forms and certain events in the cardiac cycle, circulation, 8, 164, 1952.
- 9 — Yama L., Ballistocardiogramik gollomasy — *Intendit Akad. Szekes VIII. 27* 1953.
- 10 — Bouchou Pierre, Ballistocardiogramme des sportifs professionnels Thèse Lyon, 1954.
- 11 — Marlet J. F., Cochery J. P. — Le ballistocardiogramme en médecine sportive-Médecine, Éducation physique et sport, 11, 1957.
- 12 — Marlet J. F., Chevot H., Cochery J. P., Bouchou P. — Le ballistocardiogramme des sportifs de compétition. *Le France Medical* No 5, sept., 1954, pp. 11-12.
- 13 — Dolgopiatov Tat. Sengou H. — *Cardiologia* 23, No 5, 1953, pp. 300-304.
- 14 — Akhmed Fuhio, Lapsurwala V. — Observations ballistocardiographiques sur des athlètes (jeunes de football et football au repos et après l'effort) — *cardiologia* 32 (4), 228-235, 1957.
- 15 — Dock W., Mandelbaum H., Mandelbaum R. A. — *Ballistocardiography*, Hoesly Co. 1952, p. 105, p. 28.
- 16 — Comolotto C. F., Spizman R. E., Morik E. — *Membrane methods*, G. Kington, London 1951, p. 371.
- 17 — Henningway, Schwesinger — The Harvard Pack test for assessment of physical fitness for field work (as reported to physiological society, 1947).
- 18 — Marlet J. F., Desmoules J. — *Le ballistocardiogramme (valeur pratique)*, 1954, expansion Scientifique Française.
- 19 — De Soland, Karentzovska et Mera — *Arch. Mat. Coeur*, 45, No 2 (Novem. 1951) pp. 108-121 et No 11, Nov. 1952, pp. 1218-1221.
- 20 — Cochery J. P. — *Méd. Et. Phys. et Sport*, No 3, 1956 pp. 177-186.

SUMMARY

Ballistocardiographic survey of physical fitness levels of students kept on systematic physical training

A survey lasting three years was carried on 15 students of the physical training college — Ankara between the ages of 18-22 years to investigate the ballistocardiographic changes in general and to find whether or not there were any existing characteristic relationships between ballistocardiographic changes and physical fitness levels. Physical fitness levels were also investigated by the Harvard-Pack test and ballistocardiograms were recorded before and after the test. Ballistocardiograms were examined for regularity, clarity, amplitude of the waves and [K/I] ratios.

It was found that, at rest the j wave always recorded very clearly, mostly with normal amplitude, a few being above the normal values, following the Harvard - Pack test the amplitude of the waves increased. After three years of physical training, K waves showed noticeable deepening in only % 26 of the cases and any physical effort increased the amplitude of K waves. JK/II ratio was found to increase with physical effort in most of the cases. Generally diastolic waves were very clear and no anomaly of form was observed after exercise.

These results no doubt are positive indications of a normally functioning heart capable of adapting well to physical effort. In our opinion they cannot be accepted as ballistocardiographic criteria for physical fitness levels; only ballistocardiographic changes associated with physical fitness can be accepted as ballistocardiographic criteria for physical fitness. However, the ballistocardiography being a direct indication method of testing functional capacity of the heart, it will be a positive, quick and useful way of the triage in sportive medicine.

ANKARA'DA MUHTELİF YAŞLARDAKİ ÇOCUK VE YETİŞKİNLERİN BOĞAZ KÜLTÜRLERİNİN STREPTOKOKLAR BAKIMINDAN TETKİKİ

Dr. Nermin EGE

Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Enstitüsü — Ankara

Normal boğaz florasını teşkil eden bakteriler arasında mevcut olabilen streptokoklar alfa hemolitik streptokoklardır. Yapılan boğaz kültürlerinde, gerek normal ve gerekse hasta şahıslardan izole edilen beta hemolitik streptokoklar daima önem taşırlar. Bu beta hemolitik streptokokların 60—90 % ısı A gurubuna ait olanlardır (9). A gurubu streptokokların husule getirdikleri had hastalık ve iltihabi karmaşanlar özel tedavilerle kontrol edilebilirler. Had streptokoknik anjini müteakiben, iki üç hafta gizli bir devreden sonra ikinci hastalık olarak görülen had glomerulonefrit ve romatizmanın tedavisi bugün için kâfi değildir. Nefrit yapan streptokoklar tip 12, tip 4. ve tip 25 olarak bugüne kadar bildirilmiştir (6, 10, 12). Normal şahıslarda boğaz kültürlerinde 10 % beta hemolitik streptokok tespit edilmiştir, anjini olanlarda bu oran 18 % dir (11). Normal şahısların boğaz kültürlerinden elde edilen streptokokların 37 % si H ve K guruplarına ait olduğu bulunmuştur (3). Sağlıklı çocuklardan yapılan kültürlerde strep. pyogenes portörüğü erkeklerde kız çocuklarına nazaran fazla tesadüf edilmiştir (4). Boğaz infeksiyonlarının çok az görüldüğü tropikal bölgelerde beta hemolitik streptokoklar 0.97 % oranında bulunmuştur (5). Boğazda normal ve patolojik hallerde mevcut olan A gurubu streptokokların, ağız yoluyla yüksek doz penisiline tedavisinin sekonder streptokok hastalıklarına karşı korunmada mühim rol oynadığı görülmüştür (6, 1, 7, 8).

Vaka No.	1954	1955	1956	1957
1	108	85	154,5	147
2	85,5	81,5	114	124
3	118,4	116	138	140
4	81	90	95,4	120
5	78	84	82,8	104,1
6 (*)	—	87	—	94
7	99	100	120	150
8	93	80	150	170
9	—	99	139	171,5
10	191	105	117	120
11	107	141	146	163
12 (*)	—	87,7	—	111
13 (*)	74	77	—	97,5
14	—	131,5	137,6	154,6
15	—	90	158	148,5

(*) İşaretililer kızdır.

Tablo No. : 1 — Üç senelik Harvard - Pack testi neticeleri : Bu teste göre, 50 nin altı sayılı, 50-75 arası orta, 75-90 arası iyi, 90 ın üstü çok iyi bir kalp fonksiyonel kapasitesini gösterir. Tablodan aşikâr bir şekilde görüldüğü gibi kapasite 3 sene zarfında net bir yükselme göstermiş, ve hepsinde pek iyi hududunu aşmış bulunmaktadırlar.

MATERYEL VE METODLAR

İncelediğimiz boğaz kültürlerinin bir kısmı boğaz şikâyeti olmayan 144 olgu üzerinde yapılmıştır. Demirlibabçe İlkokulu, Keçiören Çocuk Yuvası, ve Dikimevi kreşinden iki ay - 12 yaş arasındaki çocuklardan boğaz salgısı temin edilmiştir.

Diğer bir inceleme boğaz şikâyeti olan 175 olgu üzerinde yapılmıştır. Bu kültürler Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Polikliniği, İntan Hastahkları ve Dahiliye kliniklerinden alınmıştır.

Eküvyon ile alınan boğaz salgısı ortalama 1 ml. buyyonda sulandırılarak bir öse miktarı kanlı ağıza tüketme usulile ekilmiş ve 24-48 saat sonra hemoliz gösteren koloniler streptokoklar bakımından incelenmiştir. Alfa hemolitik kolonilerin 10 % sodyum desoxychoat ile erime gösterip göstermediği tespit edilerek, pneumokoklardan ayrılmıştır. Plaklarda aynı streptokokların biyotimik özellikleri incelenerek hangi serolojik guruba uyduğu tetkik edilmiştir.

I — Normal boğaz kültürleri :

Yapılan kültürlerden 5 tane beta hemolitik streptokok elde edilmiştir % 4. Biyotimik özelliklerine göre 5 suşun serolojik A gurubuna 1 suşun G gurubuna ait olduğu bulundu. Diğer biyotimik özellikleri ile teole edilen A gurubu streptokokların tipleri tayin edildi.

A gurubu streptokoklarda 2 adedi strep. pyogenes, 2 si strep. scarlatinae ve 1 i strep. infrequens olarak tiplendirildi. (Tablo : I, II, III).

Tablo : I — A gurubu streptokokların ayırımı için kullandığımız anahtar

Gurup	Mannitol	Sorbitol	Sodyum Hippurate	% 6,5 Na cl buyyon	Methylen mavili süt
A	+	—	—	üreme yok	—

Sonuçlar 24 saat sonra okundu.

Tablo: II — G grubu streptokokların ayırımı için kullandığımız anahtar

Grup	Hippurate	Sorbitol	Lactose	Salicin	Mannitol	Tür
G	—	—	+	+	—	Strep. anginosus

Sonuçlar 24 saat sonra okundu.

Tablo: III — A grubunun tiplerinin ayırımı için kullandığımız anahtar

Tip	Hippurate	Sorbitol	Lactose	Salicin	Mannitol
Strep. pyogenes	—	—	+	+	+
Strep. scarlatinae	—	—	+	—	—
Strep. infrequens	—	—	+	+	+

Sonuçlar 24 saat sonra okundu.

Kültürlerde 18 alfa hemolitik streptokok izole edildi (2 %). Biotimlik özelliklerine göre 7 strep. salivarius 9 strep. alpha mitis, 1 strep. M. G. ve 1 adet de strep. anginus tiplendirildi (Tablo: IV).

Tablo: IV — Alfa hemolitik streptokokların tiplerinin ayırımı için kullandığımız anahtar

Tip	Mannit	İnsilin	Methylen	% 6.5 NaCl	% 5	% 5
			mavimsi süt	buyyon	sakkarozlu buyyon	sakkarozlu jeloz
Strep. salivarius	—	—	—	üreme yok	değişiklik yok	Büyük konveks koloni
Strep. alpha mitis	—	—	—	"	"	kompakt koloni
Strep. anginus	—	+	—	"	vasatı jele eder	ufak kompakt koloni
Strep. M. G.	—	—	—	"	değişiklik yok	ufak kompakt ultraviyolede floresans veren koloni

Sonuçlar 24 saat sonra okundu.

II — Patolojik boğaz kültürleri :

175 olguda 32 beta hemolitik streptokok izole edildi (18 0/0). Beta hemolitik streptokoklardan 26 sı A gurubu, 5 i C gurubu ve 1 adedi G gurubu olarak tesbit edildi. A gurubuna ait olan streptokoklardan 9 u strep. scarlatinae, 5 i strep. influenzae, 12 si strep. pyogenes olarak tiplendirildi. Bulunan C gurubu streptokok, strep. equisimilis tipine aittir.

Tablo : V — C gurubu streptokokların tiplerinin ayırımı için kullandığımız arahtar

Gurup	Manitol	Sorbitol	Hippurate	% 6,5 NaCl buyyon	Methylen maavil sü	Salicin	Lac- tose
C tip Strep. equisimilis	—	—	—	üreme yok	—	+	+

Sonuçlar 24 saat sonra okundu.

İncelenen kültürlerden 16 alfa hemolitik streptokok elde edildi. (9 %). Bunlardan 9 u strep. alpha mitis, 6 sı strep. salivarius ve 1 adedi strep. M. G. olarak tiplendirildi.

Münakaşa

Bulgularımıza göre normal görünen şahısların boğazlarında beta hemolitik streptokoklar 4 % oranındadır. A gurubu streptokoklar olgu oranına göre 3,4 % dır. Bu şahıslar taşıyıcıdır. Bir adedi G gurubu streptokok izole edilmiştir. Aynıan alfa hemolitik streptokokların oranı 12 % dir. Strep. salivarius strep. viridans'a tekabül eder. Normal boğazlarda görüldüğü gibi, subakut bakteriel endokardit den sorumludur. Strep. M. G. atipik pnömonilerin serolojik teşhisinde yardımcı olması bakımından önemlidir. Strep. sanguis subakut bakteriel endokardit yapabilir.

Yapılan kültür sonuçlarına göre patolojik boğaz kültürlerinde beta hemolitik streptokoklar 18 % oranındadır. Ayırdığımız 32 beta hemolitik streptokoktan 26 adedi A gurubu streptokok ayrılmıştır. Bu durum boğaz şikâyetlerinde A gurubu streptokokların önemini gösterir. C gurubu streptokoklar normal ve patolojik boğazlarda bulunabilirler. Alfa hemolitik streptokoklar % 9 oranında bulunmuştur.

Deneylerimizde A gurubu streptokok elde edilen normal ve hasta şahıslar had safhayı geçirerek iyileşmelerine de diğer hamkayıcı faktörlerin yar-

dımı ile ikinci hastalığa nazmet olular; veya A gurubu streptokokların infeksiyon zincirini devam ettirmekle taşıyanlıkta mühim rol oynarlar. Bu şahısların ağız yolite yüksek doz penisilinle tedavileri streptokokları tamamen boğazdan temizleyebilir ve mevcut tehlikeleri ortadan kaldırabilir.

Özet

İncelediğimiz 144 normal ve 175 boğazındaki rahatsızlıktan şikâyeti olan şahıslardan boğaz kültürü yapılmıştır. Normal gurupta % 4 beta hemolitik streptokok izole edilmiştir. Boğaz rahatsızlığı şikâyeti olan gurupta bu oran % 18 dir. Bunların da % 80 ni A gurubu streptokoklar teşkil etmektedir. A gurubu streptokoklar litik bir süreçler husule getirdiği gibi romatizma ve had nefrit'in etyolojisinde rol oynarlar. Bu streptokokları taşıyan ve hastalarda ağız yoluyla yüksek doz penisilin tedavisi ile boğazlarından bu mikroorganizmalar temizlenebilir ve mevcut tehlikeler ortadan kalkar.

Summary

Throat cultures are carried on 144 normal persons and 175 patients who suffered from sore throat. Beta hemolytic streptococci are isolated from % 4 in the first group and 18 in the second group. In the group of patients % 80 of streptococci are typed as group A streptococci. Higher incidence of group A streptococci carrier states in some of communities or institutions or schools may cause scarlet fever, acute nephritis and rheumatic fever outbreaks. Prevention of carries by penicillin treatment, we could be able to overcome or diminish such cases.

LITERATÜR

- 1 — Ochsner, F. C., *Ann. of Int. Med.* 42: 24—317, 1925.
- 2 — Clappet, E., *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 37: 400—403, 1937.
- 3 — Farmer, E. D., *Proc. Roy. Soc. Med.* 45: 281—288, 1952.
- 4 — Holmes, M. C., Williams, H. E. O., *J. Hyg. (Lond.)* 52: 485—488, 1954.
- 5 — Jellie, D. B., *Lancet*, 284: 325—322, 1953.
- 6 — Miller, J., *Antib. Ann.* 105—110, 1954—1955.
- 7 — Rammelberg, C. H., *Bull. New York Soc. Med.* 31: 102—112, 1932.
- 8 — Harting, A., *Pres. Med.* 53: 3—4, 1955.
- 9 — Strassch-Foley, *Diagnostic Bacteriology*, 1952.
- 10 — Segal, A. C., *Pediatrics*, 17: 33—44, 1955.
- 11 — Lieberg, A. J., *Ped.*, 48: 451—456, 1928.

MEMLEKETİMİZ LEPTOSPIRA İNFEKSİYONLARI ÜZERİNDE ARAŞTIRMA

— Ön tebliğ —

Dr. Mesude ARTAN

Rafik Saydam Merkez Hümmasızda Enstitüsü

Çok önemli bir zoonoz olan *Leptospira* infeksiyonları son seneler zarfında gerek insan hekimliğini, gerekse veteriner bakınılışı geniş ölçüde ilgilil etmektedir. Hastalık dünyanın her tarafına yayılmış durumdadır. Lafekte hayvanlardan (fare, sığır, köpek, kedi, beygir, sığır, domuz ve vahşî hayvanlar) direkt veya ve toprak vasıtasıyla indirekt olarak insanlara geçer.

Muhtelif bölgelerde farklı *Leptospira* infeksiyonları görülmektedir. Bir çok müelliflerin bildirdiklerine göre Avrupada *Leptospira icterohaemorrhagica*'dan başka diğer patojen *Leptospiralar*dan *L. canicola*, *L. grippo—typhosa*, *L. sejro*, *L. pomona*, *L. batavia*, *L. australis* ve 1955 Ajustosuna kadar Avrupada hiç rastlanmayan ve tek vak'a halinde, çok yüksek titrasyonla müsbet reaksiyon veren *L. hebdomadis* gibi çeşitli *leptospira* tiplerine rastlanmaktadır (14, 20).

Yugoslavyada bir *leptospira* epidemisinde *L. sejro* ve *L. pomona* tipleri tesbit edildiği (18), yine burada 1953 ve 1955 seneleri arasında bakteriyoloji enstitüsüne muhtelif bölgelerden muayeneye gönderilen materyalin serolojik muayeneleri neticesinde *L. icterohaemorrhagica*, *L. canicola*, *L. grippo—typhosa*, *L. sejro* ve *L. pomona* tesbit edilmiş olduğu, ayrıca iki sene zarfında yalnız *leptospira* grubu ile gönderilen 247 kandan yapılan haemokülbür neticesinde 9 *leptospira* suşu izole edildiği bildirilmektedir. Bu neticeden, Yugoslavyada muhtelif *leptospira* tiplerinin yaygın bir halde bulunduğu anlaşılmış, fakat çok uzun zaman malarya, typhus, grip ve diğer ateşli hastalıkların *leptospira* infeksiyonlarını maskeleydiği neticesine varılmıştır (6).

Almanya'da 1955 senesinde görülen bir tarla hümması epidemisinde aglutinasyon lisis reaksiyonu ile 104 vak'a tesbit edilmiş, yapılan incelemelerde tarla fareleri ve meteorolojik faktörlerin hastalık sebebi olduğu neticesine varılmıştır (19).

Yine Almanya'da 1950—52 seneleri arasında hayvanlarda yapılan bir araştırmada; 246 köpek, 250 domuz, 300 at, 667 sığır ve 100 tarla faresinin serumları aglutinasyon lisis reaksiyon ile kontrol edilmiş, bu hayvanlarda *L. canicola*, *L. icterohaemorrhagica*, *L. grippo—typhosa* ve *L. sejro* tipleri tesbit edilmiştir.

Muhtelif hayvanların *leptospira* taşıdıkları ve yaydıkları göre önünde tutularsa, insanlar için bu zoonoz tehlikesinin ne derecede ehemmiyetli olduğu ıcarüz eder (17).

Leptospiira infeksiyonlarının Haziran, Temmuz, Ağustos ve Eylül aylarında daha fazla olduğu, kış aylarında vakaların nispeten daha az görüldüğü bildirilmektedir. Yazın tarlalarla toprakla fazla uğrayan kırsal kesimdeki vakalara bilhassa tesadüf edildiği ve buluşmada bilhassa tarla farelerinin mühim rol oynadığına işaret olunmaktadır. 1933 senesinde 29 canlı suşanda yapılan serolojik muayene'lerle, bunlardan 21 ini müsbet reaksiyon gösterdiği ve silo maddeleri arasında çıkan ikterus hastalığının yayılmasında bu silo farelerinin mühim rol oynadıkları anlaşılmıştır (11).

Leningrad civarında yakalanan 223 adet tarla faresinde yapılan muayeneler sonucunda $\frac{1}{11}$ nisbetinde leptospiira bulunuşu ve izole edilen 21 suşun 23 ünde L. typ DW—B—Monjakov birinide de antigen benzerliği dolayısıyla L. Batavia tesbiti konmuştur (22).

Yine Smoleensk civarında $\frac{1}{19}$ nisbetinde leptospiira tesbit edilmiştir. Bu kemiriciler tarla fareleri, su fareleri ve ev fareleridir (16).

Bulgaristanda çıkan bir epidemide 212 insan ve hayvan serumunun ve likör serum-penculizinin serolojik muayenelerinde L. pomona, L. Batavia, L. ictero, L. hyus, L. mitis ve L. grippu—typhosa (tipleri) bulunmuştur. Bu epidemiyi meydana bir bölgede hayvan yapısı insanlar arasında sürdürülmüştür, bu muayene hayvanlarla yapılan araştırmalarıyla sığır, at ve kuzaklarda bilhassa L. grippu—typhosa tesbit edilmiştir (1).

1952 senesinde Sovyet Biryanın Avrupa bölgesinde görülen yaygın Leptospiira epidemisinde L. canicola tipine çok yakın karakterde bir tip bulunmuş, fakat rezervuarı köpek olmayıp domuz olduğu anlaşılmıştır (27).

L. canicolaın başı başına bir epidemiyi yapabileceği bir çok müddetlere çiphe ile karrolanmaktadır. Bu hastalık daha ziyade münterit vak'alar halinde sürdürülmekte ve bu sporadik vak'alarda ekseriya grip, pneumoni, tifo, malarya v.s. hastalıklarla karışdırılabilirliğinden teşhis güç olmaktadır (9, 14, 15). Prof. Post (12) bir defa meningitis formu, bir defa pneumoni formu ve iki defa da eholerustis formu gösteren dört canicola vakası tesbit ettiğini bildirmektedir. Bu sebeple etiyolojisi izah edilmeyen şüpheli hastalıklarda differensiyel diyagnozda daima Leptospiira intanı hatıra getirilmelidir.

Leptospiira intanlarının yayılmasında kedilerin de mühim rolü vardır. Bunlarda ekseriya L. icterohaemorrhagiae tipi bulunur, bazen de L. Batavia ve L. Javanica ya tesadüf edilir. Infeksiyon amili bibeeklerde yerleşerek uzun zaman idrarla atılır edilir. İnsanlarda olduğu gibi bu akut ve yede karakteristik bir ikterus görünür. Foyvelk, H. (2) ölen veya sekasyon için gelen 517 kedinin 13 ünde L. Batavia zuku izole ettiğini bildirmektedir.

Leptospiira infeksiyonlarında rutubetin de mühim rolü vardır. Hastalık amili bilhassa rutubetli yerlerde hayatiyetini bir az daha uzun zaman muhafaza edilebildiğinden hastalığın yayılmasında en önemli bir yer işgal eder. İtalyada pirine tarlalarında çalığın ameliyet arasında her sene mühim miktarda hastalık görülmektedir ve bu

amellerden % 21—52,57,4 ünün hastalığı tutuldukları, bilhassa bu vak'aların yeni gelen amele'ler arasında çaktığı tesbit edilmiştir. Vasatı olarak pirinç tarlalarında her sene hastalığın tutulduklarının sayıyı 10000 i bulmakta ve İtalya'da bir melek hastalığı olarak kabul edilen *Leptospirose*'den mütevellit zarar senesi 500 milyon liraya halig olmaktadır (5).

Memleketimizle bu güne kadar *Leptospira* epidemiyolojisi üzerinde esaslı bir araştırmaya yapılmamıştır. Bununla beraber zeyek insanlarda ve gerdano hayvanlarda tek veya bir kaç vak'a halinde mühtelif *Leptospira* tipleri tesbit ve tespit edilmiştir.

İlk defa 1915 senesinde Reyat Rıza bey (23) bir hastada klinik tabloya istinaden *L. icterohaemorrhagiae* mevcudiyetini bildirmiştir. 1921 senesinde Hüsnüettin Şerif bey (17) kültür ve hayvan tecrübesi ile Weil hastalığının mevcudiyetini isbat etmiştir. 1923 senesinde Rıza İsmail bey (21) ilk defa İstanbul'da bir köpek tifüsü (Stuttgarter Hundeseuche) vak'ası haber vermiş ve Üveys Mankay (3) 1927 senesinde 1934 senesine kadar 95 köpek zek'iyimunda anatomo—patolojik temayyüzu karakteristik olan 6 vak'a tesbit etmiştir.

Plevnelioğlu (21) Kisei Cibani Harici siraında Trakya'da nekroter atarında görülen ve solun tabiatında seyreden bir hastalığın *Leptospirose* olduğunu, hastalardan izole ettiği iki *Leptospira* suyu ile isbat etmiş, epidemiyolojik ve klinik tabloya göre de hastalığa çamur humması (grippo—typhosa) ismini vermiştir.

1950 senesinde Şevki Aksoy (2) bir ve bir yaşından küçük üç danada leptospiradan ileri gelen icterohaemorrhagiae vak'ası müşahade etmiş, hastalık akut bir seyir takip ettiğinden hayvanlar birtakım aralardan ölmüşlerdir. Ölen hayvanlarda görülen anatomopatolojik bozukluklar ve parazitin morfolojik, diğer mühtelif taraflardan bildirilen icterohaemorrhagiae vitulorumdan ileri gelen leptospirase'ye benzeyen bu vakalarda parazit bubreğ'lerle idrik kanalları içerisinde görülmüştür.

1953 senesinde Orman Çiftliğinde Montafon okundan 6—8 aylık danalardan alınan 31 adet kan serumunun Özgen, H. ve Çizgen, F. (7) tarafından yapılan serolojik muayeneleri sonunda, bir danada gayet yüksek titrasyonda, 11 danada orta titrasyonda fakat mühtef budut içerisinde grippo—typhosa tesbit edilmiştir.

1954 senesinde Unat, K. ve Gültürk, S. (25, 26) bir veter köpekte *L. canicola* suyu ayırdıklarını ve aynı mühtelif İstanbulda—Yeni kapıda denize lağam sularının akılığı bir salıya batırılan kobayların bir tanesinde yüksek titrasyonda aglutinasyon lizis reaksiyonu gösteren, fakat kobaylar için patogen olmayan bir *L. icterohaemorrhagiae* suyu izole ettiklerini bildirmektedirler.

Bu güne kadar yayımlanmış bulunan meşriyattan da anlayılacağı üzere, yurdumuzda mühtelif leptospira tiplerine ait infeksiyonlar mevcuttur. Yurdumuzda bu konuyu geniş ölçüde insan ve hayvanlar arasında serolojik olarak ve inlektin nisbetinde de kültürel olarak (Kültür hastalığın ancak ilk haftasında üretilebilirliğinden, yalnız

yeneye tabi tuttuk.

Yeni vakalarında imkân dahilindedir) tetkik edilebilmek için, 1957 senesi Ekim ayında 10 serum bu maksatla muayeneye gönderilmiştir) aglütinasyon lisis deneyi ile muayenelerden getirdiğimiz suşlara çalışmalarımıza başladık. Yapılacak çalışma en az 2—3 sene devam edecektir. Ancak, bu nihai neticeleri almadan evvel dokuz aydan beri yaptığımız araştırmalardan elde ettiğimiz neticeleri bir ön tebliğ halinde kısaca yayınlamayı faidele bulduk.

Materyal ve Metod

Wassermann teminü için gelen serumlarından, haftanın muayyen günlerinde muayyen miktarda serum almayı uygun gördük, bu arada hastahanelerden doğrudan doğruya *Leptospira* çöphesiyle gelen serumları da (bu miktar çok az olup 9 ay içinde ancak

Fazla miktarda serum muayene edilebilmek için Enstitümüz Bakterioloji bünesine

Diğer taraftan, hastalığın bulagmasında ve yayılmasında mühim rolü olan hayvanlarında durumlarının tetkik edilebilmesi için bu güne kadar muhtelif yerlerden temin edebildiğimiz at suğu serumlarını da aynı serolojik muayeneye tabi tuttuk (Hayvanlardan elde ettiğimiz neticeler geniş ölçüde ileride neşredilecektir).

St. Gallen (İsviçre) den Dr. Wiesemann'dan temin ettiğimiz suşları Korthof vasatında idame ettiriyoruz. Vasata 1/10 nisbetinde taze tavşan serumu ilâve ederek kullanıyoruz. Aglütinasyon lisis teminü için kullanılmaya suşları her hafta tazeliyor, diğer suşlarımızın pasajlarını da 15 günde bir yapıyoruz (28).

Muayene edilecek serumların ilk taramaları 1/50 nisbetindeki serum dilüsyonu ile yapılmaktadır, bunun için 0,1 cc. m. çöpheli serum ve 4,9 cc. m. steril çayme suyu kullanılmaktadır. 1/50 nisbetinde hazırlanan bu serum dilüsyonundan 0,1 cc. m. küçük kan tüplerine konarak üzerine 0,1 cc. m. *Leptospira* kültürü ilâve edilmekte ve böylece ilk dilüsyonlar 1/100 olmaktadır. Her serum dokuz tıp suşu karıştırılmıştır, kullanılmaya suşlar şunlardır:

L. Icterohaemorrhagiae	Stamm Kopenhagen AB M. 695
L. Grippotyphosa	Mallesdorf
L. Australis	A. Ballien
L. Canicola	Utrecht
L. Pomona	Mezzano
L. Sejro	M. 84 Kopenhagen
L. Hyos	Basel Ratte 67
L. Brevis	Olitzki
L. Autumnalis	Almanya Orjinali

Serum dilüsyonlarına kültür ilâve edildikten sonra bu tüpler oda derecesinde bırakılmaktadır. Her bir serumun muayenesinde aynı zamanda her suşun teslihi su ve spesifik serumu ile kontrol tüpleri de ilâve edilmektedir. Muayene neticelerinin okun-

ması 4 üncü ve 24 üncü saatlerde yapılmaktadır. 4 saat sonraki birinci okunuşta, her bir tüpten gayet iyi temizlenmiş bir lam'a üç ile bir damla konarak üzerine lamel kapatılıp sedir yağı ile karanlık sahada tetkik edilmektedir. Tam liz veya sahada tek tük leptospira görülmesine göre teamül + + + +, + + + veya + + olarak tesbit edilmektedir. Aynı tüplerin ikinci kontrolleri 24 üncü saatte yapılmaktadır. Bu güne kadar yaptığımız deneylerde 4 ve 24 saatte alınan reaksiyon neticeleri arasında bir fark tesbit etmedik, buna rağmen bazen tek muayene yapılması icah eden hallerde biz yine 24 üncü saati tercih etmekteyiz. 24 üncü saat muayenesinde 1/100 dilüsyonda her hangi bir veya iki suşla müsbet netice veren serumlar ayrılmakta ve bu serumların ileri dilüsyonları yapılarak nihai dilüsyon 1/12800'e kadar işlenmektedir. Bu ileri dilüsyonların okunmasında da aynen birincilerde olduğu gibi 4 ve 24 saat esas tutulmakta ve neticede 1/100 ve yukarısı müsbet, 1/200 ve 1/100 şüpheli olarak kabul edilmektedir.

Leptospira infeksiyonlarında antikorlar kanda uzun zaman kalır, bazen aylarca hatta senelere sonra da bil kanda antikorlar bulunabilir. Faraza bir hastada, hastalığı geçirdikten bir sene sonra yapılan muayenede rest antikorlardan ileri gelen şüpheli veya müsbet reaksiyon görülebilir ve bu taze leptospira infeksiyonu ile karışır. Neticede hasta da yapılan tedaviye rezistent kalır. Bu sebeptendirki, Dr. Fühner (10) in yaptığı son çalışmalarda, vakianın taze olduğunu anlayabilmek için esas muayene, hastalık başlamasından iki veya üç hafta sonra hem aglütinasyon lizis hem de kompleman fixation teamülünün birlikte yapılması ile mümkün olmaktadır. Eğer vak'a yeni ise hem aglütinasyon lizis, hem de kompleman fixation teamülleri aynı zamanda müsbettir, vak'a eski ise, kompleman tesbit eden antikorlar kandan çabuk kaybolmalarından, yalnız aglütinasyon lizis teamülü müsbet kalır, kompleman fixation teamülü menfi olur. Fühner'in bu usulü henüz umumî olarak kabul edilmemiştir. Fansen vak'a yeni olduğu takdirde aglütinasyon lizis teamülü spesifik suşla yüksek titrezyon gösterir, rest antikorlardan ileri gelen vakalarda ise düşük seviyede bir titrezyon elde edilir. Yurdumuzda Leptospira infeksiyonları hakkında bir fikir edinilebilmesi bakımından yaptığımız çalışmada düşük titrezyonların da bizim için kıymet ve ehemmiyeti vardır, zira bu düşük titrezyonlar da bize çabuk vaktiyle hastalığı geçirmiş bulunduğunu göstermektedir.

İnsan serumlarında yapılan araştırma

Enstitümüzde Wassermann teamülü için muayeneye gönderilen serumlardan 400 ünde aglütinasyon lizis deneyi yapılmıştır (Hastahanelerden doktor ay zafında Leptospira şüphesiyle muayeneye gönderilen 10 serum bu yekûna dahildir. Aglütinasyon lizis deneyi yapılan bu 400 serumun herbiri 9 tip Leptospira suşu ile karşılaştırılmış ve bunlardan 43 serum (% 10,75) muhtelif suşlarla müsbet reaksiyon vermiştir. Müsbet netice alınan bu 43 serumdan 19 u (% 44,1) L. grippo—typhosa suşu ile, 11 i (% 25,5) L. terahaemorrhagiae suşu ile, 9 tanesi (% 20,9) L. bovis ile ve 4 ü (% 9,3) L. sejro ile müsbet reaksiyon vermiştir. Geri kalan 357 serumdan

tamamen menfi netice alınmiş bulunmaktadır. Müsbet reaksiyonu gösteren bu serumlar memleketin muhtelif bölgelerine aittir, ileride yapılacak geniş deneyatta bu bölgeler ayrıca araştırılacaktır.

Ait serumlarına yapılan araştırmalar

Ankarada muhtelif müesseselere ait ulardan temin edilmiş 155 serumun yine aynı 9 tip suşa yapılan aynı serolojik deneylerinde, 30 serum (% 19.7) müsbet reaksiyon göstermiştir. Bunlardan 20 serum (% 66.6) L. grippe—typhosa ile, 9 serum (% 30.0) L. heterohaemorrhagiae ile yüksek titrasyonda müsbet netice vermiş, yalnız bir serum (% 3.3) L. canicola suşu ile gayet düşük titrasyonda (1/100) çıkmıştır. Bazı serumları üzerinde daha geniş ölçüde araştırmalara devam edilmektedir, bu konu da ileride ayrıca değerlendirilecektir.

Sığırcı serumlarında yapılan araştırmalar

Ankara civarında bir çiftlikten temin edilen 13 sığırcı serumunun yapılan serolojik deneylerinde 3 sığırcı (% 23.1) gayet yüksek titrasyonda yalnız L. grippe—typhosa suşu ile yüksek titrasyonda (2 : 1, 100, 2 : 1, 300, 1 : 1, 100) müsbet reaksiyonu göstermiştir. Hayvanlarda klinikman hiçbir hastalık belirtisi tespit edilememiştir.

Netice ve Mülahazalar

9 ay zarfında 100 insan, 155 at, ve 15 sığırcı serumunda yaptığımız ağırlıklı olarak his deneylerinden elde ettiğimiz neticelere göre memleketimizde bir kaç tip leptospira intanının yaygın bulunduğunu kanaatimize varılmış bulunmaktadır.

Yine bu neticelere göre L. Grippa—typhosa infeksiyonuna gerek insan ve gerek kayıtdatılı en hasta gelmekte; haatta L. heterohaemorrhagiae takibi etmektedir. Esasen bu güne kadar memleketimizde yapılmış bulunan deneyler de aldığıma neticeleri teyid eder mahiyettedir.

Yine mevcut deneyattan anlaşılacağı üzere; memleketimizde her ne kadar köpeklerde L. canicola vak'alarının teşhisi edilmekte ise de, her çok müesseselerin hayret verici gibi L. canicola'nın epidemisi yapılabileceği şayihtir. İnsanlarda ise vak'alar ekseriya sporadik zahire olmakta ve çok zaman diğer ateşli hastalıklarla karışmaktadır. Aynı zamanda, Fühner'e göre (9) insanlarda canicola infeksiyonunda antikorlar diğer leptospiraların aksine olarak, hastalığı müteakip zamanda kanda çok azalmakta veya hiç bulunmamaktadır. Yurdumuzda L. grippe—typhosa infeksiyonunun yaygın halde bulunduğunu gösteren bu serolojik neticeler, İkinci Cihan Harbi sırasında merhum Pleveçinofski'nin, Trakya'da çamur humması olarak isimlendirildiği ve insanın serum bulmadığından isale ettiği suşları kalı olarak ıfkladıremediği vak'alarını hakikaten L. grippe—typhosa suşları ile çözümlenmiş kuvvetlendirmektedir.

Memleketimizde tarla farelerinde yapılacak bir araştırmada bu hususu daha fazla aydınlatacağız. Sebabi meçhul kalan ikteris ateşli hastalıklarda da daima *Leptospira* ihtimali düşünüldüğü ve hastahanelerden servisinize bot materyal gönderildiği takdirde bu mevzuda daha emin neticelerin elde edileceğini ümit etmekteyiz.

H ü l ä s e

1 — 1/10/1957 den 1/7/1958 tarihine kadar, dokuz aylık bir çalışma devresinde dokuz *Leptospira* ştamı ile (*L. icterohaemorrhagiae*, *L. canicola*, *L. grippo-typhosa*, *L. bovis*, *L. pomona*, *L. sejro*, *L. hyos*, *L. Australis*, *L. Antommalis*) 400 insan, 155 at ve 15 sığır serumunda agglütinasyon lisis reaksiyonu yapılmıştır.

2 — 400 insan serumundan 45 ü (% 10,75) müsbet reaksiyon göstermiş, bunlardan 19 u (% 41,1) *L. grippo-typhosa*, 11 i (% 25,5) *L. icterohaemorrhagiae*, 9 u (% 20,9) *L. bovis* ve 4 ü (% 9,3) *L. sejro* sığıları ile pozitif sonuç vermiştir.

3 — 155 at serumundan 30 u (% 19,3) müsbet reaksiyon vermiş, bunlardan 20 si (% 66,6) *L. grippo-typhosa*, 9 u (% 30,0) *L. icterohaemorrhagiae* ve 1 ü (% 3,3) *L. canicola* ştamı ile pozitif sonuç vermiştir.

4 — Kılıfkan obduktif 15 sığırın serolojik muayenesinde, beş hayvan (% 33,3), hepsi *L. grippo-typhosa* ile yüksek titreasyonda olmak üzere, pozitif reaksiyon göstermiştir.

5 — Bu kısa çalışma devresinde aldığımız neticelere göre Türkiye'de müsbet *Leptospira* infeksiyonları mevcuttur ve *L. grippo-typhosa* en fazla gelmektedir.

Zusammenfassung :

Untersuchungen über die Leptospiren in der Türkei.

(Vorläufige Mitteilung)

1 — Von 1/10/1957 bis 1/7/1958, in einem 9 monatlichen Arbeitsperiode wurden mit Agglutination — lysis — Reaktion neun Stammern der Leptospirenarten (*L. icterohaemorrhagiae*, *L. canicola*, *L. grippo-typhosa*, *L. bovis*, *L. pomona*, *L. sejro*, *L. Hyos*, *L. Australis*, *L. Antommalis*) 400 Blutproben von Menschen, 155 von Pferden und 15 von Rindern untersucht.

2 — Unter 400 Menschen serum wurden 45 (% 10,75) positive Reaktionen ermittelt. Auf *L. grippo-typhosa* entfallen 19 (41,1 %), *L. icterohaemorrhagiae* 11 (% 25,5), *L. bovis* 9 (% 20,9) und *L. sejro* 4 (% 9,3) der positive reaktionen.

3 — Die Untersuchungen von 155 klinisch gesunden Pferden ergaben 30 (% 19,3) positive Reaktionen, 20 (% 66,6) mit *L. Grippo-typhosa*, 9 (% 30,0) mit *L. icterohaemorrhagiae* und 1 (% 3,3) mit *L. canicola*.

4 — Von 15 Blutproben von klinisch gesunden Rindern wurden 5 (% 33,3) positive Reaktion ermittelt, alle nur mit *L. grippo-typhosa* in hohen Titration.

5 — Nach der Ergebnissen, die wir in dieser kurze Arbeitsperiode erhalten haben, haben wir übermüet, dass in der Türkei verschiedene Leptospirenarten vorhanden sind, *L. Grippo-typhosa* stand in erste Stelle.

L I T E R A T U R

- 1 — Anstett, St. et Kallio, J. : Bull. de l'Inst. de Météor. de L'Inst. des Sciences de Suède. T. VIII n. 11. 1937.
- 2 — Akoy, A., Fawcett, M. : Vet. Rec. Decem. 19/20 1938
- 3 — de Hall et L'ange Meunier : An. Ecol. Hyg. Météor. 12/195 1937
- 4 — Holmberg, H., Hämälä, L. : Z. f. Immunitätsforschung 9. 95 S. 27 1940
- 5 — Dahlqvist, H. : Tidn. vet. n., 49 S. 281 1937
- 6 — Hjalms Kirshander : Tidn. vet. n., 49 S. 259 1937
- 7 — Clément, P., Gagne, H. : Vet. Rec. Decem. 19/20 1938
- 8 — Gumbel, H., Gumbel, W.A. : Z.F. Immunserforschung 11. 92. 312. 1938
- 9 — Faldut, F. : Z. Hygiene 11. 120 S. 20 1937
- 10 — Faldut, F., Munoz, P. : Deutsch. Med. Wochs. N. 10 S. 213 1937
- 11 — Gumpel, A. : Klinische Wochschr. 1 S. 100 1938
- 12 — Gumbel, H., Gumbel, W. : Deutsch. Med. Wochschr. 71 S. 129 1940
- 13 — Himmelschein Herzl : Internat. Hygiene 2/195 1937
- 14 — Karl Lindqvist : Deutsch. Med. Wochschr. 71 S. 132 1940
- 15 — Kallio, J., Collander, M. : Suomen Lehti de Vet. Med. 88. 322. 1947
- 16 — Kujala, A. P. : Tidn. vet. n., 49 S. 283 1937
- 17 — Kruse, A. : Vet. Météor. Tidn. Wochschr. N. 1. S. 121 1937
- 18 — Murio, Harjanto : Tidn. vet. n., 49 S. 412 1937
- 19 — Murtomäki, K., Korte, Z. : Z. Immunserforschung 11. 219 1938
- 20 — Murtomäki, H. : Tidn. vet. n., 49 S. 282 1938
- 21 — Petruschke, K. H. : An. Ecol. Hyg. Météor. 12/1 1946
- 22 — Pöyry, E., Ahvenainen, M. : Tidn. Veterin. n., 49 S. 406 1937
- 23 — Reed Bekk : British Med. 3/247 1935
- 24 — Rint. Inail : Dajlati Morning 3/291 1938
- 25 — Tunt, K., Gierck, K. : Mikrobiologi Revist 7/192 1934
- 26 — Tunt, K., Gierck, K. : Mikrobiologi Revist 7/179 1934
- 27 — Ylitalo, A.S. : Tidn. Veterin. n., 49 S. 404 1937
- 28 — Wiseman, E. : Z. f. Hygiene 11. 120 S. 80 1938

Adömsine yanmada yer alır. Yani bu guruba benzer. Bir litre insan kanındaki histamin miktarını 40-60 gr. olarak bulmuşlardır. Kandaki kırmızı ve beyaz kürelerde bulunduğu gibi karaciğerde, akciğerde, adalelerde, deride dahi bulunmaktadır.

FARMAKOLOJİK TESİRLERİ :

Histamin vejetatif sinir sisteminde tesir ederek asabların tesir tarzı üzerinde müessir olur. Küsvetli dozları kapiller cıdarlarını irgayıyüre uğratır. Permeabiliteyi değizdirir, kan pıllaması hütere bo-luğuna uzatır.

1/10 mgr. damaza yıtınga edilitse hütiin vücut kapillerleri huca bepsi hüdeu re-vap verirler. 20 saniyeden sonra durum göyüedir. Çehrede şiddetli bir konjestion, arter tazyikinde düşme nabızda tağikardi, mayiidimağı çevkide tazyikin yükselmesi, bağ ağızda Histamin aynı mıkadarda yani 1/10 mgr. deriye yıtınga edilitse mevzeli bir te-zahur ve lokal bir reaksiyon huul olur. Bunda 3 hüalile ile karakterizindir.

1 — Erjeksiyonlan 10-20 saniye sonra meydana çıkan ve ilaçla doğrudan doğruya temas oldu kapillerlerin genişlemesile huca gelen mahtut şiddetli bir kırmızıdır.

2 — Hududları pıyırınmazozam ve ekseriya küçük eritematöz lekelerle çevrilmiş bir kez sautüestre kuturunda refleks denilen veya kırmızı halka tağbir edilen müntegir eritematöz bir reaksiyon. Bu halka ani olarak veya mütevali aşımalarla merkezî müntekadadı hüharen gütikçe artarak hütiin sahha yerleşebilir.

3 — Erjeksiyon mahallinde 2-3 daküka zarfında meydana ge'len üdeni papülli Muhtelif fiziki ekötasyonlar do'layısıyla deride meydana gelen üçlü reaksiyon benzeri bu histaminik reaksiyon dolayısıyla İng'lis kalp mütehassısı LEWIS ve Danimarkalı Fyolog KRUGH, darbeye uğrayan nesiclerin histamin veya H maddesi tağbir ettikleri huca benzer bir maddede ifraz ettiklerini kabul etmişlerdir.

Histaminin hüharta iç organların çirgüli adalelerine tesir eder. Hühassa Uterus üzerine hüstiminü tesiri mühimdir. Bu organ tağtı tesirinde kontraksiyon yapar. Fakat diğer organlar üzerine yaptığı mahos tesiri dolayısıyla histaminin hu tesirinden kadın bekünlüğünde istifade edilmemektedir.

Diğer taraftan histamin hüronş adalelerini teküllüs ettirir. Bu tesir hüveyu hünsine göre değiğir. Bu hühassa Kobayda çok şiddetli olur. Ve Kobayın hüronşları şiddetli bir kontraksiyona uğratır.

Sağlam bir insanda histaminin hucale getirdiği hüronş spazmı mühim değildir. Hüronşlı, Anafizentü hastalarda hu tesir mühimdir.

Histamin, Astmada taathik edilitse tipik astım nöbeti hucale getirir.

Hazm hühazında : Küli dozlarda ishal ve huatta ishal ile beraber bazan Ploran ve kalın hühuşuzağu şiddetli spazmaları ile peristaltizatin azımasını mücip olur. Aynı zamanda Safra kesesinin hücalmasını mücip olur. Hüstimin tüküruk güddeleri, Paok-

tezi, gözyaşı gösleleri, bağırsak gıddelerinde nispeten mühim olan bir tezi görür. Midede hiperaciditeye sebep olur.

İnsan ve hayvanlarda en mühim tezi arter tansiyonun düşmesine sebep olma-
dır. Az miktarda histamin organizmada çabuk parçalanır. Ve Adrenalin deyar-
juşun ilahet olan nöro-vegetatif kompozituar reflekslerin harekete geçmesiyle nor-
male avdet çabuk olur.

Histamin yüksek dozlarla alındığı takdirde tansiyon arteriyelin çiddetli ve de-
vamli surette düşmesi (Histamin çökü) denilen ciddi devran zaaf durumuna mey-
dana gelmesini intay eder.

Tezrühi histamin çökü 1919 senesinde DALE ve LAIDLAW tarafından ince-
lenmiştir. Bu müellifler histamin çökümün kapiller ağının dilatasyonuna bağlı oldu-
ğunu gösterdiler. Kapiller ağ çöküğe genişliyor. Buna mukabil devran eden kan
aynı miktarda kalıfı için aradaki sınımsızlık çök'e sebep oluyordu. Bu hâdiseye
Saigne Hane isimli veriyorlar ki herzen hüsnen kalı boy olarak çu'şmaktadır.

Histamin çökümün esas karakteristiği olan anidü devrandaki bu çürütülü de-
fayan bu çök'e inhiyat eden bir hasra değildir. Bu defayana aynı suretle travmatik
anafilaktik anafilaktikden sonraki çöklerde de görülür. Bu sebepten bir çök mü-
ellifler bu 3 hâdisenin hakikî histamin çök'ü telâki edilebileceğini ileri sürmektedir-
ler.

Tayvanla anafilaktik çök akciğer vazokonstriksiyonuna ilâveten sağ kalbin ge-
nişlemesine ilimü intay eder.

Köpekte anafilaktik çökde olduğu gibi histamin çökümünde omumi kapiller va-
zodilatasyonuna ilâveten (Hiperpermeabilite çöküleri) ve mühim devranlı tansiyon
düşmesi müşahade edilir.

Face histamine ve anafilaktik çök'e cevap vermez. Ancak medalla sürenalleri-
nin çıkarılmasından sonra cevap verir.

Anafilaktik ve histamin çökü mühim benzerliklerine rağmen birbirinin aynı de-
ğildirler. Köpekte anafilaktik çökün esas arazından biri olan kanın pıhtılaşmasının
gecikmesi histamin çökünde yoktur. Vayahuta çök az vardır. Bu hâdiseye izah mü-
elliflere göre anafilaktik çökün köpekte histaminde başka Trombin'in aksi hassasla-
rını halz ve bu gibi Heparin ile aynı olduğu me'cesine varılan bir maddenin serbest
kalmasıyla izah ediliyor.

Çökün tali bir vashı olan bu sınımsızlık ne surete olan mütelef müşahedeler
anafilaktik reaksiyonların histamin değilbede Et'olojik faktöründen lona çok yakın
olan bir maddenin serbest kalmasıyla münasibettir. Bu merdenin kalı şeklide halli
Kat'i surette spesifik olmayan (histaminik bi'olojik dozaj metodları) nun kimyevi me-
todlarla değıştirilbiği zaman olmaktadır.

Muhelif uzuvlarda bilhassa akciğerlerde ve karaciğerde antijen antikor reaksiyonu neticesi olarak tecrübi anafilaktik şok esnasında meydana gelen histamin mobilizasyonu tesirini ispata uğrayan bir çok çalışmaları zikretmek mümkün değildir.

MANWARING 1925 senesinden itibaren köpekte anafilaktik şok esnasında karaciğerden akan kan içerisinde histamin bakımından zengin olan bir mahlülün karakteristik vasıflarını müşahede etmiştir.

BARTOSCH Kobay üzerinde yaptığı incelemelerde anafilaktik bronş spazmının azami olduğu anda akciğer damarlarındaki kanın histaminin farmakodinamik vasıflarının hepsini haiz bir madde bakımından zengin olduğunu ispat etmiştir.

CODE aynı şekilde ne atta ve cede damada tahkik edemeyeceği bir husus olan (Köpekte ve Kobayda) anafilaktik şok'da normal duruma nazaran (Histaminemi) nisbetinin 80 defa yüksek olduğunu müşahede etmiştir.

Buna rağmen anafilaktik şok'da serbest kalan maddenin tamamile histamin vasfında olmadığı muhakkaktır. Yapılan tecrübelerde anafilaktik şok'un histamin liberasyonuna rağmen aynı zamanda Choline ve Acetylcholine tipinde maddeleride serbest bırakma ile izah edilebilir. İşte bu sebebledirki DANIELOPOLU anafilaktik şok'un histaminin serbest kalması ile değil ve fakat acetylcholin deşarjı ile münasebette olduğunu fikrini ilhar etmiştir.

Histamin şok'u ile anafilaktik şoklar arasındaki müşahedeler üzerinde ısrarla durmamızın sebebi yalnız bu problemin büyük ve mühim bir doktrin olması dolayısıyla değil bilhassa klinik ehemmiyeti haiz olan (Histaminin allerjik hastalıklara patojenisindeki rolü) dolayısıledir. Allerjik hastalıklara musap hastaların incelenmesi bize bu bakımdan ne öğretir? İlk nazarda ürtiker allerjik hastalıklar içinde histaminin patojen rolü etüdüne en müsaitidir. Ürtiker papülü ile histamin papülü birbirine çok benzerler. Histolojik tetkikte ürtiker papülü daha çok lökositler reaksiyona malikdir. Histamin papülünde eozinofili vardır. Bu hal ürtiker papülünde yoktur.

SCHWARTZ ve RIEGERT kolorometrik metotla ürtikerilerin kanında şusse esnasında histaminin normal nisbetlere nazaran 50-100 defa arttığını görmüşlerdir. Buna verilecek cevap şudur. Miligramın 1/10 u kadar histamin intravenöz verilirse sırt tansiyonu şiddetle düşer. Fakat ürtiker ödem ve kızıntı tevhit etmez. Aynı zamanda ürtiker hassaslınde kan basıncı düşmez.

Her ne olursa olsun kütan reaksiyonlarla histamin müdahalesinin arasında bir bağlantı bulmak imkânı azdır.

Astım ve Amfizeme gelince: Akseler esnasında umumiyetle normal olan histamin nisbeti astım krizi ve migren aksesi esnasında normalin 10 misline kadar yükselir. Diğer cihetten astımlılar ve bazı migrenli hastalar histamine karşı hakiki bir (hipererji) gösterirler. Histamin enjeksiyonları ile tipik bir astım krizini veya bir migren aksesini husule getirmek dalama mümkün olmuştur. Hatta astımlılarda histamin inhalasyonları da bu krizi davet edebilir.

Romatizma ve Mide ülseri tedavisinde küçük histamin dozları ile tedavi tecrübe edilmiştir. PARROT'a göre ülser ağrılarının arttığı devrelerde kandan normale nazaran histamin maddesi 20-25 defa yükselmiştir. Kandaki histamin artışı önemli bir sebep olarak yoksa bu maddenin bu esnada bir çok unsur olarak ülser civarında ifraz edildiğini kabul etmek lâzımdır. Burada da aynı evvelki fikirleri tekrar edeceğiz. Allerjik afetler esnasında olduğu gibi ülser esnasında da histamin nisbetinin artmasının tabiri güç bir vak'adır.

Histamin küçük dozlarda mükerreren verilmek suretile (desensibilizasyon) mümkündür. EİCHER her defasında 1 mgr. olmak üzere günde 3 defa 15 gün müddetle kedinin ciddi altına histamin şırınga ederek alışkanlık tevliit etmiştir. Bu ve buna benzer tecrübelerden sonra allerjik hastalarda (desensibilizasyon) tecrübelerine teşebbüs etmek migron, astım, ürtiker, hatta mide ülseri hastalarını hafif histamin dozları ile tedavi etmeye başlamışlardır.

Histamine karşı alıştırma tedavisi mütevellit şekillerde yapılmıştır. Deri içine deri altına gittikçe artan miktarlarda histamin şırınga etmek, keza histamin bacakmatı ve histamin iyonizasyonu suretile desensibilizasyon tedavileri yapılmıştır. Histamin iyonizasyonu sahasında büyük bir tecrübeye malik olan DUDAN'ın tavsiye ettiği metod da % 2 histaminli pomad kullanılır ve anast altına bir Nohon esansetinde merbem konur, bir seansın devamı 5 dakikayı geçmez voryama şiddeti 5 miliamperi geçmemelidir. Yürde vazodilasyon ve taşikardi görüldürse tedavi durdurulur. Hall hazırda bu desensibilizasyon metodları kliniklerde kullanılmaktadır.

HİSTAMİNAZ

Hızın yolunda histaminin çok büyük bir hızla tahrip edildiği ve enjeksiyon yolu ile alınan en aktif dozların mide yolu ile alındığında temamille gayri faal oldukları bilinmektedir. Histamin dokular tarafından oldukça mühim miktarlarda ifraz edilmekte ve organizma tarafından da nötralize edilmektedir. Şuhalde histaminin gayri faal bir hale getiren bir maddenin müdahalesi mevzuhahtır. Müellifler bu maddeye Histaminaz ismini vermişlerdir. Bu madde bir fermenttir, histaminaz vahidli kıyaslı olarak 24 saatte ve 37 derecede 1 mgr. tahrip eden enzim miktarını almışlardır. ROSE, BROWINE histaminazın fermentatif tesirlerinin histaminin organizmada tahrip edilüşünün yegane sebebi teşkil etmesliğini ve Lakat histaminin bir kısmının kırmızı küteyveler tarafından tutulduğunu ve diğer bir kısmında Fare böbreğinde olduğu gibi kendilerinde hiç (Histaminaz) bulunmayan organlarda gayri faal kaldığını göstermişlerdir.

Diğer sibteten bu fermentin incebağırsak muközünde mühim miktarda mevcut olduğunu bildiren müelliflerde vardır. Bu suretle bağırsakda pütrifikasyon neticesi husule gelen histamin parçalanıyor. Bu malûmata istinaden bazı dahiliyeciler ticarette Torantil adını taşıyan histaminazı kronik enterokolik vak'alarında toksikaryona

toleranslarının yükseldiği ve anafilaksi allerji tezahürlerinden korunmalarının kabül olduğu ispat edilememiştir.

Sentetik antihistaminikler antiallerjik tedavide çok kullanıyor. Serum hastalığının da antihistaminikler kullanılırsa yarım saat zarfında kaşıntı azalır, ve ekseriya kaybolur. Erüpsiyon sararır. Ertesi gün ve bunu takip eden günlerde ödem ve umumi azaz kaybolur.

Kronik ürtikerlerde pek müsait netice alınmamakta beraber had ürtiker tedavisinde iyi netice alınmıştır. Çünkü ödemlerinin bir kısmında iyi tesir etmiştir. Bazı Bismuth ve Gardenal ile meydana gelmiş dermitleri iyi etmiştir. Arsenik ve Altın eritrodermisine muvafık olan hastalarda çayam dikkat muvaffakiyetler elde edilmiştir. Perianal ve Vülver kaşıntıların ekserisini iyileştirmiştir.

GATE ve arkadaşları had ekzemada kaşıntının süratle kaybolduğunu göstermişlerdir.

Antihistaminiklerin mide mükozasına muharrif teması neticesinden mide yanmaları şeklinde meydana gelen bazı tahammülsüzlükler tezahuratı bahis mevzu olabilir. Bu bozukluklar umumiyetle ilâcın yemek esnasında veya kâfi miktarda su içinde dilüe ederek uzaklaştırabilir. Daha seyrek olarak sersemlik, baş dönmesi, sıkıntı, başta bir boşluk hissi müşahade edilir.

Burada bilhassa ilâç sabahları aç karnına alındığı zaman çok şiddetli 5—6 parça çeker veya her hangi çekerli bir gıda ile azalabilen asabi merkezi menşeli bozukluklar mevzuiahistir.

Sentetik antihistaminiklerle tedavi allerjik semptomlardaki tesirine nazaran temamille semptomatik bir tedavi olarak kabul edilebilir. Bu tedavi hiç bir suretle Histamin ifrazına veya anafilaktik tipte hastalıkları karakterize eden H maddesi ifrazına mani olamaz. Keza histamini kat'iyen tahrir etmez. Ve organizmada histaminik ademî faaliyetin fizyolojik prosesuslarında tesir etmez. Şok organlarının hareketini tadil ederek histaminin burada mutad tesirlerini göstermeyecek şekilde sokarak onun tesirlerini temamille farmakodinamik bir mekanizma ile tadil etmesi muhtemeldir. Bu şartlar altında sentetik antihistaminlerin tesirlerinin daimi geçici ve çabucakla nesicelerin o andaki istidatlarına göre mütehavvil olarak kabul edilir. Sentetik antihistaminiklerden kati hiç bir tedavi ve devamlı iyileşme beklenemez.

TÜBERKÜLİN TEAMÜLÜNDE ANTIHİSTAMİNİKLER :

Antihistaminiklerin tüberkülin allerjisi ile bir münasebeti olup olmadığı antihistaminiklerin tüberkülin allerjisini kaldırdığı veya tezahurun hafiflediğince dair bir neşriyata tesadüf edemedik. Kliniklerimizde Dr. Aydoğan Uğur ile beraber P. P. D. mahallisine bir antihistaminik olan Synopen maddesinden muhtelif nisbetlerde karıştırarak tüberkülini pozitif olan iki muhtelif grupta cild testi yaptık. Mahallümüzü Be-

fik Saydam Hıfzıssıhha Mektebinden Dr. Aral Gürsel hazırladı. P. P. D. muayyen bir hacimde cilde pranga edildiği için antihistaminik maddeyi ancak muayyen bir hacimde olarak P. P. D. ile karıştırmak imkânı oldu.

P. P. D. muayyen Hacim miktarı	Prangalı tüberkülinin Hacim miktarı	P. P. D. yapıtlarında Cilt reaksiyonu vasatı çap	P. P. D. + Hınopein Cilt reaksiyonu vasatı çap
100	100	8 m. m.	7 m. m.

Yukarıda görüldüğü gibi antihistaminik karıştırdırsa P. P. D. nin intrakütan zerkli ile tüberkülinin allerjisi tamamen kaybolmuyor vasatı olarak ancak çapı 1 mm. kadar küçülüyor.

Tecrübelerimiz de büyük pratik bir netice alınmadığı için tafsilâtım buraya almamak. Ancak tüberkülinin içinde mevcut olduğu söylenen histamin tabiatlı maddelerin pratikman pek varit olmadığı hastalarda bu küçük tecrübemiz belki bir tek noktayı aydınlatılabilir.

AKCİĞERİN HİSTAMİN TESİRLİ VAŞAMOTÖR SINIRI :

G. A. CROSSİORD, UNGAR ve J. BRINCOURT köpekte diyafragma sinirinin boyun kısmını kezip muhiti ucunu tenbih etmekle akciğerde vazamotör tesirler pör-müşlerdi. Bu tenbih sağ vantrikülle kan tazyikinin düşmesine sebep oluyor. Aynı zamanda genel bir kan tazyiki düşüklüğü olmadığından sağ vantriküldeki bu tazyik düşüklüğünü küçük devranda damarların genişlemesine atfetmek isap ediyor. Akciğerlerde diyafragma sinirinin 2 dakika süren bir tenbihinde sonra 1—2 saat zarfında bir takım damar ve devran bozuklukları husule gelirken huslar amboliden üzeri gelen akciğer enfarktüsüne lenzenmektedir. Bu tesirin sırf diyafragma hareketinde olan değişiklik ile hasil bir surette izahı imkânı olmadığı pek güzel kontrol tecrübeleri ile isabet eden müellifler diyafragma sinirinin boyun kısmında tenbih edildiği zaman akciğer damarlarını genişleten liflerin bulunduğunu kabul ediyorlar.

Muhâtelif yerlerinden yapılan tenbih tecrübelerinden anlaşılmıştırki köpekte bu lifler 4—7 boyun segmentinin arka köklerinden çıkıyor. Frenik siniri ile birlikte göğüs boşluğuna girinceye kadar ayrılıyor. Ve orada bu sinirler ayrılarak akciğer pleksüsünün sempatik ve parasempatik lifleri ile birlikte iki akciğere giriyor.

DALE vejetatif cümlede iki türlü sinir kabul ediyor.

1. Cholin tesiri yapan sinirler, Parasempatik

2. Adrenalin tesiri yapan sinirler, Sempatik

Müellifler buna 3 ücü bir sinirde ilâve ediyorlar.

Tenbih edildikleri zaman histamin husule getiren sinirler.

Sinir tenbih edildiği zaman histamin husule geldiğini ispat için müellifler 2 köpeği arteriya—venöz anastomoz ile birleştirmişler. Ve birinde asap tenbih edilince

diğerinde mide usaresinin arttığını görmüşlerdir. Müellifler bu tarzda histamin teşekkülünü beyin ve akciğer ambolilerinde, karın sinirinin tenbihinde, boyun frenik siniri tenbihinde görmüşlerdir. Frenik sinirinin tenbihi ile husule gelen akciğer değişiklikleri % 0.1 Histamin mahiülünden 0.5—2 mgr. intravenöz şırınga edildiği zamanda aynen görülür. Bu histamin ifraz eden asap liflerinin tenbihi ile elde edilen tesir evvelden Atropin şırınga edilmekle bertaraf edilemez.

Boyun frenik sinirinin anatomik tenbihinde husule gelen akciğer bozukluklarından hususile şunlar dikkate şayandır. Tenbihden sonra ilk 40—50 dakika içinde akciğerde dışarıdan bir değişiklik görülmez. Fakat sonra hızla yakınından başlamak üzere iki akciğerdede (bir taraf tenbih edildiği halde) purpuraya benzeyen leke halinde kanamalar husule gelir.

Histolojik muayenede : şiddetli bir eviye genişliği ve bunun alveol cidarlarını kalınlaştırdığı ve bazı alveoller içine serum çıktığı görülür. Bundan mada ekseriya alveoller içinde kanamalar vardır. Ven içine histamin zerk edildiği takdirde görülen akciğer bozuklukları tamamen aynıdır.

DELARUE, JUSTIN BESANÇON ve BORDIN'in neşriyatına göre amboliden ileri gelen hemorajik enfarktusundada aynı tarzda tegayyürler görülmüştür. Ven içine histamin şırıngasında akciğer enfarktusunda ve boyun diyafragma sinirinin tenbihinde görülen morfolojik değişikliklerin aynı olmasına bakarak ve son iki halde biolojik olarak histamin varlığının ispat edilmiş olmasına dayanarak müellifler akciğer enfarktusunda ve frenik sinirinin tenbihinde husule gelen damar değişiklikleri akciğerdede asabi olarak husule gelen bir histamin teşekkülüne atfetmektedirler.

Vagusun tenbihi ile akciğerlerde husule gelen morfolojik değişiklikler ise bunun aksidir. Burada daha az bir damar genişlemesi husule geliyor ve mayi sızması olmadığı gibi kırmızı küreyelerde çıkmıyor. Alveol epitel hücreleride tefellüs ediyor ve alveoller içine lökositler çıkıyor. Bu suretle Bronkopnömoni ocakları teşekkül etmiş oluyor. Vagusun tenbihi ile husule gelen bu değişiklikler evvelce atropin şırınga edilecek olursa vücuda gelmez.

Sempatik sinirinin tenbihinden küçük devran üzerine yaptığı tesir hakkında fikirlerin mütebeyyin olmasına sebep akciğer sempatik asabı içinde birbirinin aksi olan adrenalin ve histamin tesirli liflerin bir arada seyretmesidir. Histamin damarların muhiti kısımları üzerine yaptığı tesir RICKER in peristatik hiperemi dediği histolojik lezhasıdır. Eksperimantal olarak husule getirilen akciğer ambolisinin refleks olarak sebep olduğu histamin teşekkülü asabların kesilmesiyle men edilemez. Bundan anlaşılıyor ki bu bir reaksiyon refleksidir ve merkezi sinir sisteminden geçmez. Müellifler bundan sonra akciğer ödemi ve astımın teşekkülü ve frenisektomi hakkında fikir beyan ediyorlar. Tüberkülozda frenisektominin sırf mekanik olarak izah edilemeyen bazı tesirleri iki akciğerde şamil olmak üzere vâzomotorlerde olan değişikliklerle izah edilebilir.



H Ü L A S A

Antihistaminikler, Histaminin tesirini in vivo ve in vitro (adil eden maddelerdir.

Bir kısım müelliflere göre vejetatif cümlede mevcut olan parasempatik ve sempatik sinirlere ilâve olan 3. nöb bir sinir daha vardırki, bu sinirlerde histamin ifraz ederler. Bu sinirler tenhîh edildiği zaman histaminin husule gelmektedir. Akejiğer ödemi teşekkülünde ve astımın husulünde histaminin ifrazının rolü vardır.

Tüberkülin Pozitif 100 kişiye (P. P. D. + Synopen isimli antihistaminik mah-lül)ünden deri için 10 mm. çapında bir papül meydana gelinceye kadar zerk ettik. Ve karşı taraf kola P. P. D. ile kontrol ettik. 48 saat sonra neticeleri okuduk. P. P. D. zerk edilen kontrol koluna nazaran (P. P. D. + Synopen) zerk edilenlerde husule gelen papül vasatî olarak çap itibariyle 1 mm. kadar küçük kalmıştır. Bu hale göre tüberküloz allerjisini bazı müelliflerce beyan edilen ve tüberkülin içinde mevcudiyeti farkedilen histamin maddesinin varlığını pratikman kabul etmeğe imkân yoktur.

İ T İ H A R A F Ü R Ü

1. Dr. Bora GAYAN — Antihistaminikler 1954 İsmail 13 nolu MİH Türk Tıp Kongresi
2. Dr. Mehdi KÜLEY Bu günkü maddelerin ve diğer patolojilerin umumî tedavisi 1954 İsmail 13 nolu MİH Türk Tıp Kongresi
3. Dr. İsmail AKSAN Gastro İntestinal sistem allerjisi 1954 İsmail 13 nolu MİH Türk Tıp Kongresi
4. Dr. Kemal SABACIOĞLU Tıbbîde sistemî allerjik hastalıklar 1954 İsmail 13 nolu MİH Türk Tıp Kongresi
5. Durhan ÜRÜN Deri allerjisi 1954 İsmail 13 nolu MİH Türk Tıp Kongresi
6. İsmail YILIZ Kasıtlı vakıflar sistemi 1954 İsmail 13 nolu MİH Türk Tıp Kongresi
7. Antihistaminikler : Serbis de Immunologie Cha. Croatica No. 43 1958
8. Allergie : Serbis de dokümentasyon Oligo Croatica No. 37 1945
9. G. Bickel Orvanolun Histaminaz et antihistaminikler de serbisler Therapeutikum etiology 1948 S. 222
10. Unverfer et Lavinant : Jour. Ann. 1931 S. 245—258
11. Lincourt : Bull. Soc. med. Hop. de Paris 1930—230—231— 1944
12. F. Süllam Üzzer C. A. Omsford ve J. Olycott : Tüberkülin 1938 Cilt 1 S. 645 : 100 S. 2

ANKARA'DA S. READING İLE 500 DEN FAZLA ŞAHSIN HASTALANDIĞI BÜYÜK BİR GIDA ZEHİRLENMESİ VAK'ASI

Doç. Dr. Namık AKSOYCAN [*]

Yalnız salmonella grubu bakterilerini nazan itibara alırsak bunların bir çoğu gıda zehirlenmelerini yapmaktadır (5, 6, 11 a). Ayrıca son zamanlarda bazilliyfik S. typhi ve S. paratyphi B ye benzeyen suşlarda gıda zehirlenmelerinden tecrit edilmiştir (3,4). Genel olarak salmonella bakterilerinin sebep olduğu gıda zehirlenmesi vak'alarında S. typhimurium, S. dublin ve S. enteritidis'in diğer tiplere nazaran daha fazla tesadüf edildiği görülmektedir. Bu hususta bir çok memleketlere ait istatistik malûmat zikredilebilir. Nitekim 1936 — 1940 senelerinde Danimarka'da S. typhimurium, S. enteritidis, S. dublin'in salmonella bakterileri ile meydana gelen gıda zehirlenmelerinde etmen olarak başta gelmektedirler (11 b). Keza 1923 — 1944 senesine kadar İngiltere ve Wales de gıda zehirlenmelerine sebep olan salmonella tipleri arasında S. typhimurium ön safta bulunmaktadır (11 a).

Bizim memleketimizde şimdîye kadar S. typhimurium ve S. enteritidis ile meydana gelen gıda zehirlenmesi vak'aları bildirilmiştir (1).

Bu yazımıza konu teşkil eden ve S. reading'in sebep olduğu gıda zehirlenmesi vak'ası memleketimizde ilk defa olarak tesbit edilmiştir. Bunun yanında Ankara'da yaptığımız bir araştırma sırasında, değişik orijinlerden tecrit ettiğimiz S. reading suşları ve bunlardan çıkarılacak netice hakkında diğer bir yazımızda malûmat verilecektir.

S. reading ilk defa 1916 senesinde reading (İngilterede) lâğım sularından ayrılmıştır (5 a). Bu suş daha sonraları gastro — enteritli hastalardan da tecrit edilmiştir (11). S. reading ayrıca kobayların mezenterik bezlerinden ve bu hayvanlardaki bir laboratuvar epidemistinden de ayrılmıştır (5 a). Bu meydana 1923 senesinden 1944 senesine kadar İngiltere ve Wales de salmonella bakterileri ile meydana gelen gıda zehirlenmelerinden (1941 senesinde) 3 tanesinin S. reading ile meydana geldiği bildirilmiştir (11 a). 1947-1951 seneleri arasında ise S. reading bir kere Paris'de bir çocuğun gaitasından tecrit edilmiştir (8). 1952 -1953 seneleri arasında Tunus'da bir çocuk bakımında çıkan salgında keza S. reading tecrit edilmiştir (2). Ayrıca bir suş da

[*] A. Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Enstitüsü (Dışkılar) Prof. Dr. F. Yusuf Aksoy

Venezüella'da 1953-1954 seneleri arasında salım bir portörden izole edilmiştir (7).

Bu duruma göre S. reading dünyada oldukça nadir tesadüf edilen salmonella bakterilerindedir. Bizim memleketimizde S. reading'ın koyunlar arasında bulunduğu bildirilmiştir (9). Bu salgında koyunlar arasında büyük telelat ile birlikte tahminen yarım milyon liralık bir zarar tesbit edilmiştir (10).

MATERYEL VE METOT :

Tecrit ettiğimiz S. reading suşları :

1 — 500 den fazla şahsı muzıp eden büyük bir gıda zehirlenmesi vakasında yenilen yemeklerin birisinden (çerkez tavağundan) ve,

2 — Bu yemeği yiyip hastalanan bir şahsın dışkı kültüründen izole edilmiştir.

Yenilen gıda madde'lerinin (Kabak dolması, bu dolmanın yapıldığı et, maydanozlu beyaz peynir, çerkez tavağı) usulüne göre alınıp enstitümüze getirilen nünunelerinden Endo ve Wilson - Blair - Tabet vasatlarına ekimler yapılmıştır. Ayrıca 500 den fazla şahsı hastalandıran bu zehirlenmede şiddetli hastalık belirtileri gösteren 71 hastadan dışkı, kusmuk temin edilmiş ve bunlar da Endo, Wilson - Blair - Tabet vasatlarına eklenmişlerdir. Ayrıca hastaların dışkıları Müller - Knuffmann besiyerinden geçirildikten sonra da yine mezkûr vasatlara eklenmiştir.

Bilâhare bu vasatlarda üreyen şüpheli kolonilerin biyotimik ve serolojik vasıfları tetkik edilmiştir.

Elde ettiğimiz sonuçlar :

1955 senesi Haziran ayında Ankara'da Türkiye Şeker Şirketi A. O. tahildotundan yemek alan 500 den fazla şahısta gıda zehirlenmesi belirtileri tesessüs etmişti. Hastalanan şahıslara 71 kişisinde hastalık belirtileri şiddetli idi. Biz şiddetli anterit veya gastroenterit tablosu gösteren bu hastalardan yaptığımız kültürlerden (Dışkı, kusmuk) ancak birisinin dışkılarından S. reading'i izole etmeye muvafak olduk. Aynı zamanda zehirlenme sebebi olarak itham edilen yemeklerin (Kabak dolması, bu dolmanın yapıldığı et, maydanozlu beyaz peynir, çerkez tavağı) enstitümüze gönderilen nünunelerinden yaptığımız kültürlerde, yalnız çerkez tavağundan S. reading'i tecrit ettik (*). O halde çerkez tavağı enfekté idi. Biz burada ramazan dolayısıyla bekletilmiş yemeğin (çerkez tavağınınun) tesbit edemediğimiz bir sebepten dolayı kirlendiğini düşünürüz. Mutfak personelinden yaptığımız çok dikkatli kültürler ve aglütinasyon deneyleri menfi netice vermiştir.

(*) E. zehirlenme vakasının kontrol amaçlı bilimsel bulgular Dr. F. Knuffmann'a (Almanya Berlin Hastah, Capottingen - Dusseldorf) tezekkürümüzle sunulmuştur.

Bu büyük gıda zehirlenmesinde ehemmiyetli olan bir klinik belirtile temas etmek isteriz: Zehirlenme belirtileri 12 saat içinde, bazı hastalarda ise biraz daha kısa zamanda meydana çıkmıştır. Kusma ve anterit durumundan evvel hemen hemen bütün hastalarda (şiddetli hastalık belirtileri olanlarda daha fazla olmak üzere) baldır uşrtıları, hacaklarında çökmeleer ve kramplar müşahade edilmiştir. Bu zehirlenme vak'alarında ölüm hadisesi olmamıştır.

O halde bu büyük gıda zehirlenmesinde *S. reading* hem hastalanan kişilerin birisinden ve hem de yenilen yemeklerden çerkez tavuğundan tecrit edilmiş oluyordu.

Hülâsa :

1955 senesi Haziran ayında Ankara'da Türkiye Şeker Şirketi A. O. tabilhotundan yemek alan 500 den fazla şahısta gıda zehirlenmesi belirtileri temessüs etmiştir. Biz bu zehirlenme olayında *S. reading*'i hem şiddetli gastroanterit belirtileri gösteren bir hastanın dışkılarından ve ayrıca yenilen yemeklerin yalnız birleinden (çerkez tavuğundan) tecrit etmiş bulunuyoruz.

Memleketimizde gıda zehirlenmesi amili olarak *S. reading* ilk defa olarak tecrit edilmektedir.

Bu büyük gıda zehirlenmesi olayında ölüm hadisesi olmadığı gibi *S. reading*'in hangi yolla yenilen yemeye karşı çok dikkatli yaptığımız tetkiklere rağmen tesbit edilememiştir.

L I T E R A T Ü R

- 1 — Bertran, L. Bana kontrolü (buñ öñerik gıda zehirlenmeler) bakımasın tarvamlarında görülen Schimmelin'ler ve Sızışa Kuruma Tedavileri., 1907, 8-9.
- 2 — Corama, N., Hıñı, M. Arch. Inst. Pasteur Tunis., 1913, 22, 317-330.
- 3 — Omer, J., Kertiz, H. Mem. Bull. Minist. Sıñı., 1913, 22, 75-82.
- 4 — Henriksen, E. D., Roldenold, H. O. Acta Path. Microb. Scand., 1951, 59, 214-218.
- 5 — Hendricky, F., Draper, G., Galbreth, G., Mearns, F. J., Ansell, A. R., Ansell, U. Brit. J. Bacteriol. Pathogen., 1953, 63-65.
a) Hendricky ve ark. İd., 1953, 128.
- 6 — Exle, W., Krusa, R., Ullmann, F. Handbuch der Pathogenen Mikroorganismen., 1951, 111, 2, 1741.
- 7 — Le Minor, L., Le Minor, E., Fournet, H., More-Dumoulin, J. Bull. Soc. Path. Exot., 1954, 49, 775.
- 8 — Bana D'Yppose et M'edecine Sociale., 1953, 2, 611.
- 9 — Tıñal, A. Türk Veteriner Hekimleri Dergisi., 1954, 90-91.
- 10 — Tıñal ile ortak kuzum.
- 11 — Wilson, G. S., Miles, E. A. Principles of Bacteriology and Immunity., 1948, 1: 728.
a) Wilson ve ark. İd., 1948, 2, 1337.
b) Wilson ve ark. İd., 1948, 2, 1338.

AN OUTBREAK OF *S. READING* FOOD POISONING [*]

Dr. N. AKSOYCAN

An outbreak of food poisoning, due to *S. reading*, have occurred in June 1955 in Ankara, involving 500 persons. The symptoms seen mainly were muscle cramps in legs, either enteritis or gastro-enteritis with or without vomiting, which were developed within twelve hours following the consumption of food prepared in the same kitchen. The food was prepared in a particular kitchen of an institution and then distributed to the houses of the employees. One of the strains of *S. reading* was isolated from a meal prepared from chicken and walnut, another strain from a patient. The source of infection have not been determined.

This is the second occasion of the isolation of *S. reading* in Turkey. An epidemic of *S. reading* infection among sheep which was caused about \$ 200.000 loss, was previously reported by Yücel (9, 10).

[*] Summary of the original article.

MEMLEKETİMİZ DERMATOPHYTLERİ HAKKINDA

Dr. Hayati ERMEN

Uzman Asistan

Memleketimiz dermatophytlerinin incelenmesi, son senelerde az miktardaki vak'alar üzerinde yapılan araştırmalara inhisar etmektedir.

Ankara'da Marchionini cildiye polikliniğine gelen *Tinea capitis* vak'alarından aldığı materyeli Almanya'da Götzle beraber 97 kültürün neticesini yayınlamış ve lavusun epidemiolojisini incelemiştir (9). Gene Ankara'da Lütfü Tat ve N. Erbakan elde ettikleri 44 kültürün (15) ve müteakiben Richter, Tat ve Erbakan cildin muhtelif mikroplarından elde ettikleri 116 müsbet kültürün neticelerini bildirmişlerdir (11). İstanbul'da E. K. Unat *tinea capitis* vak'alarından ürettiği 100 dermatophyti idantifiye ederek neşretmiştir (11). Bunlardan başka 1952 de Hulusi Behçet'in memleketimizde *Trichophyton Rubrum*'un mevcudiyetini bildiren kaydına tesadüf edilmektedir (8).

Umumi alakanın mantar hastalıklarına çevrilmeye başladığı bu senelerde biz de memleketimiz dermatophytlerini daha fazla vak'a üzerinde ve sistematik olarak inceleyerek mantar florasını tayin ve bazı epidemiolojik noktalara temas etmek istedik.

MATERYEL METOD

Tetkikimiz 1956 Nisan ile 1957 Mayıs ayları arasında Ankara Nümune Hastahanesi Cildiye Polikliniğine müracaat eden hastalarda ve aynı tarihlerde laboratuvarımıza doğrudan doğruya gelen hastalar üzerinde yapılmıştır.

Hastanın müşahedesi alındıktan sonra, hasta kıllar ve tırnaklar steril penisilin şişelerine konmuş, hastalıklı epitel kazıntıları ise iki lam arasına alınarak mantar laboratuvarımıza nakledilmiştir. Materyelden evvelâ % 30 KOH ile direkt mikroskop muayenesi yapılarak neticeler kaydedilmiştir. Bu muayenelerde mikroorganizma tespit edilsin veya edilmesin bütün güpheli materyelden kültür yapılmıştır.

Kullanılan vasatlar :

a) Dextroslu Sabouroud vasatı (hazırlanmasında Readal pepton kullanılmış (6, 16) ve vasatın 1 cc. sine 30 ünite penicilline, 30 ünite streptomycin katılmıştır).

b) Littman vasatı,

c) Conant'ın piring vasatı,

d) Sabouroud'un muhafaza vasatı.

İzolman için her nümune iki sabouroud ve iki Littman vasatına ekilmiştir. Tüpler oda hararetinde tutularak her iki günde bir lupla muayene edilmişler, herhangi birisinde görülen şüpheli koloni iğne ipe ile Sabouroud vasatına alınmıştır.

Tebhis : Bu vasatta mantarın lireyişini makroskopik ve mikroskopik takip ederek konmuştur. Tetkiki tamamlanan şular müteakiben muhafaza vasatına geçirilmiştir.

NETİCELER

603 dermatomyces şüpheli şahıs muayene edilmiş ve bunlardan 511 dermatopyt izolmanı yapılmıştır.

Üreyen kültürlerin 506 aında evvelce mikroskop muayenesi ile mantar tesbit edilmiş 5 tanesinde tesbit edilememiştir, 26 materyelde ise mikroskopla mantar görüldüğü halde kültürler negatif kalmıştır, ayrıca 11 materyelin kültüründe dermatopyt kolonileri görülmüş fakat küllerle kontaminasyon sebebi ile izolman yapılamamıştır.

Saç, sakal, vücut, uyuk, ayak, el ve tırnaklardan yapılan kültürlerde achorion schoenleinii trichopyton violaceum, t. mentagrophytes, trichophyton faviforme album, trichophyton faviforme discoides, t. rubrum, microsporon cania, microsporon audouinii, epidermophyton floccosum cinsleri tayin edilmiştir (Tablo : 1). İki trichopyton'un cinsi tayin edilememiştir.

Tablo : I

İzole edilen dermatofitlerin cinsleri ve yaptığı hastalıklar

	T. Capitis		K. Barba		T. Capitis		T. Cruris		T. Pedis		T. Ungium		Yakın	
	K.	E.	K.	E.	K.	E.	K.	E.	K.	E.	K.	E.	K.	E.
A. Schom'leini	137	157				2						1	137	160
Violaceum	25	51	1		3	4				2			38	68
T. Meotagrophy	3	1			1	2	1	7	1	4			6	14
F. T. Albom	3	2	1		3	3							6	6
F. T. Discoides		1			1	1							1	2
T. Robrum									1		1		2	
M. Canis	17	13			9	7							26	20
M. Anulim		2												2
E. Floccosum								8	12	6			12	14
Yakın	195	229		2	17	19	1	15	14	15	1	1	228	281

Not : K. Kadın E. Erkek

Vak'aların hastalandıkları yerlere göre takımı : Tetkik edilen vak'aların müşahedesi alınırken hastalığa nerede : Köy, kasaba veya şehirde mi yakalandıkları tesbit edilmiştir. Neticeler (Tablo : II) de gösterilmiştir.

Vak'aların geliştiği oldukları bölgelere takımı : İncelenen vak'alar Ankara'da rontgen epilasyonu mümkün olduğu için muhtelif bölgelerden gelmişlerse de yakınlığı dolayısıyla ekseri vak'alar orta Anadoluyu temsil etmiştir.

Vak'aların yaşları : Muayene için müracaat eden hastaların ekserisinin hastalığı aldığı tarihte, müracaat tarihi arasında uzun bir fasla mevcuttur. Ankara veya yakın villiyet merkezlerinde oturanların erken muayeneye gelmesine rağmen, köylerden gelenlerin hastalığı umumiyetle çok evvel başlamış bulunuyordu. 30 sene sonra müracaat edenler bile kaydedilmiştir. Bu sebeple vak'aların hastalığı alma yaşları müşahedelerinden takriben hesap edilmiştir.

Tinea capitis vak'alarında enfeksiyona favusta 3-4 üncü yaşlarda *Microrporide* 2-3 ve 7-8 inci yaşlarda bilhassa yakalanılmaktadır. Diğer trichophytonların yaptığı saç afterleri ise 2-9 yaş arasında eşit nisbetlerde alınmaktadır. En genç *tinea capitis* vak'ası 11 aylık mikrospori, en yaşlısı ise 29 yaşında hastalanan bir favusludur. Puberteden sonra hastalığa yakalanan 4 *Tinea capitis* vakası tesbit edilmiştir: bunların 3 ü Favus vak'ası, 1 si *Trichophyton faviforme album* izole edilen bir şahıstır.

Vücut uyluk ayak ve tırnak dermatomycosis vak'alarında enfeksiyon umumiyetle ergin yaşlarda alınmaktadır. Dikkati çeken bir yaş topluluğu müşahede edilmemiştir.

Hastalığın bulaşma tarzları : Müşâhede; alınan 603 hastanın 149'unun enfeksiyonu kardeşinden ve yakınlarından aldığı tahminen tesbit edilmiştir. 51 çocukta enfeksiyona okulda veya yuvalarda yakalanmıştır. *Tinea capitis*'li 60 hasta yakalanma sebebi olarak bir travmayı, bilhassa bağma vurulan bir taşı, göstermiştir. Diğer sebepler arasında başlıca berber traş makineleri ve başkasının tarağını kullanmak vardır; bir kısım hastalar da kediler ve köpekleri (Bilhassa *Microsporum* cinsi üretilenler) enfeksiyon kaynağı olarak mes'ul tutmuştur. Favotrichophytosis vak'alarının hepsinin civarında kulları, dökülün sığır ve beygirlerin bulunduğu öğrenilmiştir. İncelenen vak'aların 351 i ise hastalığı nereden ve nasıl aldığı tarif edememiştir.

Tablo : II

Teşhis konulan vak'aların hastalandıkları yerlere göre taksimi

	A. Schoenleini	T. Violaceum albüm	T. T. albüm	F. T. Disc.	T. Mentagroph.	T. Rubrum	M. Canis	T. tonsurans	C. Floraceum	Yekün
Şehir	7	48			16	2	40	2	21	131
Kasaba	37	28	1	1	3				3	79
Köy	253	39	11	2	1		2			299
Yekün	297	101	12	3	20	2	40	2	26	509

Her memleketin kendine has Dermathophyt florası zamanla değişiklik göstermesine rağmen ana hatlarıyla sabit görülmektedir. Birleşik Amerika ve Batı Avrupa'da Microsporan grubu tahloya hâkimdir. Trichophyton'lardan T. Mentagrophytes, T. Rubrum ve T. Tonsurans en sık görülenlerdendir (1, 3, 12, 13, 14). Akdenizde Microsporan grubu, doğuya gelindikçe yerini T. Violaceum'a bırakmaktadır. Bu muntakada T. Violaceum, T. Mentagrophytes ve T. Tonsurans floranın müteakip kademelerini işgal eder (2, 4, 5, 10).

Memleketimizde durum değişmekte ve Achorion schoenleini büyük bir nisbet göstermektedir. Tarafımızdan incelenen 424 tinea capitis vak'asının 394 ünün A. Schoenleini tarafından meydana getirildiği görülmüştür. Akdenize has T. Violaceum memleketimizde de mevcuttur ve sıklık bakımından ikinci mevki işgal etmektedir. Diğer dermathophytlar da az olmakla beraber memleketimiz florasına karakter verici mahiyettedir.

A. Schoenleini'nin yaptığı favus tablosu şehirlerimizde yok denecek kadar azken köylerde salgın halindedir. Marchionini vak'aların çokluğunu nesilden nesile intikal eden bir takım talkelerin giyilmesine bağlamaktadır (9). Bizce köylerimizdeki hijyen şartlarının geriliği ve tedavi merkezlerinin azlığı asıl sebep sayılmalıdır. Hastalık bütün Anadolu'ya yaygındır. Vak'aların kesif olduğu bir bölge neticelerimize göre tarif edilemez. Bulgularımıza nazaran pek nadir ahvalde enfeksiyon erginlikte pek sıkı temas ne-

ticesinde alınabilmekte ve gene nadir olarak vücut ve tırnaklar da hastalanabilmektedir.

T. Violaceum enfeksiyonları favusun aksine şehir, kasaba ve köylerde aynı derecede mevcut bulunmuştur. Ve elde edilen neticelere göre Orta, Anadolu, Orta Batı Anadolu ve Batı Karadeniz bölgelerinde enfeksiyonun daha sık olduğu söylenebilir. *T. Violaceum* saç olduğu kadar vücut, sakal, ayak ve tırnakları da enfekte edebilmekte ve salgın yapıcı kabiliyet göstermektedir. Mesudiye ve Mersin çocuk yuvalarında 24 ve 4 kişilik salgınlar tarafımızdan müşahede edilmiştir.

6 sene evvel aynı klinikte Marchionini ve Götz'ün (9) tesbit ettikleri 78 *A. schoenleinii*'ye karşı 2 *T. violaceum* nisbeti, bizim bulduğumuz 297 *A. schoenleinii*'ye karşı 101 *T. violaceum* nisbeti ile karşılaştırılırsa memleketimizde *T. violaceum* enfeksiyonlarının arttığına hükmedilebilir. Yugoslavia'da da böyle bir artış kaydedilmiştir (2).

T. montagrophytes nisbeti memleketimizde az bulunmuştur, daha ziyade saç haricinde enfeksiyon yapmaktadır.

Marchionini ve Götz 1950 de tetkik ettikleri 97 kültürde 2 *T. faviforme album* ve 1 *T. faviforme ochraceum* tesbit etmişlerdi. Biz çalışmalarımızda 12 *Favotrichophyton album* ve 3 *Favotrichophyton discoides* izole etmiş bulunuyoruz. Bu 3 cins *T. faviforme album*, *T. faviforme ochraceum*, *T. faviforme discoides* bazılarınca *T. faviforme* cinsinin varyetleri kabul edilmektedir (7). Bazı yazarlar da hepsini *T. verricosum* adı altında mütalâa etmektedir. Sığır ve beygirlerden geçen bu mantarların yaptığı enfeksiyonların müşahedelerimize nazaran memleketin bazı noktalarında mihraklar halinde serpiştirilmiş olması muhtemeldir. Tesbit ettiğimiz 15 vak'anın 3 ü Samsun civarından 12 si de Ankara'nın Haymana ve Koçhisar muntakalarından gelmiştir.

Gövde, uyluk ve tırnakları alettede eden *T. rubrum*'a çalışmalarımızda gayet nadir tesadüf edilmiştir.

Microsporon canis'e de *Tinea capitis amili* olarak oldukça sık rastlanmıştır ve şehir sakinlerinin bir hastalığı olarak müşahede edilmiştir. Bunun yanında 2 de *Microsporum audouini* kültürü elde edilmiştir.

Epidermophyton floccosum, *Tinea cururis* ve *pedis*'in başlıca amili gibi görülmüştür. Üretilmesinin güçlüğü de nazarı itibare alınırsa daha sık olması muhtemeldir.

HÜLÂSA

Memleketimizde Dermatophyte florasının tayini ve bazı epidemiyolojik noktalara temas için Ankara Nümune Hastahanesi Cildiye Polikliniği ve Ankara Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Enstitüsüne müracaat eden Dermatho-

mycos'lu 603 hastadan mikroskopik ve kültürel muayeneler yapılmıştır. Saç, sakal, vücut, uyluk, ayak el ve tırnaklardan elde edilen 511 kültürün incelenmesi neticesinde 297 *A. schoenleinii*, 101 *T. violaceum*, 20 *T. mentagrophytes*, 12 *Trichophyton faviforme album* 3 *Trichophyton faviforme discoides*, 2 *T. rubrum*, 46 *Microsporum Canis* 2 *M. audouinii*, ve 26 *Epidermophyton floccosum* suşları idantifiye edilmiştir.

Vak'aların hastalandığı yerler ve bölgeleri, hastalığı alma yaşları ve hastalığın bulaşma tarzları incelenmiştir.

TEŞEKKÜR

Çalışmaların yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Ankara Nümunve Hastahanesi Cildiye Mütchassısı Dr. Hasan Kemahî'ya teşekkür ederim.

LİTERATÜR

- 1 — Beore, J. M. Brit. Med. Jour. 483a: 356—359 (1954)
- 2 — Çalkoçak, B. Anni del VI Cong. Inter. di Microbiologia Vol. V Sez. XIV 100—108 (1955).
- 3 — Oruli kshank, B. Brit. Med. Jour. 4801: 55—59 (1953).
- 4 — De Ovjlofra, H. Clin. Hyg. Hürol. Hüfösa : Exp. Med. Ser. XIII 7.440, (1953).
- 5 — Dostrowsky, A., Kallner, G., Ransbach ve Sagner, F. Jour. Invest. Dermatol. 24 : 195—198 (1955).
- 6 — Ekmen, H. Hittaka Terc.
- 7 — Geopk, L. K. Ann. New York Acad. Sci. 50 : 1315—1347 (1950).
- 8 — Hülsel Dehçet İstanbul Serisiyatı 4 : 786—788 (1942).
- 9 — Marehiosini, A. ve Göta, H. Arch. Dermat. Syph. 190 : 75—88 (1950).
- 10 — Miamens, M. P. Atti. DeL Cong. VI Inter. di Microbiologia Vol. V Sez. XIV 166-174 (1955).
- 11 — Richter, R., Tat, L. ve Erbakan, N. Zeitschrift für Haut und Geschlechts Krankheiten 20: 198—208 (1956).
- 12 — Shapiro, E. M., Mullins, J. F. ve Pinkerton, E. M. Amer. Jour. Clin. Path. 26: 151—156 (1956).
- 13 — Sick, J. C., Woolbridge, W. E. ve Lamb, J. H. Arch. Dermat. and Syphol. 68: 681—684 (1953).
- 14 — Swartz, J. H., Rockwood, E. M. ve Olicklick, E. A. Arch. Dermatol. and Syphol. 60 : 436—439 (1945).
- 15 — Tat, L., Erbakan, N. Minerva Medica Anna, XLVII vol. 11 (53) 1—5 (1956).
- 16 — Ünal, E. K. Mikrobioloji Dergisi 3 : 232—240 (1950).
- 17 — Ünal, E. K. Tüberküloz ve Toraks 3: 147—151 (1955).

A SURVEY ON THE DERMATOMYCOSES IN TURKEY

Hayati EKMEK M. D.

Summary of the original article

An attempt has been made to make a survey distribution of the dermatomycosis on the patients coming to Model Hospital's out patient department and Microbiology Institute of School of Medicine of Ankara University, by using cultural and microscopic examination methods and a total of 603 patients coming from different parts of Turkey have been examined.

Tinea capitis cases were mainly due to *Achorion schoenleini*, but other kind of fungi were also found responsible for some of these cases; such as: *Trichophyton violaceum*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*, *Microsporum audouini* which the latter were relatively rare.

A. schoenleini, *t. violaceum*, *t. mentagrophytes*, *t. verrucosum*, *t. rubrum* *m. canis*, *m. audouini* and *epidermophyton floccosum* were found as the detected flora of cases of tinea barba, *t. corporis*, *t. cururis*, *t. pedis* and *t. unguium* (see table I)

Table I

DERMATOPHYTES ISOLATED FROM DERMATOMYCOSIS

Cases Fungi	T. Capitis		T. Barba		Tr. Corporis		T. Cruris		T. Pedis		T. Unguium		Total	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
<i>A. Schoenleini</i>	137	137				2						1	137	160
<i>T. Violaceum</i>	35	51	1		3	4				3			38	63
<i>T. Mentagrophytes</i>	3	1			1	2	1	7	1	4			6	14
<i>E. T. Album</i>	3	2		1	3	3							6	6
<i>F. T. Dissoideus</i>					1	1							1	2
<i>T. Rubrum</i>									1		1		2	
<i>M. Canis</i>	17	13			9	7							26	20
<i>M. Audouini</i>		2												2
<i>E. Floccosum</i>								3	12	6			12	14
Total	195	229		2	17	19	1	15	14	15	1	1	228	281

Not: ♂ Female, ♀ Male

A. schoenleini infections were mainly established in the rural areas where no hygienic conditions were present and *t. mentagrophytes*, *m. canis*, and *m. audouini* were distributed in towns and cities. The other kind of mycotic infections were found evenly distributed both in cities or rural areas.

The specific age groups were determined for the infections of *a. schoenleini* as 3-4 years of age and *microsporum* infections were found concentrated school age of children.

Depending on the previous investigations, our findings suggests us that mycosis due to *t. violaceum* and *m. canis* are being relatively increased.

ENSEKTİSİTLERE REZİSTANS VE TÜRKİYE ANOFELLERİNDE YAPILAN REZİSTANS TESTLERİ

DR. CEMAL GÖKBERK

Adana İstima İstasyonu Müdürü

Rezistans ensektalarda ensektisitle karşı meydana gelen spesifik muafiyettir. İki türlü olur.

1 — Fizyolojik rezistans : Toksiklan ile temastan sonra yaşamaya kapasitesinin artışıdır. Yunanistan'da *An. superpictus* ve *An. maculipennis*'in DDT ye, Amerika'da *An. quadrimaculatus*'un Dieltrin ve BHC ye, memleketimizde *An. sacharovi*'nin DDT ye rezistansı fizyolojik rezistanstır.

2 — Behaviouristik rezistans : Sinek hayvanında değişiklik olmazdır. Sinek ensektisitle temas etmez. 1951 de Mauritius'da *An. gambiae* da 1952 de Panamada *An. albimanus*ta, 1952 de Cava'da *An. sudanicus*ta ve 1958 de Adana'da *An. sacharovi* ve *An. superpictus*'da behaviouristik rezistans görülmüştür.

Behaviouristik rezistansa pek ehemmiyet vermiyoruz. Fakat fizyolojik rezistans çok mühimdir. Mevcut olduğu yerlerde sıtma vakaları derhal artmaktadır. Yunanistan'da, Suudi Arabistan'da ve hizde Adana'da vaka artışıun sebebi budur. Fizyolojik rezistans ilk defa 1947 de İtalya'da kara sinekler ve *Culex molestus* da DDT, 1951 de Kore'de bitler da DDT ye ve Yunanistan'da *An. sacharovi* DDT ye bilâhare diğer memleketlerde muhtelif ensektalarda rezistans görüldü. Halen 37 ensektada rezistans tesbit edilmiştir.

Fizyolojik rezistans sıtma eradikasyonu devamınca daima ölçülmelidir. Rezistans testleri larva ve kahillerde yapılmaktadır. Sivri sinek larvalarında yağla hassasiyet azalır. 4 üncü derece *Aedes dorsalis* sürülerinde DDT-LC 50 birinci dereceye nazaran 100 mislidir. Dieltrinde bu 70 misli oluyor. Bu misallerde suyun harareti yükseldikçe ölüm nisbeti artar. Çok alçak DDT konsantrasyonlarında hararet artıkça ölüm azalır. Erkek sivri sinekler dişilere nazaran daha hassastır. LC 50 dişilerde yüzde 50 fazladır. Kan emmeden 24 saat sonra dişi kahil sivri sineklerin DDT ye toleransı bir misli artıyor. Bu 48 saat sonra normale döner. 25-30 günlük dişi kahiller 5-13 günlüklere nazaran DDT ye bir misli hassastır. Buswine tüplerine 1-2 yerine 10-11 konursa ölüm yüzde 5-40 artar. Test esnasında hararet yükselmesi ölüm adedini artırır. 15 dakika moruz bırakmada hararetin 21 den 32 ye çıkarılması ölümü

yüzde 20 den yüzde 86 ya çıkarır. Maruz bırakmadan sonra istirahat halinde hararet yükselmesi DDT toleransını azaltır. Fakat dieldrin ve diazinon toleransını hallice yükseltir. Sonbaharda toplanan tuzlu sularda yetiştirilen tonkorus sürüleri ilkbaharda toplananlara nazaran DDT ve diğer insektisitlere 2-8 misli tolerandır. İran'da kâhül An maculipennisler yağlandıktan sonra ilkbahardakilere nazaran daha toleran oldukları görülmüştür.

Larvalarda rezistans tecrübeleri iyi noticolar verirse de kâhül rezistansını ölçme tercih olunmaktadır. İki metod vardır.

1 — Toprak tatbikatı. İyi bir usul olmakla beraber tatbikatı güçtür.

2 — Standart kalıcı insektisite maruz bırakma daha pratiktir. Buswinesh, Fay ve WHO modifiye metodları kullanılmaktadır.

Rezistans mevcudiyetinde (Adana bölgesinde olduğu gibi) evvelâ insektisit değiştiriyoruz. DDT ye rezistans başlamışta aynı gruptan metoxychlor, DDD gibi analoglarda rezistans teşekkül ettiğinden cyclodien gruptan BHC, dieldrin ve diğerleri gibi insektisitler kullanılır. Kros rezistans henüz kafi olarak görülmemiştir. Adana'da DDT yerine biz dieldrin kullandık. Nişeyuda BCH ve dieldrin'e rezistans DDT ile gönderildi. Yunanistan'da An. sacharovi her iki gruba rezistans göstermektedir. Anadolu'da urvi loslorlu insektisitlere henüz rezistans yoksa bunlar pahalı, kalıcı, tesirleri az ve toksiktirler.

Rezistansın sıvrısında inkişafı esas camiasındaki genetik kompozisyona biyotik potansiyale (jenerasyon sayısı, çoğalma kesafeti, muhtel şartlarına tolerans derecesi v. s.) ve seleksiyon basamağına tabiidir. Bazı nesiflerde hususî insektisitlere spesifik rezistans meydana getiren jenler ya bazı kâhillerde mevcuttur. Veya mutasyon suretiyle meydana gelebilirler. Geniş bir sıvrısinek camiası böyle birkaç sıvrısinek ihfiva ediyorsa insektisit tatbikatından mütevellit bir seleksiyon basamağı maruz kalarak yavaş yavaş kitlede rezistan jenler sıratla çoğalır. Neticede bütün kitle insektisite daha rezistan olur. Umumiyetle seleksiyon basamağı rezistans teşekkülü için uzun ve devamlı olmalıdır. Eğer basma yavaş olursa camia arasında rezistan kâhiller kaybolabilir veya dolayısıyla çok yavaş bir rezistan suş meydana gelir. Bunları isbat henüz mümkün olmamakla beraber An. gambiae'nin Dieldrine karşı rezistansı Nişeyuda gösden geçinilerek yüksek derecede rezistan jenin esas kâhil camia arasında bulunduğu ve yavaş yavaş ve mendel kanunlarına göre iki çift jeni müteakip nesle geçtiği ve bunların bir çiftinin hassasiyeti diğerinin rezistansı ilettiği anlaşılmıştır. Bu sebepten böyle bir camia da hassas, melez ve rezistan sinekler bulunur. Rezistans mevcudiyeti melez ve rezistan sineklerin ikisinin artmasıyla husula gelir. Bu fikirleri koruy diğer bir kısım müteakillerde DDT ve analoglarına karşı tip 1 rezistansı kabul ediyorlar ki umumiyetle insektisitlerde bu tip rezistans tek jenle intikal ettiği, Drosophilalarda bunun poli-

jenik olduğu, ayrıca siblodien ensektiflere tip II rezistansın mevcudiyetini ve bununla tek müteselsil mazruplar halinde ve polijenik olduğunu bildirmektedir.

Sitotoksik tetkiklerde rezistans araştırmaları teyit edilemeye çalışılmaktadır. 24 ve 31 derecede yetiştirilen *An. gambiae* sürülerinin tükrük yaddeleri epitel hücrelerinde yapılan muayenelerle 3 çift kromozom bulunarak bunların zincir sırasında DII ve CIII de inverziyon görülmüştür. Behaviouristic karakterlerin bu suretle izahı yapılmakla beraber *An. maculipennis* avoparvularına hassas ve rezistan suşlarının muhtelif dilasyonunda DDT mahallelerinde yetiştirilerek yapılan muayenelerinde yine zincirde tipik değişmelerin mevcudiyeti müşahade edilmiştir. Demek oluyor ki seleksiyonla biraz rezistan olan suşlarla çışleşmeler daha mukavim olanları meydana getiriyor.

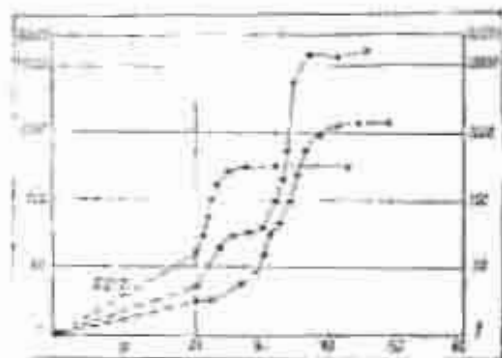
İki türü jen düşünüyorum.

1 — Umumi rezistans verenler : Buna Vigour tolerance de diyarız. Bunlar irsen intikal eden fizyolojik karakterlerdir ki (açığa kuruluğa karşı rezistans ve hacim gibi) ensektif tathikatından sonra yaşamayı artırır. Kütikula permeabilitesinin azalması, lipoitlerin çoğalmama hidrokarbonlu ensektiflere karşı rezistansı artırıyor. Bu gibi değişik biyolojik karakterler mülipenlerle olabileceği gibi aksini de düşünebiliriz. Jenlerden mütevellit bu gibi rezistans uzun zaman bir ensektif kullandığımız zaman husule geliyor. *An. maculatus* ve *An. darlingi* DDT ye çok hassas oldukları halde *Culex fatigans*'ta bu hassasiyet azdır. Ensektalar ensektiflerle karşı karşıya gelmekle hayatları boyunca ensektiflere tolerans kazanamazlar. Bu tolerans bazenli bünyelerine mevcut olabilir. Meselâ (Hadarway)ın (1956) daki tetkiklerine göre karasineklerde LC 50 doz 0.094 mikro gr. İken bu sineklerin bir hafta müddetle BHC ye maruz kalmalarıyla LC 50 doz 0.075 mikro gr. olmuşturki bu sineklerin ensektiflere maruz kalmadan sonra daha hassas olduklarını gösterir Koca sürüler bile öldürücü olanın doslara maruz kalmakla 8 jenerasyonda rezistans kazanmamıştır. (Lavagnino 1954). Fakat bitler DDT emdirilmiş elbiselelerde alçak mortaliteye maruz kalmakla rezistans göstermektedirler. (Eddy et al 1955).

Demek oluyor ki post adaptasyondan ziyade pre adaptasyondan rezistans meydana geliyor. Formozada Tahtı kurularının 200 de biri DDT ye rezistandır. DDT. tathikatından sonra bu rezistans bütün canlıda görülmüştür. Karasinekler tathikatından sonra bu rezistans bütün canlıda görülmüştür. Karasinekler 15 jenerasyonda DDT ye maruz kalmakla DDT. chlordan ve piretrine tolerans iki misli olduğu zaman suş daha kuvvetli, daha koyu ve daha robüst oluyor. Vigour tolerans suşlarda ensektiflere karşı büyüyen toleranstır. Bu spesifik müdafina mekanizmasına istinad etmez. Daha çok muhitt şartların testi altında seleksiyonla husule gelmiş daha istileme halleridir.

Şüphesiz vigour toleransı olan bir sinek fizyolojik rezistansa daha çabuk inkişaf ettirir.

Bir canlıda spesifik rezistans olmuşsa dozaj-mortalite gerilemesi düzleşir. Ve o nispette homojen rezistan şahırlar çoğalır. Hassaslığın ademi mevcudiyetinde ve kuvvetli toleranata düzleşme olmaz (Şekil : 1). 20 jenerasyon



yonda DDT hassasiyetinin azalması (dozaj)-mortalite hattının gerilemesinde bir değişiklik yapman. Romanya'da, İran'da, Antalya'da ve Edremit'te maculipennis'lerin toleransının yükselmesi vigour toleransın güzel misalleridir. Davidson Yunanistan'da DDT ye ve bilâhare BHC ye ve Dieldrine kadar yükselen kuvvetli toleransın An. gambiae'deki rezistans ile ilgili olmadığını kanatmaktadır. O halde seleksiyona olan vigour toleransın sonu ilk müdahale mekanizmasını hatırlamaktadır. Bir ensektisite rezistans olduğu zaman diğer ensektisitlere de münasebetli olmadığı halde bir yüksek tolerans bulabiliriz.

Laboratuvar kolonilerinde belli bir ensektisite karşı seleksiyon baskısıyla rezistansın inkişafı tetkik olunarak LD 50 nin mütevali jenerasyonlarda bir sigmoid münhanı verdiği görülmüştür. İlk 10 jenerasyonda LD 50 de az yükselme vardır. Fakat bilâhare süratle dikleşir (Şekil : 2).



Tabiiatta görülen rezistans (nebatî hayvanlar dahil 60 kadar) altda başlıca hidrokarbonlu ensektisitlere karşıdır. Rezistans inkişafının bir sebebidir uzun kalıcı testirdir. Ani tesirle DDT 4 sene kullandığı halde rezistans görülmemiştir. Bu sebepten intikal mevsim sonlandığı zaman ensektistin kalıcı testi de kalkmaktadır (Henderson 1955). Kullanılan ensektistin dozu intikali durdu-

rursa kâfi telâkki edilmektedir. Ayrıca sürle mücadelesinin ensektisiflerle yapılması rezistansı doğurmaktadır. Zira burada seleksiyon daha şiddetli olmaktadır. Yunanistan'da, Cava'da ve memleketimizde pamuklara atılan ensektisiflerle bu böyle olmuştur. Buralara mukabil Nişerya'da ve Suudi Arabistan'da sürle mücadele edilmeden yalnız evlere pülverizasyonla rezistans husule gelmiştir.

Her iki ensektisif kullanmak her ikisine de rezistansı hazırlar. Meselâ 10 jenerasyon takip edilen karasinekelerin,

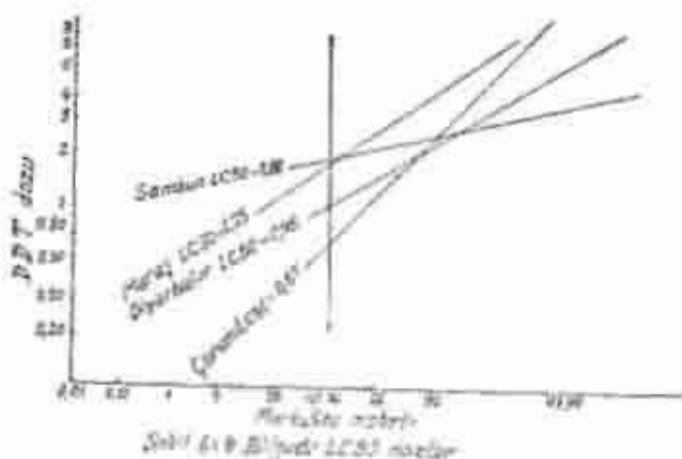
- 1 — DDT ve Malathion'a,
- 2 — Yalnız DDT ye,
- 3 — Yalnız Malathion'a.

Maruz bırakılmalarıyla 1 ve 2 de 40 misli rezistans 3 de 2 misli rezistansa görülmüştür (U. S. Agric. Natural Dep.). 5 jenerasyon bir ensektisifle diğer 5 jenerasyon diğer bir ensektisifle mücadelede yine rezistans aynı nispette teşekkül etmektedir. Ensektisif kesilmekle beraber aynı ensektisifin tahsil ve sıralı maksatlarla kullanılması yine rezistansı hazırlamaktadır (Beios 1954). DDT yi müteakip dieldrin veya malathion müessir olarak kullanılsa bile DDT rezistansı devam eder. Ensektisif tatbikatı 5 sene durdurulursa yeniden hassasiyet görülmekle beraber iki haftada tam rezistans tekrar teşekkül etmektedir.

2 — Ensektisifte karşı spesifik korunma: İenler hususi bir zehirle karşı biyokimik müdafaa mekanizmasını büyütüyor. Bu demektir ki ya spesifik detoksike eden bir enzim rol oynuyor, veya zehirin tesirine mâni olan bir metabolik sistemin meydana çıkışı rol oynuyor. Birinciye misal karasinekleri DDT den koruyan dihidroklorinoz enzimidir. İkinciye misal hidrojen siyanide mukavim ensektide siyanide hassas olmayan bir tenelüs sistemi meydana geliyor. O halde spesifik rezistans mekanizmasını vigour toleranstan daha büyük rezistans meydana getirir.

DDT nin toksik tesirini izah ederken muhtelif nazariyeler serdedilmiştir. Meselâ DDT nin sinir membranına tesir ederek sinirin hariçle münasebetini kesiyor. Toksik tesirler muhtemelen asoptaki lipoit maddelerde DDT erimeyiyle oluyor denildi. Fakat bu görüşle DDT sinerjistlerinin tesirini ve rezistans mekanizmasını izah edemiyoruz. Yani rezistans mekanizmasında DDT de ne gibi bir tahavvül oluyorda tesir etmiyor. Diğer bir nazariyede halen tecrübe halinde olmakla beraber hamam böcekleriyle yapılan tecrübelerde DDT ye maruz kalmış hamam böceklerinin ölümden az evvel kanlarında bir toksin bulunmuş ve bununla ölüm izah edilmiştir. Bu toksin elektrik ve pıretin ile de meydana getirilmiş fakat chlordan ve benzeri siklodiyen ensektisiflerle meydana getirilememiştir. Bu toksinin terkibi ne bir DDT derivatei nede bir kolin esteridir. Demekki DDT nin letal tesiri hizzat kendisinden değil bu tok-

sinden gelmektedir. Bu testlerde yine rezistansı izah edemiyoruz. Son günlerde kısırlı rezistans daima ensektisitün sinek vücudunda dekompose olmasıyla izah edilmektedir. Sinek vücudunda dihidroklorinaz enzimi ile DDT (di-chloro-diphenyl, trichlor etilan) DDE ye (2-2-Bis (P. chlorophenyl)-1-1-dichloroethylenel) çevrilir. Bu toksik değildir. Bütün sineklerde vardır.



Hatta hassas sürülerde bile vardır. Anzım iki protein fraksiyonundan ibarettir. İzole edildiği söylenmektedir. DDT ye rezistansın tam sebebi gibi kabul edilmektedir. Yalnız DDT yerine aynı benzer maddeler ve meselâ prolan [1-1-Bis (P. chlorophenyl), 2-nitropropan] veya dianisyl neopentane gibi maddeler kullanılınca DDT husule gelmiyor. Zira klor yoktur. Buna mukabil bitler DDT ve benzer moleküllü maddelere DDE halinde çevirebilmektedirler. Bunun izahı şimdilik zordur. Aedes'ler DDT ve bromlu şeklinide bozabiliyorlar. Fakat metoksikloru bozamazlar. Sineğe DDT tatbik olunmakla DDT ye rezistans olmaz. DDE, DDT ye senesjit tesir yapıyor. DDT ciltte ve banyu yolunda detoksikite olarak müessir olacağı urva yetişmez. Diğer bir kanıcağa göre de detoksikasyonun rezistans ile ilgisi yoktur. Zira rezistans sinekler uzun yaşadıklarından DDT, DDE ye daha çok çevrilmektedir.

Siklodiyan ensektisitlerin metabolik bozulmasını katı olarak bilmiyoruz. Fakat DDT de olduğu gibi dihidroklorinasyonla trikloro benzene çevrilmez. BHC parçalanmasında penta klor ve siklopentan husule geliyor. Ve neticede husule gelen madde suda oriyor. Bu ensektisitler muhiti sınırlara ve hısıt reseptörlerine direkt olarak tesir ederler. Bu gruptan birine rezistans diğerlerine sızma ile alpha chlordan, beta chlordan, dieldrin, aldrin, isodrin, endrin BHC ye rezistans teşekkül eder. Mahaza Drosophilla melanogaster de DDT ye karşı tolerans husule geldiği zaman (ki bu dihidro klorinasyonla ilgili değildir). Bu tolerans BHC ve benzeri maddelerde teşkil olmaktadır.

Organo - phosphorus'lara testinin enektisite paracron haline çevilmesi ve choline esterese inhibisyonu yapması ile veya diğer bir takım anizimlerin inhibisyonundan ileri geldiği iddia olunmaktadır.

3 — Seleksiyon baskısı ve rezistans : Burada da evvelâ jenerelin rolü vardır. Seleksiyon şiddeti ve ilerleyişi arasındaki kemmi münasebet jenerel adedine dominant oluğuna, muhit testilerine ve tabii seleksiyonun zıt tesirlerine tabiidir. Demek oluyor ki, bir jenerasyonda ne kadar çok ölüm olursa rezistans o nisbette yüksektir.

Saniyen ekolojik görünüş rol oynar. Sivrisineklerin ölüm adedini bilmek lâzımdır. Sivrisineklerin karakter değiştirmelerinde (meselâ Sardunya'da, Adana'da sivrisineklerin evden kaçması gibi) nazarı dikkate almak, imtiaz azalmasını, sivrisinek bedenindeki stürüktür değişmelerini, DDT nin sivrisinek vücudunda depolanmasını, ifrağ mekanizmasını ve baskıyı azalmasıyla mütalâa etmek lâzımdır.

4 — Senelik jenerasyon adedi ve rezistans : Ne kadar fazla jenerasyon olursa o nisbette rezistans artar. Yapılan bir tetkikle sivrisineklerin 26 derecede bir senede 30 jenerasyon geçirdikleri 8 derecede bu rakamın 0 olduğu görülmüştür. Bu demektir ki sıcak memleketlerde rezistans daha çabuk görülecektir. Fakat soğuk memleketlerde de karasineklerde rezistans meydana gelmektedir.

Rezistans değişik nevilerde değişik karakterde oluyor. Meselâ *An. stephensi* ve *An. maculipennis atroparvus*'ların tecrübi olarak DDT ye maruz kalmalarıyla meydana gelen rezistansın inkişaf süratinde ve mekanizmasında bazı farklara ait neşriyat vardır. *An. stephensi*'de rezistans yavaş oluyor. Sürtülerinin enektisite maruz kalmasıyla kâhli rezistans arasında münasebet az bulunuyor. Fakat bu münasebet *An. maculipennis atroparvus*'ta barizdir. Ayrıca larvaların enektisite maruz kalmasıyla meydana gelen müteaddit jenerasyonlardan sonra kâhli rezistans da çok azdır.

WHO nun 1957 sonuna kadar rezistans tesbit ettiği anofellex şunlardır :

An. quadri maculatus,

An. aztecus,

An. albimanus,

An. oquasodia,

An. albitarsis,

An. gambiae,

İJYEN 76

An. maculipennis,

An. sacharovi,

An. superpictus,

- An. multicolor,
- An. hyrcanus sinensis.
- An. kochi.
- An. vagus,
- An. sundanicus,
- An. leucosphyrus,
- An. balabansensis.

Memleketimizde rezistans testleri ilk defa Rafet Pek tarafından kendisine mahsus 30 santimetre kadar uzunluğunda saçtan mamul bir tarah camlı botalar içerisinde yapılmışa çalışılmış ve bu hususta 1956 senesinde Atina Sıtma Kongresinde bir tebliğde bulunmuştur. Buna göre memleketimiz anofellerinde rezistans yoktur. Bilâhère Demir Erel ve arkadaşları Buswine-Nash metodu ile çalışmış ve yine rezistansa tesadüf edilmemiştir.

1958 senesinde WHO dan dâvet edilen Dr. J. de Zulueta ilk defa modifiye WHO metodile çalışarak 1957 senesinde sıtma vakaları fazla görülen yerlerde testler yapmış ve müteakip çalışmaları Enstitümüze bırakmıştır.

Dr. J. de Zulueta'nın çalışmaları neticelerine göre Adana'da An. sacharovi'de DDT ye karşı yüksek bir rezistans, Dieltrin ve Organophosphorus'lara hassasiyet tesbit edilmiştir. Antalya'da An. maculipennis comp. (% 95 % 5 melanoon) DDT ye LC 50=2,60 toleran, Dieltrin'e hassastır. Aynı yerde An. superpictus DDT ye hassastır. Ayvalık'ta An. maculipennis comp. (% 55 sacharovi, % 43 typicus, % 2 mossea) DDT ye LC 50=1,75 toleran, Dieltrin'e hassastır.

Müteakip çalışmalarımızı tevli ederek memleketimizin muhtelif yerlerinde testler yaptık Adana bölgesinde An. sacharovi'de rezistans hududu tren hatının cunubunda ve Ceyhan nehri ile Mersin arasında ve Mersin'den sahil boyunca Lamana kadar devam etmektedir.

Şekil (3) memleketimizde rezistans testi yapılan bölgeleri göstermektedir. Şekil (4) Adana'da Şehitlik mevkinde An. maculipennis complex'inin (% 97 sacharovi, % 3 melanoon) DDT ye bariz rezistansına ve Dieltrin'e hassasiyetini göstermektedir. Testleri müteakip anofellerden bir kısım ve bakiye kalanlar yumurtlamaya terk edilerek anofellerin cinsi kati olarak tesbit edilmiştir.

Şekil : 4 — Adana'da anofellerde bariz rezistans

ENSERTİSİTLERE HASSASİYET

Mevki : Adana — Köyler — Şehitlik

Tarihi : 18 Temmuz 1958

Tetkiki yapan : C. Gökberk

No : 12

Anofel növü : *An. maculipennis* comp.
(% 97 sacharovi, % 3 melanon)

Ensektisit : DDT - Dieldrin

Eritici : Rizella yağı

Anofel növü : Kähil halde yakalanan DDT li divarlardan

Süfte halinde yakalanan :

Ləboratuvarda yetişdirilən :

Azami həzret : 39

Azami həzret : 25

Nisbi rutubət : 59

Ensektisite maruz bırakma müddeti : 32 dəqiqədə 1 saat

Test sıra nömrəsi	Ensektisit Ləvafı	Kullanılan düzü	Bir saat maruz düzü	24 saat maruz		MÜLƏHƏZAT
				Öldür- düzü	Yüzdesi	
1	% 1 DDT	20	-	8	% 40	24 saat maruz
2	% 1 DDT	20	0	8	% 15	8 » »
3	% 1 DDT	42	0	5	% 12	1 » »
4	% 2 DDT	20	0	0	% 0	1 » »
5	Kontrol	20	0	0	% 0	
6	% 0,8 DDT	20	8	20	% 100	1 » »
7	% 0,4 DDT	20	2	20	% 100	1 » »
8	% 0,2 DDT	20	1	20	% 100	1 » »
9	Kontrol	19	0	0	% 0	

Şəkil : 5 — WHO ve Burwine-Nash metodlarında mukayeseli çalışma

ENSEKTİSİTLƏRƏ HASSASİYƏT

Məvki : Maraş — Pazarcık — Çiçek

Tarixi : 13 Eylül 1958

Tetkikçi yapan : C. Gökberk

No : 27

Anofel növü : *An. sacharovi*

Ensektisit : DDT - Dieldrin

Eritici : Rizella yağı

Anofel növü : Kähil halde yakalanan ; DDT siz divarlardan

Süfte halinde yakalanan :

Ləboratuvarda yetişdirilən :

Azami hararet : 31

Asgari hararet : 24

Nisbi rutubet : 35

Ensestisite maruz bırakma müddeti : 30 derecede 1 saat

Test sıra numarası	Ensestisite konsantrasyonu	Kullanılan alıcı	Bir saat sonra ölme sayısı	24 saat sonra		Mülkharat
				Ölü sayısı	Yüzdesi	
1	% 4 DDT	20	—	20	% 100	24 saat maruz.
2	% 1 DDT	20	20	20	% 100	0
3	% 1 DDT	40	27	26	% 90	1
4	% 2 DDT	20	3	12	% 60	1
5	Kontrol	20	0	1	% 5	
6	% 0,20 DDT	20	15	20	% 100	1
7	% 0,40 DDT	20	9	20	% 100	1
8	% 0,20 DDT	20	4	20	% 100	1
9	Kontrol	20	1	2	% 10	

Buzvine metodu ile her tübe bir sivriinek koyarak

10	% 1 DDT	10	7	2	% 90	1
11	% 2 DDT	10	3	2	% 60	1

Testler daima WHO modifiye metodu ile yapılmış bakan da Buzvine - Nash metodu ile kontrolü yapılmıştır. Buzvine - Nash metodunda her tüpe bir sinek koymak çarşıyla WHO metodundan alınan netice aynıdır. (Şekil : 5).

Test neticelerine göre :

1 — Adana bölgesinde *An. sacharovi* ve melanoon da DDT ye katı rezistans ve Dieldrin'e hassasiyet.

2 — Antalya'da *An. superpictus*'da DDT ye hassasiyet, *An. maculipennis comp.* (% 55 sacharovi, % 5 melanoon) DDT ye LC 50=2,60 tolerans.

3 — Balıkesir'de *An. maculipennis comp.* (% 55 sacharovi, % 43 typicus, % 2 messea) DDT ye LC 50=1,70 tolerans, Dieldrin'e hassas.

4 — Samsun'da *An. maculipennis typicus* DDT ye LC 50=1,80 tolerans, Dieldrin'e hassas.

5 — Maraş'ta *An. sacharovi* Dieldrin'e hassas, DDT ye LC 50=1,75 tolerans.

6 — Urfa'da *An. superpictus* DDT ye hassas.

7 — Mardin'de *An. sacharovi* DDT ve Dieldrin'e hassas.

8 — Diyarbakır'da *An. maculipennis* comp. 1% 70 typicus, % 25 sacharovi, % 5 melanoon) DDT ye (LC 50=0,95) ve Dieldrin'e hassas.

9 — Sirt'te *An. maculipennis* comp. 1% 60 typicus, % 32 sacharovi, % 8 melanoon) DDT ve Dieldrin'e hassas.

10 — Bingöl'de *An. maculipennis* comp. 1% 75 typicus, % 25 melanoon) DDT ve Dieldrin'e hassas.

11 — Elâzığ'da *An. maculipennis* messea DDT ye ve Dieldrin'e hassas.

12 — Çorum'da *An. maculipennis* messea DDT (LC 50=0,57) ve Dieldrin'e hassas.

13 — Adana'da *An. superpictus* DDT ye hassas. *An. bifurcatus* DDT ve Dieldrin'e hassas olduğu tesbit edilmiştir. (Şekil : 6).

SUMMARY

RESISTANCE TO INSECTICIDES AND TEST RESULTS OF ANOPHELINES IN TURKEY

A detailed knowledge about the resistance of insects to the insecticides has been given with the results of the tests of Turkey's Anophelines. As the malaria cases was increasing in 1957, Dr. J. de Zulueta from WHO had a short visit to Turkey to test the Anophelines. He found out that there was a high resistance of *An. sacharovi* to DDT in Adana region and a high tolerance of *An. maculipennis* complex to DDT in Antalya and Balıkesir regions. The anophelines were sensitive to both Dieldrin and Organophosphorus.

Then, the resistance tests have been carried out by the present Author in different regions in Turkey. The results show that the resistance of *an. sacharovi* and *An. maculipennis melanoon* have been limited in the area shown in the map. In the other regions *An. maculipennis messea*, *An. maculipennis typicus*, *An. superpictus* and *An. bifurcatus* have been found to be sensitive to DDT and Dieldrin except in Maraş region where *An. sacharovi* had a tolerance (LC 50=1,75) to DDT.

All of the tests, using WHO modified test kit, were made by the exposure of Anophelines to the insecticides 24-8 and 1 hours. The results were taken 24 hours later. Buawine - Nash method was, sometimes, used to compare the results. It was clear that Consistent results were obtained if only one mosquito was placed into each Buawine tube.

- 1 — Sauer T. (1952) *Archiv Dermat.* 20—222.
- 2 — Sauer A. W. & — (1961) *Bull. WHO* 23: 11—229.
- 3 — Sauer A. W. & (1952) *Bull. WHO* 6: 11—229.
- 4 — Sauer A. W. & (1952) *Investigations on the Pathogenesis of Actinomyces in Humans*.
- 5 — Sauer A. W. & (1952) *Bull. WHO* 6: 11—229.
- 6 — Sauer A. W. & (1952) *Bull. WHO* 6: 11—229.
- 7 — Sauer A. W. & (1952) *Bull. WHO* 6: 11—229.
- 8 — Sauer A. W. & (1952) *Bull. WHO* 6: 11—229.
- 9 — Sauer A. W. & (1952) *Bull. WHO* 6: 11—229.
- 10 — Sauer A. W. & (1952) *Bull. WHO* 6: 11—229.
- 11 — Sauer A. W. & (1952) *Bull. WHO* 6: 11—229.
- 12 — Sauer A. W. & (1952) *Bull. WHO* 6: 11—229.
- 13 — Sauer A. W. & (1952) *Bull. WHO* 6: 11—229.
- 14 — Sauer A. W. & (1952) *Bull. WHO* 6: 11—229.
- 15 — Sauer A. W. & (1952) *Bull. WHO* 6: 11—229.
- 16 — Sauer A. W. & (1952) *Bull. WHO* 6: 11—229.
- 17 — Sauer A. W. & (1952) *Bull. WHO* 6: 11—229.
- 18 — Sauer A. W. & (1952) *Bull. WHO* 6: 11—229.
- 19 — Sauer A. W. & (1952) *Bull. WHO* 6: 11—229.
- 20 — Sauer A. W. & (1952) *Bull. WHO* 6: 11—229.
- 21 — Sauer A. W. & (1952) *Bull. WHO* 6: 11—229.
- 22 — Sauer A. W. & (1952) *Bull. WHO* 6: 11—229.
- 23 — Sauer A. W. & (1952) *Bull. WHO* 6: 11—229.
- 24 — Sauer A. W. & (1952) *Bull. WHO* 6: 11—229.
- 25 — Sauer A. W. & (1952) *Bull. WHO* 6: 11—229.
- 26 — Sauer A. W. & (1952) *Bull. WHO* 6: 11—229.
- 27 — Sauer A. W. & (1952) *Bull. WHO* 6: 11—229.
- 28 — Sauer A. W. & (1952) *Bull. WHO* 6: 11—229.
- 29 — Sauer A. W. & (1952) *Bull. WHO* 6: 11—229.
- 30 — Sauer A. W. & (1952) *Bull. WHO* 6: 11—229.

LEPRADA L BORATUVAR BULGULARI

Doç. Dr.  . Elvan UTKU

Sağlık Bakanlığı Mikrobiyoloji Araştırma Enstitüsü — Ankara

Giriş :

Lepra, en azı 15 anırdanberi tanınan bir infeksiyon hastalığıdır. Patojen  mili olan *Mycobacterium Lepra*, ilk bulunan (Dr. Gerhard Armauer Hansen — 1874) bakterilerdendir. Bunlara rağmen, hastalığı  rtten kazınalık potansiyonun büyük bir kısmı, bugün bile hâlâ kaldırılmamıştır.

Lepra bağlı Koch Kanunlarına uymamaktadır.  nk  bugüne kadar bakterinin ne kültürünü yapmak, ve ne de tecrübe hayvanlarına veya gönüllü insanlara inoküle edip hastalık tevlit etmek mümkün olamamıştır.

Hastalığın kliniği, epidemioloji, profilaksi ve patojenisinde, bugün bile meçhullerle karşı karşıya bulunmaktayız. Buna muvazi olarak bakterioloji, biyoloji, henüz kat'i neticeler sağlamaktan uzaktır. Yalnız soroloji ve bilhassa Patoloji, limiti verici neticelere doğru gider görünmektedir.

Bu yarımda, bütün dünyada bu mevzuda yapılan laboratuvar çalışmaları, biziinkileri de ekleyerek h l de etmekteyiz. Maksudumuz, henüz çok uzun ve arımlı çalışmalarla ihtiyaç gösteren lepra konusunda, yapılmış olanları araştırıcı meslektaşlarımıza sunmak, ve onların müstakbel çalışmalarına istikamet vermeğe yardım etmekten ibarettir.

Bakterioloji :

Bugün, kültürü, inokülasyon tecrübeleri, hayvana ve hatta tabii misafiri olan insana dahil nakledilmesi mümkün olmsyan tek patojen  mil Lepra basildir. Buna rağmen Lepromat z tiplerin hepsinde ve mebrul olarak indeterminate tiplerde oldukça fazla miktarda, T berk loid tiplerin ise bir kısmında az da olsa Hansen Basilinin görülmesi, bu bakterinin Lepra  mili olduğunda  iphe bırakmamaktadır.

Bugüne kadar yapılan birçok kültür ve inokülasyon tecrübeleri, dolma teyid edilememiş muvaffakiyetsiz tecrübeler halinde kalmıştır. Bu muvaffakiyetsizliklere tavuk embriyomunda veya nesik kültürlerinde yapılan üretme denemeleri de dahildir (1). Bu konuda bütün dünya literatüründe yalnız iki muvaffak tecrübe vardır (2, 3) :

Edward Arming, Keonu isinde bir Havai yerlisine lepromatöz nesik ino-

küle etmiş ve muvaffak olmuştur. Keanu'nun ailesinde lepralı bulunması ter-
rübeyi kabili münakaşa hase gölmekte ise de, ne olursa olsun yerlinin in-
okülasyon yolında leprosa teşekkül etmişli.

Bönce ve en güzel mûcâhede ise, 1943 senesinde, ikinci dünya savaşı
enazında elde edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri Deniz Kuvvetlerinden,
Michigan Eyaleti gibi lepranın endemik olmadığı bir bölgede doğmuş ve bü-
yümüş (ki deniz ortı, Avustralya'da aynı dükkönde döşme (tatua) yapılmış-
mışlar; ve her ikisinde de döşme yerlerinde tüberküloid lepra tezahüratı ha-
sil olmuştur.

Son zamanlarda, tedavi denemeleri için muhtaç olduğumuz inokülasyon
denemelerini, Stefansky'nin 1902 te bulduğu *Mycobacterium Leprosi* Murison
ile kısmen tahakkük ettirmek kabül olmuştur. Bu hususta 1955 senesinde bi-
zin de bir çalışmamız vardır (4). Gerek bizim ve gerek yabancı araştırmacı-
ların denemelerinden (5, 6, 7, 8), insan leprosanın ektodermal fare lepra-
sının mesodermal bir basitlik olmasına, her iki bakteri antijenik bünyesinin
farklı bulunmasına rağmen, Stefansky bakterisinin yine de kıymetli bir yar-
dımı olduğu anlaşılmaktadır.

Tedavi denemelerimizde, insanlarda grubu böçlerin kültür üzerine tes-
tini incelemek için, leprosaları *In Vivo* kültür olarak kabul ettik. Leprom
lara muayyen doz ve günlerde IIIH inoküle ettik. Yapılanmış zayıflı histolojik
preparatlarda Hansen Basillus'ın dejenera olduğunu ve adettorinin çok azal-
dığını tesbit ettik (4).

İste Lepranın, muvaffakiyetle neticelenen bakteriyolojik tecrübeleri bu
kadardır. Bugün, leprada bakterioloji yalnız bakteriyoskopiye tahisar ol-
maktadır. Bugün dahi ka'fi teşhis, hastanın deri ve mukozalarından yapılan
froti veya biopsilerin histolojik manzaralarına; bu preparatlara asiderosüsten
boyanmalar ile, basillerin mahdut, birkaç karakterini tesbit etmekten öteri
gidememektedir.

Bioşimik metodlar :

Serum Proteinleri : Bütün dünyadaki araştırmalar, ulak farklarla, lepra
infeksiyonunda serum proteinlerinde mühim tahavvülâtın vaki olduğunu gös-
termektedir.

Kalitatif ve kantitatif olarak yapılan çalışmaların çoğunda şimik metod-
lar, bir kısmında da elektroforetik metodlardan istifade edilmiştir. Bu son
metodlar çok hassastır ve serum proteinlerindeki patolojik bulguları daha
sahih ve taferrüatlı olarak bildirmektedir.

Total Protein vakaların ekserisinde artmakta veya normal kalmaktadır.
Serum Albümin umumiyetle azalmakta, buna mukabil globülin bariz olarak
çoşaimakta; A/GI nisbeti tersine dönmemektedir.

Bizim 94 muhtelif tip leptalı serum ile yaptığımız tecrübelerde, 88 serum da (% 93,61) total albümin artmış; 25 serumda (% 27,64) serum azalmış; 80 serumda da (% 85) Globülin çoğalmasın tesbit edilmiştir.

Globülin fraksiyonlarının Lepradaki miktarları hakkında, fikirlerde teahüf olmakla beraber, Alfa Globülin miktarının artmasında ittifağ vardır. Bunun vak'aların % 69,76 sında normalden yüksek olduğu anlaşılmaktadır (9). Keza Alfa bir, Beta ve Gama globülinlerin de artışı muhakkaktır. Miguel'in çalışmalarında Gama Globülin vakaların % 68,82 sında normalden yüksek bulunmuştur.

Son zamanlarda muhtelif infeksiyon ve süperatif hadiselerde, kanda Protein reactive C denilen bir fraksiyon müşahede edilmiştir. C tipi pnömokok polisakkaridi ile presipitasyon vermesinden dolayı bu isim alan bu fraksiyona leprada da tesadüf edilmektedir. Klinik olarak aktif lepra vakalarının % 79 unda inaktif vakaların ancak % 30 unda bu fraksiyon bulunmaktadır. Hastalık aktivitesi hakkında mühim fikir veren bu protein fraksiyonuna klinik tababette mühim bir kriteriyum olarak kıymet verilmektedir.

Karaciğer fonksiyon testleri :

Bu testlerin lepradaki tesiri güç olmakla beraber, Sefalin flokülasyon ve Timol bulanıklık testlerinin, anormal protein bulgularına müvafık olarak patolojik sonuçlar verdiği görülmektedir (10). Kanda ve idrarda ürobilin ve bilirubin araştırmalarının normal netice verdiği neşredilmiştir (11). Hopkins ve arkadaşları (12) Kolesterol'in 14 vakada yüksek, 27 vakada normal olduğunu, ve lakat. kolesterol anislerinin vakaların çoğunda normalden yüksek kaldığını göstermişlerdir.

Laurence L. Swan (20), hususi bir aletle aldıkları karaciğer biopsilerinde Hepatitis millaris leptomatosa ve amiloidoz tesbit etmiştir. Bu preparatların asido rezistan boyanmasında da Hasen basılı görülmüştür. Bu müşahede, leprada karaciğerin bakteri tarafından istilâ edilip hepatit ve amiloidoz'a sebep olduğunu göstermesi bakımından enteresandır.

Kalsiyum ve Fosfor :

Kalsiyum bakımından fikirlerde ayrılık vardır. Normal (13), normalden az (14) veya fazla (15) olduğunu söyleyenler vardır. Komplike olmayan vakalarda inorganik fosforun normal olduğu söylenmektedir (16).

Glikoz :

Leprada karbonhidrat metabolizmasına ait neşriyat azdır (17). Bunların arasında glikoz tahammül testinin yüksek % 23 vakada glikozüri (18) ve ve % 80 inde ise anormal glikoz tahammül testlerinin elde edildiği nazarı dikkatli çekmektedir.

Hematoloji :

1949 da Kiang ve Choa (19), 36 lepralı hastada kan tablosunu tesbit etmişlerdir. Morfolojik taharrevülüt olmamakla beraber mutedil bir anemi. % 0,2 retikülosit, 4 vaka müstesna lökositörve monositöz; % 36,1 kadar eozinofil bulunmuşlardır.

Swan (20) aneminin ancak ilerlemiş lepromatöz vakalarda görüldüğünü, bazı müelliflerin lökopeni lehindeki neğriyatına rağmen lökositözün çok hakim olduğunu ve formülde sola kayma bulunduğunu ileri sürmektedir.

Bizim tedavi denemelerimizdeki bulgular (4), 228 muhtelif tip lepra vakasından 190'ında (% 83) sedimantasyonun bir saatte 10 mm. den süratli olduğunu, 131 vakada (% 58) lökositöz bulunduğunu, formülde ise lenfo-monositlerin 100 vakada % 40 dan fazla bulunduğunu göstermiştir. Elanğ Cüzam hastanesinde yaptığımız bu travayda, bölgenin endemik olarak parazitli bulunması dolayısıyla eozinofili hakkında kat'i bir fikir edinemedik.

Hematolojik tetkik neticesi: Yeni ve hat vakalarda sedimantasyonun en iyi yardımcısı, lökosit sayımı ve formülü ise leprada tedavi sonucu elde edilen salâhı gayet iyi haber veren bir kriteriyum olduğu kanaatına vardık.

Hastanın basiliinin kemik iliğinde ve bilhassa ateşli ve hat devirlerde nötrofil, mononükleer ve plazma hücreleri içinde bulmak mümkündür (21). Basil yalnız lepromatöz şekillerde ve ateşli nöbetler esnasında görülmektedir.

İmmüloji :

Umumiyetle kabul edilmektedir ki lepralı kimselerin serumlarında yüksek nispetlerde biolojik yalnızca müsbet tecmüller vardır (22). 1952 de Amerikan Millî leprozerisinde yapılan standard Kahn, Kolmer kardiyolipin, VDRL, Rein Bossak ve TPI testlerinin yalnızca pozitif neticeleeri (23) şöyledir :

Kolmer	% 63,4
Kahn	% 52,7
Rein Bossak	% 31,8
TPI	% 11,2

1952den bu seneye kadar bizim yaptığımız tecrübelerde, antijenini enstitüde hazırladığımız Wassermann ve Kahn tecmülleriyle orijinal VDRL den istifade ettik. 176 lepralı serumla ve bu serumları 56 derecede inaktive ederek yaptığımız tecrübelerde biolojik yalnızca müsbet neticeleer şu nisbetlerde görülmüştür :

Wassermann	% 15
Khan	% 45
VDRL	% 15

Aynı serumlarla ve bu data 55 derecede inektive ederek reaksipleri her taraf etiketlen sonra yapılan tecrübelerimizde ise, yalancı biyolojik müsbetlik şu nisbetlere inmiştir :

Wassermann	% 12
Kahn	% 8,7
VDRL	% 2

Enaştırımızda kuram sahaya intikal eden TPI testi ile bugüne kadar yaptığımız 12 leptus serumun hepisiade spesifik hareketlilik normal hudutlar içinde kalmıştır. Tecrübelerimiz devam etmektedir. Heride bu test ile daha kat'î neticeler alacağımızı zannediyoruz.

İnsan leptus antijenleri: Castro (24) metodu ve insan leptus materyeli ile hazırlanan antijenlerle yapılan mikroflokülasyon testleri şu neticeleri vermiştir :

- 114 Normal şahıs serumu ile : Menfi.
- 50 Tüberkülozlu şahıs serumu ile : 1 müsbet, 1 şüpheli, gerisi menfi.
- 22 Sifilisli insan serumu ile : Hepsi menfi.
- 13 İnaktif tüberküloz leptus serumu ile : Hepsi menfi.
- 6 İnaktif leptomatör leptus serumu ile : 2 müsbet, 4 menfi.
- 230 Aktif leptomatör leptus serumu ile : 177 müsbet, 32 menfi.

Bu çalışmalar insan leptus materyeli ile hazırlanan antijenik maddelerin kıymetli olduğunu göstermektedir. Bu sahada daha esazlı çalışmalar icat-betmektedir.

Middlebrook — Dubos hemagglütinasyon testleri : Bu hususta yapılan çalışmalar (25, 26, 27, 28, 29, 30, 31) şu neticelere varmıştır :

Fazla basil ihtiva eden aktif leptomatör tiplerde test çok yüksek nisbetlerde müsbet olmaktadır. Buna mukabil, inaktif leptomatör ve tüberküloz tiplerde müsbetlik çok yüksek titrelere ulaşmamaktadır. Titrasyon klinik salâhıs mütenazip olarak alınmaktadır. Biz (4), 228 muhtelif tip ve devirlerdeki leptuslarda yaptığımız 528 hemagglütinasyon testinden 452 sinde yani % 85,6'ında ekseriya çok yüksek dilüsyonlarda müsbet, 75 vak'ada ise menfi netice aldık. Yalnız bu vak'aların, bir sene müddetle tedavi edilen 100 hastadan, tedavinin başında, 5, 9 ve 12 inci aylarda mükerrer olarak yapıldığını, ve bir miktar hastanın da müsbetten menfiye döndüğünü düşünürsek, müsbet neticelerin daha da yüksek nisbetlerde olabileceğini tahmin edebiliriz. Notekim, hiç tedavi görmemiş 50 hastada yaptığımız hemagglütinasyon testlerinden 46 vak'ada müsbet, 4 vak'ada menfi aldık ki, müsbet toplam nisbeti % 92 ye yükselmektedir. Bu nisbet ise hiçte küğümsonceek bir kaymet değıildir. Tecrübelerimiz hemagglütinasyon titrelerinin, tedavi neticelerini yakından takip ettiğini göstermiştir.

Osmunlik suyu : Hôcre sayımı, şeker, klorür, altın kolloidal ve Wassermann testleriyle münah bir değişiklik tesbit edilememiştir.

Histolojik teşhis :

Buraya kadar sayılan teşhis metodları, leprada son sözü söyleyebilecek kabiliyette değildir. Bugün kat'i teşhis için :

1 — Biyopsi materyelinin

2 — Deri, mukoza frotilerinin mikroskopik muayenesi ön plândadır. Bu muayenelerden iyi neticeler elde etmek için, biopsi materyeli alınacak bölgenin dikkatle seçilmesi lâzımdır. Maküllerin kenarları ve enfiltrasyon sahaları en münezip muntakalardır. Biopsi alınırken keskin bir bisturi vasıtasıyla köfi derecede derinden parça alınmalı ve deri altı nesicelerini de ihtiva etmelidir. Biopsi parçaları % 10 formalinle tesbit edilecek ve hematoksilin-soxin ile boyanacaktır. Ziel —Neelson asido— rezistan boyama metodu çok istinikâr bir metodadır. Bu boyamada muhtelif modifikasyonlar ileri sürülmektedir. Bir çoğundan iyi neticeler elde edilmektedir.

Deriden froti almak için, cilt iki parmak arasında boyazlaşmaya kadar tazyik edildikten sonra, keskin bir bıçak veya bisturi ile ufak bir ensizyon yapılır. Bıçak şak boyunca nesce sürülerek nesic parçalarının lama aktarılması lâzımdır. Froti Ziel -Neelson ile boyanır. Lepromlarda basil kolay görülür. Fakat makul ve tüberküloz lezyonlardan basilli tefrik etmek güçtür. Son hint neşriyatında (32, 33) nesiceleri homojenize ederek basil aramak, basit yayma usulünden daha muvaffakiyet sağlayıcı olduğu görülmektedir.

Üç lepra tipinin histolojik karakterleri

Lepromatöz tipe : Mutat yaymalarla teşhis kolaydır. Epiderminin bazal tabakasının hemen altında sâlim bir tabakanın bulunması karakteristiktir. Dermis soluk, mononükleer, sitoplazması hafif granülö hücrelerle (Lepra hücreleri, veya Wirchow hücreleri) kuvvetle enfiltredir. Hastalığın erken safhalarında bu hücre enfiltrasyonları kapillerlerin ve lenf damarlarının etrafında toplanmıştır. Daha ileri safhalarda, lepra hücreleri homojen kitleler halindedir. Bu muntakaların boyanmasıyla mebzul basil görülür. Basiller lepra hücreleri içinde Globi denilen karakteristik manzara arzederler. Basillere aynı zamanda damar cidarlarında da rastlanır. Eğer ihtilâl yaksa, kazeifiye nekroz sahaları ve dev hücreler görülmez. Nadir hallerde, globilerin civarında, yabancı cisim tipinde dev hücreler görmek kabildir.

Tüberküloz tipe : Patolojik tabloya epiteloit hücre enfiltrasyonu ve Langhans dev hücreleri hâkimdir. Burada bazal tabaka altında sâlim bir muntaka bulunmaz. Tablo bazı cilt sarkoitlerine, tüberküloza ve bazı cilt

granülomlarına benzer. Menşei lepra olan deri tüberküloz lezyonları şu şekilde teftik edilir. Sınırların afette olmasını yalnız lepraya mahsusur. Tüberküloz leprada Hansen basillini görmek her zaman kabül değildir. Ancak çok ince araştırmalar neticesi tek tük basille rastlanır.

Endotermine lepra tipinde : Histolojik bulgular non spesifiktir. Basil bulmak oldukça nadirdir. Dermal reaksiyonlar, perivasküler ve perinöyral lenfosit enflamasyonlarından ibarettir.

Hülasa ve netice :

Hansen basilli kültürünün yapılması, leprologların en mühim gayelerinden biridir. Lepranın kat'i teşhis, hastalık faaliyetinin tam tayini, lepra ilaçlarının değerlendirilmesi, ve spesifik teşhis vasıtalarının tekâmülü bu kültürün yapılmasını beklemektedir. Aynı şey hayvan inokülasyonları için de söylenebilir. Mamafî çimdilik, Stefanaki basillerinden istifade mümkündür.

Lepra basilli bir hücre paraziti manzarası arzotmaktadır. Bugün halî inkişafta olan nesîç kültürü sayesinde üretme ihtimal dahiline girer. Aynı maksatla, mikobakterilerle mikozlar arasındaki münasebetleri incelemek, çok mühim bulgulara yol açacak kanaatini taşıyoruz. Leprada serum proteinlerinin incelenmesi ve karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması, lepra basiline kat'î retiküle endotelial sistemin reaksiyonunu meydana çıkarmak bakımından faydalıdır.

Hematoloji lepra teşhisine yardımcı bulgular vermektedir.

Firengi serolojik teamülleri leprada yalnızca müabet neticeler vermektedir. Nelson - Mayer testi ile bu yalnızca neticelerin önlenebileceği kanaatindeyiz. Middlebrook - Dubos hemagglütinasyon testi, leprada tüberküloz antijeni ile hassaslaştırılmış eritrositleri aglütine edecek antikorların hasil olduğunu göstermektedir. Bu test ve Castro'nun mikroflokülasyon testi leprada kullanılacak en kıymetli serolojik testlerdir. Bunlar bilhassa endemik Lepra bölgelerinde yapılacak taramalarda çok faydalı hizmetler görebilecek kabiliyettir.

Halen en kıymetli teşhis vasıtası histolojik metoddur. Bu muayene usulü lepranın hem kat'i teşhisinde ve hem de tiplendirilmesinde mühim rol oynamaktadır. Nesîç hamojenizasyon metodunun çok kıymetli olması muhtemeldir.

Son olarak, şunu da ilâve etmek mecburiyetindeyiz ki, teknik ve tefahürlerde esaslı bir katara varabilmek için bunların dikkatle ve hızzat yapılması gayrimümkündür.

L'ASPECT DU LABORATOIRE CLINIQUE DANS LA LÈPRE

Dr. Etom UTKU

Institut Seliâ, Beykoz, Ankara — Turquie

Bien que la lèpre soit connue depuis des siècles, et quoique son agent pathogène soit une des premières découvertes en bactériologie, il subsiste encore plusieurs points obscurs dans le domaine étiologique, immunologique et pathogénique de cette infection.

La culture et l'inoculation du bacille de Hansen aux animaux de laboratoire, même à son hôte naturel, restent encore irréalisables quoique l'on ait noté certains progrès cliniques, prophylactiques et surtout thérapeutiques de la lèpre.

Le diagnostic de cette infection constitue un des points obscurs de la question. Jusqu'à ce jour le laboratoire clinique a pu donner quelques bons résultats. Nous espérons que ces résultats seront de plus en plus satisfaisants grâce aux travaux qui continuent sans cesse.

Le but de cet article est d'exposer tout ce qui a été fait jusqu'à présent dans le monde entier, en ajoutant les résultats de nos essais, et d'orienter les futurs travaux de nos collègues intéressés au sujet du laboratoire clinique de la lèpre.

Bactériologie :

Le diagnostic exact, les tests spécifiques et l'interprétation de la valeur exacte des médicaments ne seront possibles qu'après la réalisation de la culture du bacille lépreux. Tous les essais de culture, y compris ceux des cultures embryonnaires et tissulaires n'ont donné que des succès (1).

Quant à l'inoculation, quoique les résultats soient bien discutables, on peut citer que deux essais réussis (2, 3).

Après la découverte d'une bactérie dite "Mycobacterium lepra murium" de Stéfanski en 1903, on peut dire que l'inoculation est devenue possible aux rats. Divers essais thérapeutiques sur les animaux infectés par le bacille de Stéfanski ont été faits par nous (4) et par d'autres auteurs (5, 6, 7, 8). Ces essais ont pu donner d'assez bons résultats.

Pour étudier les effets thérapeutiques des nouveaux médicaments sur les

bacilles de Hansen, nous avons pris les lèpromes comme des cultures *In Vivo*, et nous avons interprété les résultats à l'aide des préparations histologiques (4).

Aujourd'hui même, malgré ces quelques essais assez satisfaisants la bactériologie de la lèpre se limite à des examens bactérioscopiques.

Biochimie :

Les méthodes biochimiques et électrophorétiques sont capables de bien montrer la réaction du système réticulo-endothélial déclanchée par l'agent pathogène (9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20). Nos travaux confirment l'opinion générale. Ainsi, nous avons pu examiner 88 serums lépreux et observer que 93, 61 % des cas la protéine totale, et dans 85 % la fraction globulinique augmentent; dans 27, 64 % des cas la sérine diminue.

Hématologie :

L'examen hématologique prouve l'existence d'une anémie modérée, de leucocytose et de mononucléose (19, 20). Nos travaux effectués sur 228 cas de lèpre de types différentes, nous ont montré que :

Dans 83 % des cas la vitesse de sédimentation des globules rouges est accélérée. Dans 58 % des cas il existe une leucocytose et dans 40 %, une lympho-monocytose (4).

Immunologie :

Il est classique que les tests séro-diagnostiques de la syphilis donnent, dans l'infection lépreuse, de faux résultats positifs (22, 23). Nous avons pu obtenir de meilleurs résultats en inactivant les serums à 65 degré C, puisque cette inactivation est capable de détruire la plupart des réagines qui constituent l'origine des faux résultats.

Ainsi, après l'inactivation à 56 degré C, les pourcentages des faux résultats sont comme suit :

Wassermann	19 %
Khan	45 %
VDRL	15 %

Après l'inactivation à 65 degré C :

Wassermann	12 %
Khan	8,7 %
VDRL	2 %

Il faut noter ici que les antigènes que nous avons employés sont préparés dans notre Institut.

Quant au test de Nelson-Mayer (T. P. H). Nous n'avons pu examiner jusqu'à présent au moyen de ce test, que 12 queruns lépreux. Les résultats de ces tests sont tous négatifs (l'immobilisation spécifique variant entre 0-25 %).

Un des meilleurs tests séro-diagnostiques de la lèpre est le test d'hémagglutination de Middlebrook-Dubos. Cette réaction vient de prouver qu'il se produit dans le sang des lépreux des anticorps capables d'agglutiner les globules rouges sensibilisés par l'antigène tuberculinique. La détection des ces anticorps paraît jouer un grand rôle diagnostique (25, 26, 27, 28, 29, 30, 31.). Nous avons obtenu jusqu'à 52 % de résultats positifs qui nous ont prouvé la valeur diagnostique de cette réaction. En outre, le test de Middlebrook-Dubos est capable de bien contrôler les résultats du traitement en tenant compte du titre de la réaction qui est très élevé dans la plupart des cas.

Histo-pathologie :

Les méthodes histo-pathologiques paraissent avoir une valeur prépondérante. Car, l'examen histologique des tissus lépreux et la détection du bacille de Hansen sont seuls capables de faire poser le diagnostic exact. Grâce à ces méthodes, on peut encore déterminer les types de la maladie. Une nouvelle méthode Indienne d'homogénéisation du tissu lépreux (32, 33) semble augmenter la valeur diagnostique des méthodes histo-pathologiques.

REFERENCES

- 1 - HENRI, J. B. - Análisis de infectiós atípicas en el sero diagnóstico con bacilos vivos obtenidos experimentalmente. Brit. J. Leprosy 16 : 76-77 (1957).
- 2 - LEE, J. - Infection by spores (actinomyces). Brit. J. Leprosy 16 : 530-531. - Doi. - Doi. 1958.
- 3 - FORT, B. J. & HILL, R. L. - Two different types of leprosy characterized by biopsy. Amer. J. Path. 23 : 99 (1957). - In J. Leprosy 16 : 4 (Com. - Doi) 154. - Leprosy 16 : 400 (1957).
- 4 - GUIN, I. E. - Muestre de la lepra en Turquía Turq. II. en Tur. Med. Turca. Revue Turca d'hygiène et de biologie expérimentale. vol. 17, No. 1 (1955). vol. XVI, No. 1 (1955).
- 5 - LACROIX - WILSON - Comptes rendus des travaux. 224, 243-244, 1952.
- 6 - CHRISTENSEN, H. - Act. Int. Pathol. 44, 64-64, 1954.
- 7 - CHRISTENSEN, J. - Leprosy, 16 : 534.
- 8 - CHRISTENSEN, J. - Leprosy, 16 : 534.
- 9 - MONT, J. & SANCHEZ, G. - L'histopathologie de la lèpre. Brit. J. Leprosy 22 : 55-64, 1954.
- 10 - HANSEN, T. H. - The nature of the bacillus. Brit. J. Med. 16 : 369-372, 1957.
- 11 - HANSEN, T. H. & HANSEN, M. - La lèpre et l'histologie expérimentale et clinique en 41 figures. Danemark 1954 : 178-221, 1954.
- 12 - HANSEN, T. H. & HANSEN, M. - Xanthomas and leprosy. Acta Dermat. & Syph. 29 : 25-32, 1952.
- 13 - CHRISTENSEN, J. & SANCHEZ, G. - The cellular response to bacilli in leprosy. J. Clin. Path. 6 : 24-27, 1953.

- 14 - Villala, G. : The bacteriology of leprosy. A review. *Int. J. Leprosy* 8 : 54-70, 105-122, 1939.
- 15 - Herrera, R. M. : La etiología en los leproso. *Bolet. Med.* 20 : 298-306, 1925. Abstract in *Int. J. Leprosy* 4 : 344, 1928.
- 16 - Wieding, J. G. & Reed, J. Stuart H. : Phagocytosis and enzyme content of blood sera of leprosy and two patients in acute attack. *Phil. Health* vol. 40 : 242-248, 1921.
- 17 - Liu, D. : The fluorescent bacillus test in leprosy. *Am. J. Trop. Med.* 14 : 175-184, 1934.
- 18 - Mayerson, H. L., Badger, L. F. & Swartz, H. : Leprosy with evidence of adjustment in azidoindole metabolism. *Phil. Health* Sup. 49 : 1071-1083, 1934.
- 19 - Kung'u, S. & Choin, O. H. : The latent leprosy in leprosy. *Am. Med. Soc.* 517 : 100-107, 1928.
- 20 - Laverone, L. Swam : Clinical laboratory studies of leprosy. *Phil. Health* Sup. 75 : 12 : 1225-1232, 1935.
- 21 - Tapet, G. H. : Sedimentation tests in leprosy. *Ann. Int. Med.* 12 : 210-224, 1941.
Hokita, M. A new method of demonstrating in the circulating blood (agent 1). *Internat. J. Hyg.* 44 : 182, 1938. Abstract in *Int. J. Leprosy* 8 : 132, 1942.
- 22 - Parrot, T. & Storer, H. H. & Harbooby, J. F. : Preliminary report on the Washington serology conference. *Ver. Dis. Rec.* 25 : 161-194, 1947.
- 23 - Edmondson, W. F., Walcott, R. B. & Glazovsky, S. J. Ross & Sipes H. : A clinical - serologic study of leprosy. *Int. J. Leprosy* 22 : 440-445, 1954.
- 24 - Ojima Castro, N. : Contribution to the study of the serology of leprosy. *Int. J. Leprosy* 18 : 208-221, 1951.
- 25 - Reis & Sater H. : The results of a modified Middlebrook - DeLue hemagglutination test in leprosy. *Int. J. Leprosy* 22 : 174-180, 1954.
- 26 - Garnier - Biaux, E. & Montestruc, E. & Tanguet, A. : *Ann. Inst. Pasteur de Lille*, vol. 17, 1951, 5-8.
- 27 - Flucht, H. : *Bull. Méd.* vol. XLIII, 22ème année, No. 6, Nov. - Dec. 1934, p. 1482.
- 28 - Levins, M. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.* 1931, 76, 471.
- 29 - (30a) Communication personnelle, (3) Jan. 1952.
- 30 - Montestruc, E. : *Bull. Soc. Path. exot.*, 1933, T. 46, P. 385-391.
- 31 - Secret, E. & Pissier, M. : *Médec. Méd.* 1953, T. 22, p. 773-782.
- 32 - Dharmendra & Mukherjee, N. : A simple method of concentration of leprosy bacilli from "closed" cases of leprosy. *Leprosy in India* 24 : 65, 1952.
- 33 - Khanchikar, V. A. & Nayakakshmi, K. : A method for concentration of acidfast bacilli in sputa from leprosy patients. *Leprosy in India* 24 : 47-51, 1952.

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS SUŞLARININ İZONİAZİDİDİ REZİSTANS, KATALAZ VE VİRÜLANS ARASINDAKİ MÜNASEBETLERİ ÜZERİNDE BİR ARAŞTIRMA

Dr. Arif GÜRSEL

İzoniazidinin tüberküloz tedavisine girilmesi, bilhassa von Seveler zarfında gerek klinik ve gerekse araştırma laboratuvarları birçok müşkülle karşı karşıya kalmış bulunmaktadır. Zira İzoniazidide rezistan suşların ve atipik türlerin meydana çıkması ile, hakiki tüberküloz mykobakterileri ve atipiklerle saprofit AAR (asido—alkool—rezistan) ların tefriki teşhisi çok güçleşmiştir.

İzoniazidile temas gelmiş tüberküloz mykobakterilerinde husule gelen bünyeyi değişikliklerle, kazanmış oldukları yeni yeni karakterleri ve bunların diğer mykobakterilerden tefriki meselesi ise burada ele alınarak, Rezistans, Katalaz ve Virülans arasındaki münasebetleri aydınlatmaya çalışacağız.

Mykobakteriler arasındaki bu evsaf değişiklikleri, bakteri organizmasındaki enzimatik sistemle ilgilidir. J. Desbordes ve El. Fournier (7) bütün AAR bakterilerin enzimatik ekipmanlarının aynı veya çok yakın diastazlardan ibaret olduğunu ve virulan suşların avirulanlara nispetle «O» i daha fazla sarfetiklerini bildirmiş oldukları gibi, aynı araştırmacılar 1954 de (8) virulan faktörünün periferik olan lipidik zonda bulunduğunu ve bu faktörün mykobakterilerin in situ çoğalmalarında da mühim rol oynadığını bildirmişlerdir. H. J. Corper ve V. D. James (6) Mykobakteri enzimlerini, ancak yüksek canlı organizmalarda bulunabilen enzimler terkibinde olduğunu ve antibiyoterapinin bu enzim sistemine istinad ettiğini bildirmişlerdir.

Bilhassa enzimatik sistem üzerine tesiri ile müessir olmasından dolayı, İzoniazidinin tüberküloz tedavisine girilmesi kurulmuş olan düzen alt üst olmuştur. Bundan dolayı İzoniazid tedavisine başlanmasından az bir zaman sonra G. Mikkelsen (16), M. W. Fisher (10), J. R. Dubos (1953) in vitro olarak, W. Steenken ile E. Wolinsky (24) in vivo olarak İzoniazidide rezistan tüberküloz Mykobakterilerinin kolonyalar için virulanlarını kaybettiklerini bildirmişlerdir. Daha sonraları Rist, Libermann, Gumbach ve Levaditi (22) bunı araştırmacılar tarafından Steenken ve Wolinsky nin buluplarına yapılan itirazlara cevap vererek, İNH rezistan bakteri terkibi ile geç husule gelen hastalık lezyonlarının, bunlarla birlikte, az daldı oluz, bulunabilen hassas bakteriler tarafından husule getirildiğini bildirmekle beraber, İzoniazidide rezistan suşların atenuasyonuna uğrayan patojenitelerinin dahi B. C. G. ye nispetle çok daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bloch, Widelock ve Peizer (1) ve Motse, Weiser, Fusilo,

Dall ve Evans (19) a göre kolaylar üzerinde gayet bariz olan virulans atenuasyonu, fareler üzerinde tayin edilememektedir. Bist ve arkadaşları (23) göre ise 8 günlük Dulon yasası kültüründen 32—35 günlük *Errolens* 0,3 mgr. (takriben 0,25 mgr. canlı birim) zerk edilmiş zaman fareler nispeten aman olmaktadır. Almanya'da, Meissner (14) insanlardaki enfeksiyonları ele alarak 1200 yarı kâhil enfeksiyonundan hiç bir tanesinde, 90 çamaşa ait enfeksiyonları ise 6'undan spontan lüz INH rezistans tesbit etmiştir. Bunların virulansları ile çocuklardaki infeksiyon hakkında o zaman için hiç bir şey bilinememekte idi. Bu gün için inceleme işlemlerimizde daim bir literatüre tesadül edemedik.

Middlebrook (17) ve Wołosky, Smith ve Steucken (25) INH rezistans mykobakterilerin kolaylarda enfeksiyon hususunda getirmelerini katalaz aktivitelerinin kaybolmasına atfetmektedirler. Yine Middlebrook (16) yukarıki hususları göz önüne alarak, INH ile tedavi gören hastalardan teerrül edilen suşlarla ilk virulans denemelerini de yapmıştır. Kendisinde de sonra bu hususlar dahil pek çok kimsele, Ilanicki (3), Meissner (19), Noufflard (20) tarafından da ele alınarak denemiş ve daha ilerilere götürülerek tetkik ve teerrül edilmiştir.

Materiyel ve metod :

Memleketimizdeki INH rezistans suşların g'ütlüğe artması bilmesi INH rezistans, katalazik aktivite ve virulans arasındaki münasabetele araştırmaya zerk etti. Bunun için 1957 senesi zarfında ve 1958 senesinin 11 aylık devresinde Enstitümüze tüberküloz hakımı olan muayene için gelen patolojik materyallerden 1092 suş teerrül edilerek, bunlar üzerinde bir taraftan rezistansların tayini, diğer taraftan katalaz aktivitelerinin ölçülmesi ve INH'ya muhtelif derecelerde rezistans gösteren suşlar arasında virulans denemeleri yapıldı. Virulans denemeleri için bir taraftan teerrüli zerkler diğer taraftan da Neutral red reaksiyonunu kullandık. Kord fiktüle üzerinde herhangi bir araştırma yapamadığımızdan teerrüli olmayaktayız. Üzerinde bu faktörü de teerrülemiş eklemeyi bir vazife saymaktayız.

INH rezistans suşlardaki konsantrasyonlar muvacehesinde denedik. 0, 0,1 0,5, 1, 5, 10, 25, 50 μ g/cc. Kontrol tüple mukayese ederek aynı derecede üreyen en çabuk tüp suşun rezistans derecesini göstermekte ve üremeyen ilk tüp de hassasiyet konsantrasyonunu vermektedir.

Katalaz aktivitesi denemeleri için ise Almanya'da Borstel Tüberküloz araştırma Enstitüsünün kaliteli olan lüz metodu (2) kullanılmıştır. Kalitatif olarak ulat noktasızlığında dolay çabılamadık. Metod temiz bir lüz üzerine büyükçe bir damla reaktif konarak, üzerine iyi üremiş tüberküloz kültüründen bir öze dolusu koymaktan ibarettir. Katalaz tesbiti olduğu takdirde bir dakika içerisinde bir köpürme husule gelmektedir. Reaksiyon köpürme derecesine göre + ve ++ ile derecelendirilir. Katalaz aktivitesi azlığı zamanlarda ise \pm reaksiyonu ancak görülebilmektedir. Hiç köpürme husule gelmezse reaksiyon menfidir.

Neutral red reaksiyonu : Desbordes tarafından tadil edilen Dubos usulü kullanılmıştır (9, 12).

Tecrübi zerkler — İNH rezistan olarak bulunan suşlarını her birinden ikişer kobaya, arka bacadan inguinal nahiyeye 0,1 mgr. bakteri zerk edilmiştir. Zerkler her seferinde tartılmayıp, kendimize göre ayarlamış olduğumuz bir öze dolusu bakteri zerk etmekle yapılmıştır. Zerk edilen kobaylar 3 ay müşahedede bırakıldıktan sonra sakrifiye edilerek, görülebilen lezyonlardan B. K. kültürleri yapılmıştır. Elde edilen yeni kültürlerden tekrar kobay zerkleri yapılarak, lezyonları birinci zerkle elde edilen lezyonlarla mukayese edilmiştir.

Ç A L I Ş M A L A R I M I Z

Yukarılarda da arz etmiş olduğumuz gibi 1957 senesi zarfında ve 1958 senesinin 11 aylık devresinde tecrid edilen suşlar üzerinedir. Ancak 1957 de tecrid etmiş olduğumuz 546 adet suşumuzun katalaz aktiviteleri tamam olarak yapılmamıştır. Bunlardan ancak tecrübelerimize girenlerin katalaz aktiviteleri ölçülmüştür. 1958 senesinin 11 aylık devresinde tecrid edilen bütün suşların katalaz aktiviteleri tayin edilmiş ise de, virulans deneyleri ancak muhtelif derecelerde İNH ya mukavemet gösterenlerden 98 suş üzerinde yapılmıştır.

Bu 23 ay zarfında tecrid edilen suşlarımızdan 1098 ne ait İNH rezistans sonuçları aşağıdaki cetvelde arz edilmiştir :

$\geq 0,1 \gamma / cc.$	$0,1 \gamma / cc.$	$0,5 \gamma / cc.$	$1 \gamma / cc.$	$5 \gamma / cc.$	$10 \gamma / cc.$	$25 \gamma / cc.$	50γ
442	204	112	153	52	38	27	74

Bu vaziyete göre denenen memleket suşlarının 442 si (% 40) İNH ya hassas olup, geri kalan 656 ı (% 60) ise İNH ile temasa geldiğinden az çok bir mukavemet kazanmışlardır. Bunlardan bilhassa 191 adedi (% 17,4) aşağılarda arz edeceğimiz vaziyete göre oldukça yüksek bir mukavemet gösterdiklerinden, bunları az virulan veya virulanların kaybetmiş suşlar teşkil etmektedir. Bu oldukça yüksek bir rakamdır. Mamafih bunun hastaların lehine veyahut aleyhine olup olmadığını şimdilik söyleyemeyeceğimiz gibi, bu gibi mukavim bakterileri saçan hastaların muhitleri için ne gibi bir tesir yaratacağını ancak istikhal tayin edecektir. Meissner (14) göre İNH rezistan suşlarla, bilhassa kâhilller arasında yeni enfeksiyonlar görülmemektedir. Ankarada N. Karasu, O. Öger, A. Gürsel ve H. Gürses (13) in yapmış oldukları araştırmalara göre 100 açık tüberkülozlu ailenin içerisinde 19 nun İNH rezistan basil sağtıkları tesbit edilmiş olduğu gibi, bunların aile efratları arasında hiç bir yeni enfeksiyon tesbit edilememesine mukabil, İNH ya hassas bakteri saçanların ailelerinde % 35 nisbetinde yeni enfeksiyonlar bulunmuştur.

Daha evvelce de arz etmiş olduğumuz gibi İNH rezistan suşlar, hiç olmazsa tec-

silbe hayvanları için patojenlerini kaybetmektedir (1, 19, 22, 24, 27) ve gene biliyoruz ki avirulan suşlar ile sızprofüt AAR lar Neutral red ile menfi reaksiyon (8, 11, 21, 25, 26), yani neutral red boyanmaz almayıp boyanmaz olarak kalmakta ve katalaz aktiviteleri de değişmemektedir.

Ancak bu yukarıdaki hususlardan iyi tehiz edilmiş laboratuvarı bulunmayan hastanelerimizde laylaklanabilir miyiz? Bu maksatla 1956 senesinde 548 suşumuz üzerinde katalaz testleri yaparak elde etmiş olduğumuz neticeler aşağıdaki tabloda arz edilmiştir :

Tablo 1

Katalazik Aktivite	Kültür adedi	INH Rezistans derecesi E'ce olarak							
		Hassas		Halif Rezist.		Modere Rez.		Rezistans	
		> 0,1	0,1	0,5	1	5	10	25	50
Positif	432	86	89	92	107	50	8	0	1
Negatif	116	0	0	0	2	7	22	40	56
Yoktur	548	86	89	92	109	57	30	40	57
% Kat +		100	100	100	99,17	99,2	26,6	0	1,90
% Kat -		0	0	0	1,83	0,8	73,4	100	98,1

50 %ce. INH REZİSTAN ve KATALAZ + olan bir adet suşu ATİPİK olduğu sonradan yapılan tetkiklerle anlaşılmıştır.

Yukarıdaki tablolarda görüldüğü üzere etki etmiş olduğumuz 548 suştan 432 adedi katalaz müsbet, 116 adedi ise katalaz menfi olarak bulunmuştur. Bunlar INH konsantrasyonlarına göre hesaplanacak olursa hassas suşlarda katalaz aktivitesi % 100 müsbet iken, halif bir rezistans kazanmış olanlarda % 96 c. müsbet rezistans olanlarda daha da düşmekte ve katalaz müsbet olanlar ancak % 26 müsbetinde kalmakta, negatif olanlar ise % 74 de yükselmektedir. Fazla rezistans olanlarda bu nisbet tamamen hüriz olup katalaz negatifler % 100 e çıkmakta, pozitifler ise kaybolmaktadır.

Gene in vitro olarak, virulans hakkından yazmış olduğumuz Neutral red testi ise gerek katalaz müsbet ve gerekse katalaz menfi olanlarda daima müsbet olarak bulunmuştur. Bu son test daha yukarılarda söylediklerimizle tamamen tezat halindedir, çünkü yukarılarda demiştik ki virulans suşlar neutral red müsbet, avirulanlar ise menfi reaksiyon vermektedir. Gene demiştik ki INH rezistans suşların virulansları azalmakta veya avirulan hale geçmektedirler. Halbuki ise daha aşağılarda da arz edeceğimiz veçhile kobaylar üzerinde tamamen avirulan olan suşlarımız bile Neutral red testi ile müsbet çıkmışlardır. Bu reaksiyonda kontrol olarak kullandığımız *H. Ra*, *Myc. Phlei*, *Myc. Lacticola*, *Myc. Fish*, *Myc. Marianum* Chauvire ve Danimarka Devlet Serum

Eustitüsü menşeli iki saprotif suşumuz muntazaman menfi netice vermişlerdir. Bunlara ilâveten kullandığımız B, C, G suşumuz ise tatminkâr neticeler vermemişler. B.C.G. mesulîlik suşun yapısına göre değişmektedir.

In vivo olarak yapmış olduğumuz virulans deneyleri :

In vivo olarak yapmış olduğumuz virulans deneylerinde 18 adet 5 γ /cc ye, 11 adet 10 γ /cc ye, 18 adet 25 γ /cc ye ve 51 adet 50 γ /cc İzoniazide mukavim ki ceman 98 adet suş üzerine İnhisar etmektedir. Bunlara ait protokol cetvelleri ve diagramı cıvelî ekli olarak gösterilmiştir :

Suş numarası ve Bez derecesi	Katoliz Reaksi	İnvatrol ret İnd	Zerkten 3 ay sonra görülen lezyonlar	Netice
5 γ/cc				
525/57	+	+	H. H.	Avirulans
524/57	+	+	İnkul gangl. büyük, H	Az virulans
525/57	+	+	H. H.	Avirulans
8/58	-	+	İnkul obse	Az virulans
49/58	+	+	H. H. İnkul gangl. hafif büyük	Az virulans
57/58	+	+	Bütün İnkul gangl. büyümüş	Virulans
158/58	-	+	" " "	"
157/58	+	+	Aynı derekte büyük, H. H. kılı ++	"
218/58	0	+	İnkul gangl. büyümüş	Az virulans
365/58	+	+	Zerk yerinde obse, köhür ++	Virulans
358/58	+	+	İnkul gangl. ++, Dufakta nodul +	"
680/58	+	+	Zerk yerinde lokalizasyon	Az virulans
857/58	++	+	Herkes İnhisarizasyon	Virulans
925/58	+	+	Zerk yerinde lokalizasyon	Az virulans
1047/58	+	+	" " "	Az virulans
1086/58	-	+	İnkul gangl. ++, Dufak ++,	Virulans
1123/58	0 ?	+	H. H.	Avirulans
1179/58	+	+	İnkul gangl. ++, Dufak +	Virulans
10 γ/cc				
5127/57	0 ?	+	Zerk yerinde obse, İnkul +	Az virulans
147/58	0	+	H. H.	Avirulans
274/58	+	+	İnkul gangl. +, H.	Az virulans
676/58	0	+	İnkul ve İnkul gangl. +	Az virulans
822/58	0	+	İnkul ve İnkul ++, Zerk yerinde +	Az virulans
817/58	0 ?	+	H. H.	Avirulans
89/58	-	+	İnkul +, Zerk yerinde obse	Az virulans
903/58	0	+	H. H.	Avirulans
1013/58	0	+	H. H.	"
1054/58	±	+	İnkul +, İnkul +, Dufak +,	Virulans
1055/58	0	+	İnkul ve İnkul gangl. +	Az virulans

Suğ numarası ve Rez derececi	Katalar Reaka.	Neutral red test	Zerkten 3 ay sonra görülen lezyonlar	Notice
25 γ/cc				
4984/57	0	+	N. N.	Avirulan
5437/57	0	+	N. N.	"
41/58	0	+	N. Zerk yerinde ufak nodül	"
42/58	0	+	N. N.	"
114/58	0	+	N. N.	"
120/58	0	+	N. N. (İlakat +)	"
124/58	0	+	N. N.	"
318/58	0	+	N. N.	"
319/58	0	+	N. N.	"
512/58	0	+	N. N.	"
582/58	0	+	N. N. (Zerk yerinde ufak nodül)	"
603/58	0	+	N. N.	"
648/58	0	+	N. N.	"
802/58	0	+	N. N. (İlakat +)	"
863/58	0	+	N. N.	"
1007/58	0	+	Zerk yerl ufak abse, İlakat +	Az virulan
1020/58	0	+	N. N.	Avirulan
1077/58	0	+	N. Zerk yerl ufak abse	"
50 γ/cc				
3079/57	0	+	N. N.	Avirulan
4939/57	0	+	N. N.	"
4970/57	0	+	N. N.	"
4992/57	0	+	N. N.	"
5147/57	0	+	N. N.	"
5206/57	0	+	N. N. İlakat +	"
5275/57	0	+	N. N.	"
53/58	0	+	N. N.	"
56/58	0	+	N. N.	"
63/58	0	+	N. N.	"
84/58	0	+	N. N.	"
85/58	0	+	N. N.	"
90/58	0	+	N. İlakat +	"
94/58	0	+	N. N.	"
[*] 114/58	0	+	N. N.	"
174/58	0	+	N. N.	"
181/58	0	+	N. N.	"
190/58	0	+	N. N.	"
208/58	0	+	N. N.	"
230/58	0	+	N. N.	"
305/58	0	+	N. N.	"
318/58	0	+	N. N.	"
350/58	0	+	N. N.	"
469/58	0	+	N. N.	Avirulan
N. == Lezyon yoktur			[*] == 114/58 numaralı suğumuz	
N. N. == Her iki hayvanda lezyon yok			25/cc +++++, 50 /cc ++	
++ == Az lezyon görülmüştür			İnak rezistandır.	

Şişir numarası ve gün deneyi	Kültür Rezika	Neutral tafi test	Zarfları 2 ay sonra görülen harputlar	Notlar
50y/ve				
426/28	0	+	16. 11. 1954	+
508/28	0	+	17. 11.	"
578/28	0	+	18. 11.	"
594/28	0	+	19. 11.	"
617/28	0	+	20. 11.	"
647/28	0	+	21. 11.	"
677/28	0	+	22. 11.	"
723/28	0	+	23. 11.	"
761/28	2	+	24. 11.	"
775/28	0	+	25. 11.	"
795/28	0	0	26. 11.	"
827/28	0	+	27. 11.	"
870/28	0	+	28. 11.	"
917/28	0	+	29. 11.	"
918/28	0	+	30. 11.	"
1027/28	0	+	1. 12.	"
1038/28	0	+	2. 12.	"
1058/28	0	+	3. 12.	"
1070/28	0	+	4. 12.	"
1090/28	0	+	5. 12. Zerk yeri ufak abes	"
1037/28	0	+	6. 12.	"
1041/28	0	+	7. 12.	"
1049/28	0	+	8. 12. Zerk yeri ufak abes	"
1094/28	0	+	9. 12.	"
1101/28	0	+	10. 12.	"
1102/28	0	+	11. 12.	"
1115/28	0	+	12. 12.	"

Yukarıki protokol celvelinin tekkiklerinden de görüldüğü üzere aynı müddet İNH ile temin ve rezistans hale gelmiş bulunan Mykubakteri anpları, virulanları çok azalmakla beraber, yine de hafif bir virulanları haki kalmaktadır. Bunları yematiye edecek olursak :

Çevre 2

İNH Rezistans değeri	Şişir ml	Kültür		Neutral İNH		Kebaylarda virulan			
		+	0	+	0	Virulan	Hafif abesite	Farklı abesite	Avirulan
5 g/ve	18	16	2	18	0	3	4	4	2
10 g/ve	11	3	8	11	0	1	2	4	4
25 g/ve	18	0	18	18	0	0	1	6	11
50 g/ve	51	1	50	50	1	0	0	7	44
Yekün	98	29	78	87	1	9	7	21	61

Görürüz ki :

1 — Tüberküloz Mykobakterileri İNH ya mukavim olmalarına rağmen, bu mukavemet % 7/ce yi geçmediği takdirde katalaz aktivitelerinde husule gelen değişiklik gayet hafif olup, virulansları da hemen hemen animal bakterileriyle olduğu gibi devam etmektedir. Demek ki 10 suşun ancak iki tanesi tamamen avirulan bir hal gösterip, geri kalanlar hafif, bazılarında virulans azalmış olmasına rağmen, yine de virulan olarak bulunmuşlardır. Bunlardan elde edilen matriyelden kültür ve yeniden katalaz testi ile koyay zerkleri yapıldığında normal virulan ve katalaz aktivitelerini kazanabilmektedirler.

2 — İNH rezistans biraz daha yükselip 10 %/ce ye çıktığında, katalaz azim sistemi bulunmakta olup % 70 — % 75 i negatif vaziyete geçmekte ve virulansları da çok daha azalmaktadır ve % 70 i hemen hemen avirulan hale geçmektedir. 10 %/ce ye rezistan bakterilerde zerk edilen hayvanlardan elde edilen kültürlerle yapılan ikinci zerklerden, birincilerden daha fazla reaksiyonlar husule gelmemektedir.

3 — İNH rezistans 25 %/ce ye yükseldince katalaz ferment sistemi tamamen bulunmuş olduğundan, basiller ile hemen hemen tamamen avirulan hale geçmiş ve hafif virulan kalanlar fazlası ile aynü olmuş olduğundan, husule getirdikleri lezyonlar ancak zerk yerlerinde mahsur kalmakta veya eivar ganglionların da azarak lokal bir patojenite göstermektedir. Bu gibi ganglionlardan yapılan B. C. G. kültürleri daima menfi kalmaktadır.

4 — İNH rezistans 50 %/ce ye kadar yükseldiğinde ise, Mykobakteriler virulanslarını hemen hemen tamamen ve hiç olmazsa teorîbe şartlarımızda, koyalarda lezyon husule getirme kabiliyetlerini kaybetmektedirler. Bunların hiç bir tanesinden müsbet kültür elde edilemediği gibi, aza ekstreleri ile zerk edilen koyalarda da herhangi bir lezyon husule gelmemiştir. 50 %/ce İNH ya mukavim tüberküloz mykobakterilerinin husule getirdikleri lezyonlar ancak B. C. G. suşunun husule getirdiği lezyonlar kadardır.

5 — İNH rezistan tüberküloz mykobakterileri ile zerk edilen koyalarda, zerkten iki ay sonra yayılan allerji virajı kontrolünde, viraj % 100 olarak müsbet bulunmuştur.

6 — Mykobakteriler İNH rezistans ve katalaz aktiviteleri nazarı itibara alınarak, hakiki tüberküloz mykobakterileri (İnsan ve sığır tipi) ve diğer mykobakteriler (kuz tipi, atipikler ve saprofitler) diye tefrik edilebilmektedir.

7 — İNH rezistan tüberküloz mykobakterilerinde virulansın çok azalmasıyla mukabil, cito—şimik virulans testlerinden Neutral red testi müsbet kalmaya devam etmektedir.

İNH rezistan tüberküloz mykobakteri suşlarının, zamanla virulanslarını kazanıp kazanmadıkları ve B. C. G. suşu gibi ağı vazifesini görüp görmediğini anlayabilmek üzere çalışmalarımız devam etmektedir.

Son sıralar zarfında mykobakteriler sınıfında birbirlerinden tefriklere güç olan yeni yeni AAK mutant veya varyantlarının meydana çıkması olduğunu ve bunların bölünme araştırma laboratuvarlarını mümkün duruma sokması bilimimizin daha büyük bir başarıya ulaşmış olduğunu. Muntazam laboratuvarı bulunmayan hastanelerimizde dahi, bunları birbirlerinden tefriki mümkün kılınarak için bu araştırmayı yapmayı uygun bulduk.

Yukarıda arz etmiş olduklarımıza göre, tüberküloz tedavisi sahasında geniş bir yer teşkil etmekte olan İnzalazide karşı şu geçişçe memleketimizde de rezistan mutant veya varyantlar bulunmaktadır. Bu rezistan varyantların bu ilaç tesiri altında gelecekte olan otomatik sistem hazırlıklarından dolayı, virüsları da araştırılmaktadır. Bu hususlar Midllebrook (16), Fisher (10), Stecken ve Wolinsky (21) taraflarından bildirilen bulgulara tamamen uymaktadır. Fakat müzahadeletimize göre bu virüsları azaltma-ya ancak muayyen bir rezistan derecesinden sonra husule gelmektedir. Çünkü 5 %/cc. INH ya mukavim varyantlarda virüsları husule kaybolmaz ve lezyonlar muayyen peşiklerle husule gelmektedir. Bu lezyonların, H.S. Löhrmann, Grambach ve Lavaditi (22, 4) taraflarından bakteri popülasyonları içerisinde, az dahi olsa bulunması hassas bakteriler tarafından husule getirilmekte olduğu bildirilmektedir.

Denemiş olduğumuz suşlarda virüsları tayini için Dubos'un Desbordes tarafından tahlil edilmiş bulunan süto—gimik (R9) test ile kısmen Handarov ve Chevez (11) testini de kullandık (sade, sonuçları virüsları olan bu suşlarda, reaksiyon daima müşahade edilecek olmasıyla mukabil in vivo tecrübelerimizi tutmamakta idi. Çünkü in vivo tecrübelerimiz, hiç olmaması tesadüfe yaptıklarımıza göre bir virüsları atenuasyonunu ve kaybolmasını göstermektedir ki bu da Richmond ve Cumminge (21) in bulgularına tamamen uymaktadır.

Gene biliyoruz ki INH rezistans ile tüberküloz mykobakterilerinin katalaz aktiviteyi arasında bir münaselet vardır. Çünkü Bönickke (2) ve Cohn, Kowitz, Oda ve Midllebrook (5) a göre bir suş ne kadar rezistan olursa katalaz aktivitesi de o nispette düşük olur. Bönickke'ye göre 10 %/cc. INH rezistan suşlar genellikle katalaz negatiflerdir. Fakat bu kompozisyona mukavim suşlar arasında, bazen hafif bir nispetlik gösteren suşlar da olabilir. Nitekim protokol cetvellerimizi tetkikinde bu husus hariz olacak üzere görülmektedir. Çerez Bönickke (2) ve çerezde memleketimizde yapılmış olduğumuz tecrübelerle göre mykobakterilerin (insan ve sıfır tipleri hariç, bütün diğer nesneleri (kuş tipi suşlar, atipik ve saprofit) mykobakteriler) INH rezistansları 50 %/cc ye değin, 100 %/cc ye dahi yükseltilecek olursa katalaz aktiviteyi de düşürüp müşahade olarak kalmaya devam etmektedir.

Bu vaziyete göre, elde tefriki teşhisi teşah eden bir Mykobakteri suşunun, hakiki tüberküloz suşu olup olmadığını anlamak için bunu 50 %/cc veya 100 %/cc INH ya mukavim vaziyete getirdikten sonra, yapılan katalaz testi ile katıyetle tayin etmek

mümkündür. Böyle bir suş rezistan hale getirildikense sonra, katalaz aktivitesi kaybolursa suş hakiki tüberkülar mykobakterisi olup ya insan veya sığır tipidir. Katalaz aktivitesinde hiç bir değişiklik husule gelmedikçe tabiiyle, aynı özellik kalmaya devam ettiği tabiiyle ise hakiki tüberkülar olmuyor ya koyun ya at-pik veya domuzda bir saprofitir. Bu sonuçlarını listelerinden teftihimiz ammal laboratuvar sonuçları ile yapılmaktadır.

N e t i c e

Laboratuvarımızda tesadüfen elde edilmiş 1090 adet Tüberkülar Mykobakterisi suşu üzerinde bir taraftan INH rezistans diğer taraftan da Katalaz aktivitesi tesadüfen ve vitulus detarmenteri yapılarak 17 INH rezistans, Katalaz aktivitesi ve Vitulus arastırılmalı sonuçları = 7 arastırıldı. Elde edilen sonuçlar aşağıda arz olunmaktadır.

1 — INH rezistans tabii olarak — Mucilebet suşlarımızın % 40 i INH kararsız olup, suşı kalan % 60 i mutasyona uğradıkları bir noktasında kazanmışlardır. Bunlardan kalan % 17.4 ü sıklıkla çok noktasında potansiyellerinden az vitulus veya vitulus-örneği kaybetmiş suşlar grubuna teşkil etmektedirler.

2 — INH rezistans suşlarımızın 116'si (% 21) katalaz aktivitesini de kaybetmişlerdir.

3 — Kuz üşü, Atipik ve Saprofit mykobakteriler rezistan hale geldiklerinde dahi katalaz aktivitesini muhafaza etmektedirler.

4 — Katalaz aktivitesini tamamen kaybetmeyip eser halinde katalaz aktivite gösteren 57 %'i INH rezistans suşlar, çok az vitulus alımlarına rağmen, hayvan pasajından sonra katalaz aktivitesini yeniden kazanabilmektedirler.

5 — INH rezistans 10 %'e ya yükselince katalaz anam sistemi tamamen bozulmakta ve suşların % 70 — % 75 i meadî vaziyete geçmektedir. Bu gibi suşlar hayvan pasajından sonra katalaz aktivitesini yeniden kazanamamakta ve vitulusları da çok az sayıda bulunmaktadır.

6 — INH rezistans 25 %'e ya yükseldiğinde suşlarda katalaz aktivitesi hiç kalmayıp % 100 menfi hale geçmekte ve vitulusları da eser halinde inkilap etmektedir.

7 — INH rezistans 50 %'e ya geldiğinde ise Tüberkülar Mykobakterilerinin husule getirebildiği hayvan, ancak B. C. G. suşunun husule getirebildiği hayvanlar kadardır.

8 — INH rezistans Tüberkülar Mykobakterileri ile arık edilen kabaşlarda allerji virüsü % 100 dür.

9 — Suşların teftih bakımından — Mykobakteriler INH rezistans ve katalaz ak-

tivitelesi nazarı ilhale alınarak Hakiki Tüberküloz Mykobakterileri (İnsan tipi, Sığır tipi) ve diğer Mykobakteriler (Kuş tipi, atipikler ve saprofitler) diye tefrik edilmiştir.

10 — İNH rezistan Tüberküloz Mykobakterilerinde, virulansın çok azalmasına mukabil, cito—gimik virulans testlerinden Neutral red testi müsbet kalmaya devam etmektedir.

11 — İNH rezistan tüberküloz soğalarının zamanlı virulanslarını kazanıp kaybetmelerini ve B. C. G. sıçır gibi ağı suyu vazifesini görebilip görmezliğini anlayabilmek üzere çalışmalarımız devam etmektedir.

B İ B L İ O G R A F İ

- 1 — Block, H. D. Whitehead and others - *Am. Rev. The.* 1933 — 68 — 734.
- 2 — Block, H. — *Jahrbuch für Infekt.* — 1936/37 p. 33 — 372.
- 3 — Dauterle E. — *Die Naturwissenschaften* 1935 — 11-12 16 u. 202/203.
- 4 — Coley (M.L.), Orr (C.), Korte (C), Middlebrook (G) *Am. Rev. The.* 1934 — 70 — 465.
- 5 — Coley (M.L.), Orr (C.), Korte (C), Middlebrook (G) *Am. Rev. The.* 1934 — 70 — 441.
- 6 — Cooper (H.L.), Jones (V.S.) — *Am. Rev. The.* 1932 — 62 — 772.
- 7 — Debusche (J) et Fournier (J) — *Ann. Inst. Past.* 1930 — 70 — 216.
- 8 — Debusche (J) et Fournier (J) — *Rev. Immunol.* 1934 — 18 — 36.
- 9 — Debusche (J) et Fournier (J) — *C. R. Soc. Biol.* 1931 — 115 — 2867.
- 10 — Fisher (D.W.) — *Am. Rev. The.* 1932 — 62 — July.
- 11 — Haeffner (P) — *Rev. Immunol.* 1934 — 18 — 67.
- 12 — Haeffner (P) et Chervy (M) — *Ann. Inst. Past.* 1933 — 94 — 1034.
- 13 — Kocim (N), Özer (O), Göncü (A), Altın (H) — *Tüberküloz ve Toraks İnceği Altında*,
- 14 — Mészery (G) — *Deutscher art Klinik der Tub.* 1935 — 118 — 293.
- 15 — Mészery (G) — *Jahrbuch für Infekt.* 1936/37 p. 316/317.
- 16 — Middlebrook (G) — *Am. Rev. The.* 1932 — 62 — July.
- 17 — Middlebrook (G) — *Am. Rev. The.* 1934 — 68 — 471.
- 18 — Middlebrook (G) — *Am. Rev. The.* 1934 — 70 — 603.
- 19 — Moore (W.C.), Wolcott (H.L.), Payne (M), Hill (H.C.), Krum (J.G.) — *Am. Rev. The.* 1934 — 68 — 404.
- 20 — Nottlund (H) — *Ann. Inst. Past.* 1935 — 98 — 325.
- 21 — Richman (C.), Channing (M) — *Am. Rev. The.* 1930 — 60 — 622.
- 22 — Rich (N), Liberman (G), Gramlich (P), Leymühl (J.C.) — *Revue de la Tub.* 1933 — 10 — 426.
- 23 — Rich (N) ex art. Leymühl — *Revue de la Tub.* 1935 — 10 — 676.
- 24 — Rosenow (W) and Wofford (E) — *Am. Rev. The.* 1933.
- 25 — Viallet (J), Tamm (J) — *Ann. Inst. Past.* 1933 — 82 — 146.
- 26 — Waltham (E), Smith (M), Rosenow (W) — *Am. Rev. The.* 1934 — 72 — 768.
- 27 — Kazam (N), Ghad (A) — 31 set Türk Tub. Kong. (1932) 1935.

UNE ETUDE SUR LA RELATION ENTRE L'INH RESISTENCE, L'ACTIVITE CATALASIQUE ET LA VIRULENCE DES SOUCHES DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Dr. ARIE GISEL

L'introduction de l'INH dans le domaine thérapeutique de la Tuberculose, a mis certaines problèmes à résoudre, durant les dernières années. Les changements des caractères de *Mycobacterium Tuberculosis* isolés en rapport avec l'isolement, a posé la question du diagnostic différentiel des mycobactéries.

Ces modifications sont en étroite relation avec le système enzymatique des Mycobactéries. De Linton et Funtley (17) ont prouvé en 1950 que les souches virulentes ont une P 455 la plupart plus que les avirulents. En 1951 (18) ont écrit que le facteur de virulence des *Mycobacterium* se trouve dans le sous type que l'enzyme P 455. Cooper et Jones (19) les mycobactéries ont une enzyme catalasique semblable à celle des *Bacillus anthracis* et que l'acidité est liée au type et au sous-type. Nous sommes convaincus que Willebroek (11), F. Ho (10) en 1952 en travaillant les souches Steiner et Wolinsky (21) de souches avirulentes la diminution de la virulence des souches mycobactéries isoniazido-résistantes. Plus tard H. J. Chernin, Gendreau et Urvilal (22) ont expliqué le retard de l'apparition de lésions tuberculeuses par l'isolement des souches résistants à l'isoniazide et ils ont écrit que la pathogénicité de ces Mycobactéries est supérieure à celles des souches de H. C. C.

D'après Bloch, Willebroek et Peizer (14), puis Mason, Weiser Fuchs, Dall et Evans (19) l'atténuation de la virulence des mycobactéries qui est notée sur les volailles est pratiquement imperceptible sur les souris. Mais d'après Ho et al. (23) les souris succombent rapidement si on inocule les animaux après de 32 — 35 jours par une emulsion de 0,5 cc. des bactéries isolées sur le milieu de Dubos. Quant aux infections humaines, en examinant 1200 souches isolées de chez les adultes présentant une primo-infection et 90 souches de primo-infection des enfants Meisner (14) n'a pu trouver la résistance spontanée que chez six enfants. Willebroek (11), Wolinsky, Smith et Steiner (25) ont expliqué que l'atténuation de la virulence des mycobactéries tuberculeuses isoniazido-résistantes, est en relation avec le changement de l'activité catalasique de ces mycobactéries.

Materials et methods

Ayant observé que les souches isoniazido-résistantes augmentent graduellement chez nous, nous nous sommes proposé de rechercher une relation entre l'isoniazido-résistance, l'activité catalasique et la virulence de ces mycobactéries isolées.

Pour la situation de la résistance nous avons employé les concentrations suivantes: d'isoniazide 1 — contrôle, 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 25, et 50 μ /cc.

A cause de la manque de l'appareillage, pour la mesure de l'activité catalasique, nous nous sommes de la méthode qualitative sur lame employé à Barcé (12).

Pour la mesure de la virulence des souches nous nous sommes servi d'un part des inoculations aux cobayes et d'autre part du test au rouge neutre de Desbordes (9, 12). Les cobayes inoculé ont été surveillé pendant trois mois et puis sacrifiés. De chaque les lésions observé à l'autopsie nous avons pratiqué des subcultures sur Löwenstein-Jensen et de ces dernières cultures nous avons réinoculé des cobayes.

Nos expériences

Dans nos essais nous avons employé les souches des mycobactérium (1) circulant isolés durant l'année 1957 et les 11 mois de l'année 1958.

Nous avons été l'isoniazide — résistants de 1093 souches et l'activité catalasique sur 518 souches, tandis que les essais de l'infection ont été pratiqué sur 93 souches résistant à des éfiférovies doses de l'isoniazide.

Les résultats du tirage de la résistance envers l'isoniazide sont les suivantes :

0,1	0,1	0,5	1	5	10	33	50 γ/ce
142	204	112	153	52	30	27	74

Les chiffres écrits plus haut nous montre que les 142 (30 p. 100) des nos souches isolés sont sensibles et le reste de 650 (60 p. 100) ont gagné une certaine résistance envers l'isoniazide. Parmi ces souches les 191 (17,4 p. 100) forment le groupe des souches hautement résistants. C'est un chiffre assez élevé, mais nous ne savons pas encore si cette résistance aspielle est en faveur ou en défaveur des malades et leurs entouages. D'après Meisner (11) surtout parmi les adultes il n'y a pas de nouvelles infections avec des bacilles résistants à l'isoniazide. Karara, Öger, Günel et Gürses (13) en étudiant à Ankara une enquête sur 100 familles des tuberculeux actifs, ont trouvé 19 cas qui disséminaient des bacilles résistants à l'isoniazide. Dans les familles de ces disséminateurs des bacilles résistants, ils n'ont trouvé aucune nouvelle infection, tandis que parmi les familles des malades disséminateurs des bacilles sensibles à l'isoniazide ils ont trouvé 35 p. 100 de nouvelles infections.

Nous savons que les bacilles tuberculeux isoniazido — résistants, au moins pour le cobayes perdent leurs pathogenités (1, 19, 22, (24, 27) et en plus nous savons que les bacilles non pathogènes et saprophytes donnent une réaction négative au test de Rouge Neutre (8, 11, 21, 25, 26). En profitant de ces points connus, nous nous sommes conduit à des conclusions profitables dans nos hôpitaux qui n'ont pas des laboratoires bien équipés. Dans ce but nous avons pratiqué les tests d'activité catalasique sur 148 des nos souches. Le tableau No. 1 c) — les montre les résultats obtenus :

Tableau No. 1

Activité catalytique	Nombre des souches	Taux de résistance à l'INH en Y cc.							
		Sensibles		Lég. rési- tant		Mod. rési- tant		Fort rési- tant	
		0,1	0,1	0,5	1	5	10	25	50
Positive	432	86	88	92	107	59	8	0	1
Négative	116	0	0	0	2	2	22	40	50
Total	548	86	88	92	109	61	30	40	51
Cat. + %		109	100	100	98,17	96,2	26,6	0	1,9
Cat. - %		0	0	0	1,83	3,8	73,4	100	98,1

Ce tableau nous montre que, parmi les 548 souches examinées, 432 ont une activité catalytique positive et 116 l'ont négative. Il nous montre encore que l'augmentation de la résistance envers l'isoniazide, diminue l'activité catalytique des bacilles. Mais le test au rouge neutre pratiqué pour les recherches sur la virulence des mycobactéries tuberculeux, nous a donné des résultats positifs qui est en contradiction avec nos données cités plus haut. Les souches H₂, Ra, Mycobacterium Phlei, Mycobacterium Smegmatis, Mycobacterium lacticola, Mycobacterium Fieb, Mycobacterium Marianum Chauvire et les deux souches saprophytes envoyées par l'Institut National des Serum de Danemark étaient toujours négatives. Notre souche de B.C.G. ne nous a pas donné des résultats satisfaisants, car la négativité de la souche change d'après l'âge l'écarter.

Les résultats obtenus in vivo : —

Pour nos essais in vivo, nous avons employé 18 souches résistants à 5 /cc, 11 souches résistants à 10 /cc, 18 souches résistants à 25 /cc et 51 souches résistants à 50 /cc et plus. Le protocole de ces expériences est montré dans le schéma ci-dessous. Si nous schématisons ces expériences :

Tableau No. 2

Taux de résis- tence à l'INH	Nombre des souches	Activité catalytique		Test au rouge neutre		Virulence sur cobayes			
		+	-	+	-	Virulent	Lég. atténué	Fort. atténué	Aviru- lents
5 /cc	18	16	2	18	—	8	4	4	2
10 /cc	11	3	8	11	—	1	2	4	4
25 /cc	18	—	18	18	—	—	1	6	11
50 /cc	51	1	50	50	1	—	—	7	44
TOTAL	98	20	78	97	1	9	7	21	61

On peut clairement voir que : — de nos 93 souches résistantes à l'isoniazide, 59 ont perdu ou diminué leur virulence (61 aviaires, 24 faiblement atténuées, 7 légèrement atténuées) et 9 des souches conservent leur virulence initiale. Et : —

1 — Si la résistance à l'isoniazide ne dépasse pas 5 γ /cc, la modification de l'activité catalytique n'est que peu définitive et la virulence chez les bœufs est pareille que celle des mycobactéries aviaires. Sur 21 souches employées 2 ont été classées aviaires, tandis que le reste ont été trouvés virulents ou légèrement atténués. Les subcultures obtenues de ces animaux regagnent leur virulence et leur activité catalytique.

2 — Si la résistance s'élève à 10 γ /cc, l'activité catalytique se trouve changée chez 39 — 7) p. 100 des souches qui perdent une grande partie de leurs virulences. Les subcultures de ce lot ne regagnent ni l'activité catalytique ni leurs virulences qui étaient perdues.

3 — Chez les souches résistantes à 25 γ /cc, le système de fermes catalytique étant complètement éteint, les souches de ce lot sont à peu près complètement aviaires sur terre une attention aviaire. Les pétales insérés aux animaux restent en point d'inoculation ou s'infectent légèrement aux ganglions cervicaux et ne montrent qu'une pathogénité locale. Les subcultures de ces ganglions donnent toujours des résultats négatifs.

4 — Chez les souches résistantes à 50 γ /cc, et au plus, dans les résultats de nos expériences, perdent à peu près complètement leur aptitude de se multiplier et de former des lésions tuberculeuses. Nous n'avons pas pu obtenir aucune culture positive dans ce groupe d'animaux, et les inoculations d'extrait d'organes ne nous a pas donné de nouvelles lésions. Les cultures produites par des souches de M. tuberculosis résistantes à 50 γ /cc, d'isoniazide se sont pas plus évanescentes et plus évolutives que celles produites par la souche de R.C.G.

5 — Le virage tuberculinique chez les cobayes inoculé par des souches de R. K. résistantes à l'isoniazide est de 100 de p. 100.

6 — En prenant en considération la résistance à l'isoniazide et l'activité catalytique des mycobactéries, on peut classer les classer comme bacille tuberculeux vrais (Myc. Tula. var. *Hominis* et *bovis*) et autres mycobactéries (aviaires, atypiques, saprophytes).

7 — Le test cito — chimique au rouge orant de Debardeur continue à donner des résultats positifs, même après que la virulence des mycobactéries tuberculeux résistants à l'isoniazide, est presque nulle.

Discussion

Dans les dernières années parmi les mycobactéries on voit des nouvelles mutants ou variantes qui rendent difficile la question du diagnostic différentiel des vrais

mycobactéries. Cette difficulté est prononcée surtout aux laboratoires cliniques mal équipés. Pour faciliter ces travaux de laboratoire nous nous sommes proposé à faire une série de recherches. On sait que l'emploi d'isoniazide dans le traitement de la tuberculose a dû créer la résolution de nouvelles problèmes, surtout sur la perte de l'activité catalasique et sur la virulence des mycobactéries tuberculeux.

L'atténuation de la virulence nous a été montrée par Maffelbrook (16), Fisher (10) Steenkis et Wolosky (24) et plus tard en Turquie par Kazan et Günel (27), mais les observations réalisées nous ont montré que cette atténuation ne commence que lorsque la résistance atteint ou dépasse le niveau de 5 γ /cc. Comme nous l'avons dit plus haut, pour la détermination de la virulence, nous avons employé la méthode d'inoculation au cobaye et la réaction de Desbordes (129). Dans une partie de nos essais nous nous sommes servis et de la méthode employée par Handerson et Chertoff (11). Mais comme ces souches isolées de résistants employé dans les essais prenaient leur origine des souches normales, les résultats de virulence in vitro ont été toujours en contradiction avec les essais in vivo sur cobayes.

On peut conclure de ce fait que les souches gardent leur caractère initial, même après que la zone lipidique périphérique responsable de la virulence, est partiellement détruit. Les tests tests cito-cinétiques de DeGos, Desbordes, Haduroy perdent (au moins pour les souches isoniazide résistants) leur valeur pour la détermination de la virulence.

Nous savons encore qu'il y a une étroite relation entre la résistance à l'isoniazide et l'activité catalasique des mycobactéries tuberculeux (25) et que les souches aviaires, les atypiques et les saprophytes, même les plus résistants, ne montrent aucun changement dans l'activité catalasique et continuent à rester positif.

Donc, si la question est de classer une mycobactérie, on n'a que lui rendre résistante à 50 γ /cc. ou 100 γ /cc. d'isoniazide et de rechercher son activité catalasique. Si la souche perd son activité catalasique, elle appartient au groupe de vrais bacilles tuberculeux (Myc. Tb. var. *Hominis* ou var. *Bovis*). Si elle conserve son activité catalasique, elle appartient au groupe d'autres mycobactéries (var. *Collinacea*, atypique ou saprophyte).

C O N C L U S I O N S

En étudiant les souches des mycobactéries tuberculeux isolés en Turquie, nous avons obtenus les résultats suivants :

I — Parmi nos souches de *Mycobacterium tuberculosis* les 40 p. 100 se sont montrés sensibles et les 60 p. 100 sont résistants à des concentrations diverses de l'isoniazide.

2 — 116 souches (21 p. 100) isoniazide résistants ont perdu leur activité catalasique.

3 — Les souches aviaires, atypiques et saprophytes que nous avons employé comme témoins, même rendus résistants à l'isoniazide, conservent leur activité catalasique.

4 — Les souches résistants à 5 γ /cc. d'isoniazide qui n'ont pas perdu complètement leur activité catalasique, peuvent regagner leur virulence et activité catalasique, après des passages sur cobayes.

5 — Les 70 — 75 p. 100 des souches résistantes à 10 γ /cc. d'isoniazide perdent leur activité catalasique, et, de telle souche, même après passage sur animal, ne regagnent plus leur activité catalasique. Ces souches restent peu virulentes.

6 — L'activité catalasique des souches résistantes à 25 γ /cc. d'isoniazide est 100 p. 100 négative. Leur virulence est considérablement diminuée.

7 — Les lésions produites par les souches résistants à 50 γ /cc. d'isoniazide, ne sont pas supérieures aux lésions produites par la souche du B.C.G.

8 — Le virage tuberculeux chez les cobayes inoculés avec des souches résistantes à l'isoniazide est 100 p. 100.

9 — En prenant en considération la résistance à l'isoniazide et l'activité catalasique des mycobactéries, on peut aisément les classer comme bacille tuberculeux vrais (Myc. Tb. var. *Hominis* et *Bovis*) et autres mycobactéries aviaires, atypiques, saprophytes).

10 — Le test cito-chimique au rouge neutre de Debarde continue à donner des résultats positifs, même après que la virulence des mycobactéries tuberculeux résistants à l'isoniazide, est presque nulle.

11 — Les travaux sur l'évaluation de la virulence et sur le pouvoir vaccinant des souches isoniazide résistantes continue encore. Nous espérons avoir les résultats prochainement.

L I T E R A T U R E

- 1 — Busch (H), Wisniewski (D) and V'Gar — *Am. Rev. Tub.* 1953—46—724.
- 2 — Blazek (E) — *Jahresbericht Borsig* 1954/55 p. 45—112.
- 3 — Blazek (E) — *Die Tierärztliche Wochenschrift* 1954 II/9 16 — p. 202/03.
- 4 — Cole (M.), Cole (C.), Mowbray (C), Middleton (O) — *Am. Rev. Tub.* 1954—70—407.
- 5 — Cole (M.), Cole Mowbray Middleton — *Am. Rev. Tub.* 1954—70—441.
- 6 — Cooper (H.J.), Zimm (Y.D.) — *Am. Rev. Tub.* 1952—65—727.
- 7 — Dubois (J.), Fournier (E) *Ann. Inst. Past.* 1953—75—216.
- 8 — " " " *Rev. Gén. Méd.* 1954—14—20.
- 9 — " " " *C. R. Soc. Biol.* 1953—145—1462.

- 10 — Fisher (M.W.) _____ *Am. Rev. The.* 1932—33—200.
- 11 — Hachberg (F.) _____ *Rev. d'Étude* 1934—35—62.
- 12 — Hachberg (F.) *Cherch. Lit.* _____ *Am. Inst. The.* 1932—34—1034.
- 13 — Kozma (N.), Gier (O.), Hübner (J.) et autres (M.) *Annales*.
- 14 — Wilson (G.) — *Revue des Études de Yale* 1933—34—226.
- 15 — Hachberg (F.) — *Zentralblatt Deutsch. Wiss.* 1933/34 p. 346-347.
- 16 — Hachberg (F.) _____ *Am. Rev. The.* 1932—33—200.
- 17 — Hachberg (F.) _____ *Am. Rev. The.* 1934—35—411.
- 18 — Hachberg (F.) _____ *Am. Rev. The.* 1934—35—322.
- 19 — Hachberg (F.), Wilson (G.), Gier (O.), Hübner (J.), Kozma (N.) *Am. Rev. The.* 1934—35—304.
- 20 — Hachberg (F.) _____ *Am. Inst. The.* 1932—33—225.
- 21 — Hachberg (F.) *Revue d'Étude* 1934 _____ *Am. Rev. The.* 1934—35—322.
- 22 — Hachberg (F.), Kozma (N.), Hübner (J.), Kozma (N.) — *Rev. de la Yale* 1933—34—332.
- 23 — Hachberg (F.) et al. _____ *Rev. de la Yale* 1933—34—332.
- 24 — Hachberg (F.) et Wilson (G.) _____ *Am. Rev. The.* 1932.
- 25 — Fisher (M.W.), Hachberg (F.) — _____ *Am. Inst. The.* 1932—33—719.
- 26 — Hachberg (F.), Wilson (G.) et Wilson (G.) — *Am. Rev. The.* 1934—35—309.
- 27 — Hachberg (F.) et Wilson (G.) — *Comptes Rendus de l'Académie Nationale des Sciences de la France*.

CANDIDA GUILLIERMONDI VE CANDIDA TROPICALIS İLE SALMONELLA O GRUP C, ANTİJENİ ARASINDAKİ MÜNASEBET

Doç. Dr. Namık ARSOYCAN [*]

Bundan evvelki bir yazımızda Kauffmann ile birlikte Ankara'da değişik orijinli olarak hastalardan tecriit edilen *C. albicans* suşlarında O grup C, yani salmonella 0:7 antijenini tesbit etmiştik (1). Keza Kauffmann Saccharomyces cerevisiae ile Salmonella hvittinghoas ve E. coli O grup 11 arasındaki antijenik benzerliğe işaret etmiş (3). Yine bazı cins levürlerde salmonella 0:7 antijeninin mevcudiyeti Flamm ve Knaz tarafından ayrıca bildirilmiş (2). Biz Candida grubundan olan diğer mantarlarda *C. albicans* hariç herhangi bir şekilde salmonella antijeninin tesbitine ait bir literatür malûmatına tesadül edemedik. Evvelki bulgulara istinaden acaba diğer candida cinslerinde salmonella O antijenlerinden birinin veya bir kısmının mevcut olup olmadığının sorulunu cevaplandırmak için aşağıdaki çalışma yapılmıştır.

Bu tecrübeler için arkadaşım Dr. H. Ekmen vasıtası ile Prof. Dr. N. F. Constant (Duke University, U.S.A.) ın kolokasyon suşlarından *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. Krusei*, *C. parakrusei*, *C. stellatoidea* ve *C. Guilliermondi* suşları temin edilmiştir.

Biz tecrübelerimizde evvelâ glikozlu Sabouraud vasatlarına ekilmiş bütün candida cinslerini polivalan salmonella serumu ile probe aglütinasyon yaptık. Bu deney neticesinde *C. tropicalis* ve *C. Guilliermondi*'nin merkür serumla gayet kuvvetli aglütinasyon verdiklerini müşahede ettik. Bu arada kontrol olarak *C. albicans* suşu da aynı neticeyi vermişti. Diğer candida suşları ise lîm aglütinasyonunda polivalan salmonella serumu ile negatif netice vermişlerdir. Bilâhase bütün candida suşları kontrol olarak *Candida albicans* kullanılmak üzere elimizdeki bütün O grup serumları ile teker teker lîm aglütinasyonuna tabi tutulmuş ve *Candida albicans* da olduğu gibi *C. tropicalis* ve *C. Guilliermondi* 0: 6, 7, 8 salmonella polivalan serumu ile pozitif reaksiyon vermişlerdir. Daha sonra 3 candida suşu 0: 6, 7 ve 0: 6, 8 salmonella serumları ile tûp ve lîm aglütinasyonuna tabi tutulmuş ve bunların (*C. Albicans*, *C. tropicalis*, *C. Guilliermondi*) sadece 0: 6, 7 salmonella serumu ile tûpte ve lîmde pozitif netice verdikleri görülmüştür. Bu 3 candida cinsi 0:6,8 salmonella serumu ile negatif netice vermiştir. *C. tropicalis*, *C. albicans* ve *C. Guilliermondi* ayrıca normal insan, normal tavşan ve tuzlu su ile yapılan kontrol aglütinasyonlarında da herhangi pozitif bir reaksiyon görülmemiştir.

[*] A. O. Top Fakültesi Mikrobiyoloji Enstitüsü (Dönetör : Prof. Dr. V. V. Akar)

O halde *C. tropicalis* ve *C. Guillermondi* suçlarının da *C. albicans*'la olduğu gibi 0: 6, 7 salmosella serumu ile tüp ve lümda pozitif bir aglütinasyon verir. 0:6,8 serumu ile bu reaksiyonu vermemesi bu suçların O grup *C.* yani 0: 7 salmosella antijenini taşıdığını göstermektedir.

H Ü L A S A

Bundan evvelki bir çalışmada *Cardiella albicans* suçlarının O grup *C.* salmosella antijenini taşıdığı tesbit edilmişti (1). Bu çalışmada ise diğer *Cardiella* suçların da salmosella antijen veya antijenlerinin bulunup bulunmadığını gayri ile yapılmıştır.

Bu çalışma için arkadaşım Dr. H. İkmen istatisti ile Prof. Dr. N. F. Conant (Duke University, U.S.A.)'ın kolleksiyon suçlarından *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. guillermondi*, *C. Krumi*, *C. parakrumi*, *C. schlotzkyi*, *C. Guillermondi* suçları temin edilmiştir.

Gilburti Salmosella serumlarına ilişkin bulunan bu suçlarda suçları ayırtmaya yardımcı salmosella serumu ile lüme aglütinasyonu yapılarak tüp ve lüme, *C. albicans*, *C. Guillermondi*, *C. tropicalis* ve pozitif aglütinasyon verdikleri görülmüştür. *C. albicans* bu deneylerde kontrol olarak kullanılmıştır. İlâmetle 3 eme camda suyu ile emilimdeki salmosella O grup serumları kullanılarak teker teker lüme aglütinasyonu yapılmış ve *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. Guillermondi* suçlarının 0: 6, 7, 8 pozitif olan serumu ile pozitif reaksiyon verdikleri görülmüştür. Bu deney ayrıca 0: 6, 7, 8 salmosella serumu ile tüplerle de yapılarak netice kesilebilmiştir. Daha sonra her 3 camda suyu ayrı ayrı 0: 6, 7 ve 0: 6, 8 salmosella serumları ile lüme ve tüp usulü ile aglütinasyonu yapılmış ve bunların 0: 6, 7 serumu ile pozitif reaksiyon verdikleri fakat 0: 6, 8 serumu ile negatif netice verdikleri tesbit edilmiştir. Ayrıca *C. Guillermondi* ve *C. tropicalis*'in normal insan, tavşan ve tuzlu su ile yapılan aglütinasyonları da negatif netice vermiştir.

O halde *C. tropicalis* ve *C. Guillermondi* suçları da *C. albicans* gibi O grup *C.* yani 0 : 7 antijenini taşımaktadır.

K İ T A P L A R

- 1 — Aksoy, N., Kauffman, F. *Acta Path. et Microbiol. Scand.*, Vol. XI, 245—246, 1957.
- 2 — Hanson, H., *Kunst. Ch. Zbl. Bakt. I. Orig.*, 100, 454, 1930.
- 3 — Kauffman, F. *Acta path. et microbiol. Scand.*, 24, 72, 1954.

ANTIGENIC RELATIONSHIP BETWEEN CANDIDA
GUILLIERMONDI AND CANDIDA TROPICALIS
AND SALMONELLA O GROUP
C₆, O: 7 ANTIGEN

SANDU ARSOYCAN M. B. [1]

In our previous publication (1) 1957, we have mentioned the presence of salmonella O group C₆, O: 7 antigen in three *Candida albicans* strains which were isolated from patients in Ankara. It was reported that antigenic relationships were also present between C₆, O: 7 group II and *Saccharomyces cerevisiae* and *S. hehningii* strains. Presence of same kind shared antigens (Salmonella O: 7) in *Leishmania* were also demonstrated by Flayon and Kame (2). No other information was available up to day for the presence of common antigens with salmonella in other types of *Candida* strains.

By depending on our previous observations, we have intended to check the other *Candida* types whether they have any of salmonella antigens.

Six type cultures (originally from the collection of Duke University, Dept. of Microbiology Prof. Dr. S. F. Cowart) were supplied us by the courtesy of Dr. H. Ekinç (Chief of the microbiology of our department) which were typical strains of *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. Kriegeri*, *C. parakriegeri*, *C. stellatoidea*, *C. Guilliermondii*.

Type strains were grown on Sabouraud's desferose agar slants for 24 hrs. and examined with polyvalent salmonella serum with slide-agglutination technique.

Strongly positive agglutination reactions were obtained, with repeated tests, with *Candida guilliermondii* and *C. tropicalis* strains but negative with the *C. Kriegeri*, *C. parakriegeri*, *C. stellatoidea* and *C. Pseudotropicalis* strains. The tests were reproducible and in each test *C. albicans* strains were included as control. Agglutination tests were later carried by using O: 6,7 and O: 6,7 sera on in test tube technique, including controls with normal human, normal rabbit sera and saline. No positive reactions were obtained except with the two strains mentioned above. As a result, it was clearly demonstrated that, *C. tropicalis* and *C. Guilliermondii* strains share salmonella C₆, O: 7 antigen.

SUMMARY

The six of *Candida* fungi were examined in addition to *C. albicans* and presence of salmonella C₆, O: 7 antigen in *C. guilliermondii* and *C. tropicalis* strains were demonstrated.

[1] From the Dept. Microbiology, School of Medicine, University of Ankara.

ASYA GRİBİNDEN SONRA BİR İTHALÂT OLARAK GÖRÜLEN CORYNEBACTERIUM ANAEROBIUM SEPTİSEMİSİ [*]

Prof. Dr. Sabahattin PAYZIN [**], Doç. Dr. Kemal ÖZSAN [**],

Doç. Dr. Namık AKSOYCAN [*]

Yazarlardan birinin eşi Dr. S. A., 23/Ocak/1958 de ürpererek ateşin yükselmesi ile hastalanmıştır. O sırada Ankara'da yayın olan bir salgının Asya gribi olduğu Enstitümüz (3) ve Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü virus laboratuvarı araştırmacıları (1) tarafından bildirilmiş idi. Hastanın ısı eğrisinde de görüldüğü üzere, ateşin grip olan grip V sini yaparak seyr etmesi ve diğer belirtilerin gribe uyması dolayısı ile klinik bulgulara dayanarak influenza teşhisi konmuştur. Bılabare laboratuvar muayenesi bu teşhisi desteklemiştir. Bu hastalık 8 gün devam etmiş ve normal seyrini tamamlayarak hastanın ateşi 37° C nin altına 30/1/1958 tarihinde düşmüştür. Ateş 3/11/1958 günü akşamına kadar 37° C nin altında seyretmesine rağmen influenza enfeksiyonunun sebep olduğu kırıklık ve halsizlik devam ediyordu. Bu süre içinde hastanın herhangi bir şikâyeti olmamıştır. Hastalığın 12 inci günü akşam ateş ürperme ile tekrar yükselmiş ve 38° C a çıkmıştır. Ertesi sabah ter ile 37,5° C ye düşmüş akşam yeniden 38° C a yükselmiş ve şiddetli sol omuz ağrısı başlamıştır. Haftada bu sırada farengitis hali dikkati çekmiştir. Sabah ateşleri 37,2, akşam ateşleri 38,4 olmak üzere bacaklı bir seyir göstermiştir. Ateşin yükselmesinin 3cü gününde lökosit sayısı 16.000 e çıkmış ve soldan sağa geçen omuz ağrısından sonra diz oynaklarında ağrı başlamıştır. Bir dizden diğer dize geçen ağrı 3 gün devam etmiş, daha sonra sol kalça oynağında ağrılar başlamıştır. Bu ağrı 4 gün devam ettikten sonra sağ kalça oynağına geçen ağrı tahammül edilmez bir şekil almış ve bu da 2 gün devam ettikten sonra bu geçici ağrı ateşin yükselmesinin 12 inci gününde tekrar diz oynağına gelmiş, ertesi gün de sağ omuz oynağında kendisini göstermiştir. Günde 3 gr. olarak verilen aspirinin tesiri olmaması dolayısı ile merkür ilaç kesilmiştir. Hastalığın antibiyotiklere karşı hassasiyet deneyine istinaden yapılan spesifik tedavisi sonunda ateş yükselmesinin 13cü günü 3 gün süren lizisle normale dönmüştür.

Hastada ter ile düşen, ürperme ile yükselen ateş oynak ağrıları ve hafif baş ağrısından başka hiç bir klinik bulgu mevcut değildi.

LABORATUVAR MUAYENELERİ

Kan Bulguları :

İkinci ateşin yükselmesinin 2 inci günü akşuvar sayısı 16,000 5 inci günü 15,200, 11 inci günü 2,400 ve 15 inci günü 5,200 olarak bulunmuştur.

[*] VIII el Türk Millî Türk Mikrobiyoloji Kongresinde tebliğ edilmiştir. İstanbul, Eylül, 1958.

[**] A. Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Enstitüsü (Direktör : Prof. Dr. V. V. Akan)

İdr. Difteri hasill morfolojisini andiran bu kesin anaerop bir-öl dik jolunda nererek çeklinde 2-3 mm. İlk koloniler hasile getirilince, koyunuda linalınlık ve çukuluk yapuzor, indol hasile getirmiyordu. Penisileri kasımet-nemesi, karlımsılıklarında asit hasile getirilmesi ve jelatini geç erimesi, süti pıhtılaşırması ve gaz hasile getirmemesi ile bu jensin *Corynebacterium Anaerobium oblongum* adıyla adlandırılmıştır. Teknik için bakınız : ÖZCAN (4).

TARTIŞMA

Inflüenza karnayımı olarak hastanın septisemi sırasında hastata *Corynebacterium Anaerobium* iki kere terah edilmiştir. Her fal hemokültürde de *Corynebacterium Anaerobium*'un terah edilmiş olması, anaerop *corynebacterilerin* kısımına se-tisemi olarak hemokültürlerde üremesi ihtimalinin son derece az olması (4) ve hastası-yeti öneyleleri selesesi verilen antimiyotikler ile evleke çorunu kontrol altına alınabile-mesi bu raporin *Corynebacterium Anaerobium* den öeri çekilmesini düşündürmüştür.. Aspirin ile oynak ağrıların kontrol altına alınamaması kasolu antimiyotiklerin An-kara'da hulman ortalama 56 ünite anti-streptolyzin seriyeyinin altında bulunması ve 2 serum numunesinde titrenin artıy pösteremesi, lugal köbütünde hemolitik streptokok ürememesi romatizmayı halis konusu olamıyacağını gösterir.

SÖNÜÇ

Yakın zamana kadar *Corynebacterilerin* insanlarda yaptığı hastalıklar hakkındaki bilgimiz pek az idi. 1952 yılında Fischer yaptığı sistematik hemokültürlerle (R.E.S) hastalıklarından *corynebacterileri* izole ederek (R.E.S) hastalıkları ile *corynebacte-riler* arasındaki münasebetten bahsetmişti (2). Bu sepiyattan aygı altında yalnızca Fransa'da anaerop *corynebacteriler* üzerinde yapılan araştırmalarda bu mikroorganiz-maların bir çok hastalıklar meydana getirdikleri ulaşılmıştır. Memleketimizde bu bak-terilerle olan enfeksiyonlara ait araştırmalar birimiz (4) tarafından yapılacak yayın-lanmıştır. Bu husustaki literatürü gürden peçiren bu makalede patojen *corynebacte-riler* hakkında yeterli kadar bilgi verilmişinde burada üzerinde duracak değiliz. Yal-nuz toplanan literatüre göre inflüenzadan sonra böyle bir *Corynebacterium Anaero-bium sepiisi* muhtemelen literatürde gürülen ilk vak'a olduğuna iğareci etmek isteriz.

TEDAVİ

Hastaya inflüenza enfeksiyonu sırasında profilaktik olarak terramycin 3 gün ve-rilmiştir. Hasta 3 gün hiç ilaç almamıştır. 2 ci defa ateş yükseldikten sonra 3 cü gün 1.600.000 ünite penicillin, 4 cü gün 1.600.000 ünite penicillin ve 2 gr. streptomycin, 5 ci gün 1 gr. streptomycin 100.000 ünite penicillin almamasına rağmen ateş ve genel durumunda hiç bir değişiklik olmamıştır. Penicillin kesilmiştir. Hastada mafsal ağrıları gütüğe çabuklaşmaya başlamıştır. Bundan sonra hastaya günde 1 gr. streptomycin

ve 4 saatte ara ile 2 kapsül (günlük doz 3 gr.) chloramphenicol verilmeye başlanmış ve bu tedaviye 3 gün devam edilmiştir. Ayrıca bunlara sulfatriazin teçrik edilmiştir. Kanla üreyen *Corynebacterium Anzetrobium*'un da chloramphenicol ve streptomycin'e hassas olduğu tesbit edilmişinden daha sonraki günler için günde 1 gr. streptomycin ve 3 saatte 1 kapsül (günde 2 gr.) chloramphenicol ile 4 gün daha devam edilmiş 5 inci gün doz 6 saatte 1 kapsül (günde 1 gr.) indirilmiştir. Sulfotamid 1 gün verilip kesilmiştir. Chloramphenicol 5—6 saatlik aralıklar ile 3 gün verildikten sonra ateşli düşmesini müteakip günde 2 kapsüle indirilerek 10 gün kadar verilmiştir. Bu esnada gerekli kan, dışkı ve idrar kontrolleri yapılmıştır. Hastanın idrarında saatimetre köpte 80 ünite civarında chloramphenicol ve streptomycin çıktığı yapılan titajda tesbit edilmiştir (Hastalığın 2 ci haftasının 10 uncu gününde). Chloramphenicol ve streptomycin kombine tedavisinin daha 2 inci gününde grafikte görüldüğü üzere ateş lizisle düşmeye başlanmış 4 üncü gün 37° C için altına altına ineniz tekrar yükselerek 37,2° C civarında 3 gün oynadıktan sonra yani kombine tedaviden 7 gün sonra tamamen normale aydet etmiştir. Ateşin normale dömesinden itibaren de gezece oynak ağrıları tamamen kaybolmuş ve kanfaki lökosit sayısı da 8.100 e inmiştir.

Hastada müteaddit defa yapılan kalp muayenelerinde hiç bir anormal bulguya rastlanmadığı gibi E.K.G. normal bulunmuştur. Bu makalenin neşri tarihine kadar hastamız hastahanesindeki içine normal surette devam etmiş ve herhangi bir ihlâls duşar olmamıştır.

ÖZET

Serolojik olarak influenza olduğu tesbit edilen enfeksiyondan 5 gün sonra hastada *Corynebacterium Anaerobium* sepsisemisi başlamıştır. Sepsisemi, sabah ateşi 37.°2 akşam ateşi 39.°4 C arasında düzensiz olarak 6 gün devam etmiş ve sol omuz oynadığından başlayarak hemen hemen bütün oynakları birer birer dolağan ağrılar ve genen düşmesi ile kendini gösteren tetlemeler ile seyretmiştir. Chloramphenicol ve streptomycin kombinasyonuna tedavisi ile ateş hızla düşerek kontrol altına alınmış ve hastanın bütün şikâyetleri kısa zamanda kaybolmuştur.

SUMMARY

A CASE OF CORYNEBACTERIUM ANAEROBIUM SEPSIS AS A COMPLICATION OF INFLUENZA ONSET

Sabahattin PAYZIN M. D. [*], Kemal ÖZSAN M. D. [*],
Nasuh AKROYCAN M. D. [*]

Following of acute influenza onset, a sepsis due to *Corynebacterium anaerobium* was occurred in a female patient. Main complaints were high fever and migrating pains in ankles, knees, shoulder. Very good respond was obtained with chloramphenicol and streptomycin which the microorganism was found very sensitive for in vitro test.

[*] From the Dep. Microbiology, School of Medicine, University of Ankara.

L I T E R A T Ü R

- 1 — Berke, Z. An, A. Özhanlı, I. Pulmoner Virüsü Hastalıklar (Ankara Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü Virüs Şubesi), VIII inci Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 19—21 Eylül 1956.
- 2 — Fisher, M. B. Significance of dipteroid Microorganisms in Blood Cultures From Human Beings. *Am. J. Med. Sci.*, 224, 548, 1952.
- 3 — Payzin, S., Ege, N., Özsan, M., Gören, S., Trusnat, C. Neurological and Psychiatric Complications of Acute Fluor. VI in International Tropical Hastalıklar ve Malarya Kongresinde (Lefkoşa) tebliğ edilmiştir. 5—23 Eylül 1956.
- 4 — Özsan, K. Laboratuvarımızda Muhtelif Klinik Tabii Gösteren Hastalarda İzlenilen Anaerob Kortobakteriler. *Türk İ. Tıp. Bil. Der.*, Cilt: XVIII, Sayı: 1, Sayfa: 46—47, 1958.

SHIGELLA FLEXNERİ 1a, 4a SUŞLARI İLE SALMONELLA O : 6 ANTİJENİ ARASINDAKİ MÜNASEBET

Doç. Dr. NAMIK ARSOYCAN (*)

Salmonella, Shigella, E. coli ve diğer enterobakteriyase grubu bakteriler arasındaki antijenik yakınlıkların mevcudiyeti bilinemekte (1) ve bundan bu gruptaki bakteriler arasında yeni tesbit edilen antijenik benzerlikler hakkındaki bilgiler ilâve edilmektedir (3, 4, 5). Kezı Sh. flexneri 2a (W) suşunun salmonella serotip antijenlerinden O : 6 ve O : 12 faktörlerini taşıdığı da zımnın tesbit edilmiştir (2).

Enstitümüzdeki salmonella laboratuvarında yaptığımız çalışmalar sırasında son zamanlarda tesbit ettiğimiz bir çok Sh. flexneri serotiplerinin bazılarına salmonella polivalan serumu ile kuvvetli lüti aglutinasyonu verdiği, diğer bazı suşların ise böyle müsbet bir reaksiyon vermediğini müşahade ettik. Salmonella polivalan serumu ile aglutinasyon sonucu bu Sh. flexneri suşlarının 3 tanesi, ayrıca, enstitümüzdeki lüti salmonella a grubu serumları ile lüti aglutinasyonu tabii tutulmuş ve bu suşların evvelî O:6, 7, 8, polivalan serumu ile ve daha sonra O: 6, 7, ve O: 6, 8 grup salmonella serumları ile kuvvetli aglutinasyon verdiği müşahade edilmiştir. O halde bu 3 Sh. flexneri suşu O: 7 ve O: 8 serumlarının her ikisi ile lüti aglutinasyonu verdiği gibi bazı diğer Sh. flexneri 1 a + t suşı ve 4 a (1 suş) suşları 6 veya 7 yalnız B salmonella(1) antijenlerinden birini veya ikisini veya üçünü lütiye taşımakta (diller. Bu tecrübelerle elimizde O: 6, O: 7, O: 8 aglutinatiflerini taşıyan serumların bulunması mümkün olduğu ile de bu serumlarla aglutinasyon deneyi yapılmamıştır. Fakat bulduğumuz Dr. L. Le Minor (Institut Pasteur, Paris) a bildirilmiş ve aynı tecrübeler Dr. L. Le Minor tarafından da yapıldığında bizim bulduğumuz teyid edilmiştir. Bu sebeple Dr. L. Le Minor tarafından O: 6, 7, 8, 11, 13, 21, 7, ve 8 salmonella O serotipleri ile yapılan lüti aglutinasyonları da Sh. flexneri 1 a ve 4 a suşlarına salmonella O: 6 antijeni taşıdığına göstermiştir. Dr. L. Le Minor'a bizim tecrübelerimizin yardımlarından dolayı ve ayrıca 3 Sh. flexneri suşunun Pasteur Enstitüsü Shigella Laboratuvarında serolojik olarak da tipendirilmesine tavsiyelerimizden dolayı burada teşekkürü borç biliriz.

H Ü L A S A

Enstitümüzde salmonella laboratuvarında tesadüf edilen 2 Sh. flexneri 1 a ve bir adet Sh. flexneri 4 a suşlarında salmonella O: 6 antijeni tesbit edilmiştir. Bu tecrü-

(*)A. C. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Doçent ; Prof. Dr. V. V. ARSOY

belerin neticelendirilmesinde ve *Sh. flexneri* suşlarının serolojik olarak da tiplendirilmesinde bize yardım eden Dr. L. Le Minor (Institut Pasteur, Paris) a burada teşekkürü borç biliriz.

PRESENCE OF O : 6 SALMONELLA ANTIGEN IN 1a AND 4a STRAINS OF SHIGELLA FLEXNERI

Namık AKSOYCAN M. D. [*]

Presence of close antigenic relationship between salmonella shigella, escherichia and other groups of bacteria was known (1, 3, 4, 5). Some strains of shigella flexneri having somatic O: 6 and O: 12 salmonella antigens were also demonstrated (2).

Recently, in our salmonella laboratory, three strains of shigella bacteria, giving slide agglutination with polyvalent salmonella agglutinating sera O: 6, 7, 8 and O: 6, 7, 8 were examined carefully. Strongly positive reactions were obtained with O:6, 7 and 6:6, 8 sera indicating presence of O:6 salmonella antigen.

Those strains have been sent to Dr. L. Le Minor, (Institut Pasteur, Paris).

He confirmed us that those were 1 a and 4 a Shigella flexneri strains containing salmonella O:6 antigen.

We wish to express our sincere thanks to Dr. L. Le Minor for his kindness for examining our strains.

L I T E R A T U R E

- 1 — P. Alexander, G. Cofa, M. VI Congresso Internazionale Di Microbiologia, Roma 6—12 settembre 1953, Vol IV, 229—227.
- 2 — Ümit, Ö., Çetin, E. Salmonellaların Müsterek Antijenler Olmaya eden bir Shigella Pseudomolaris Flexneri 2 a (W) Suşu hakkında. Ist. Etil. Tip Enstitüsü Akad. Cilt : 31. Sayı : 2, 482—488, 1958.
- 3 — Dineck, N., Dubrowski, L. E. coli Strain (3114—80) Having Identical Antigen With *S. flexneri* 2. Schweiz. Z. Allg. path. Bakt., 20 (31), 330—336, 1937, (Excerpta Med. Vol. II, No. 6, 334, June 1938 den abstract).
- 4 — Stopek, S., Dubrowski, L. E. coli Strain (2338—52) Having Identical Antigen With *S. flexneri* 5 (P 119 X +). Schweiz. Z. Allg. path. Bakt., 20 (31), 327—342, 1937 (Excerpta Med. Vol. 11, No. 6, 334, June 1938 den abstract).
- 5 — Sospolinsky, D. Relations Antigeniques Entre Protosus marumii et Shigella flexneri. Ann. Int. Pasteur., 82 (31), 343—348, 1937.

[*] From the Dept. Microbiology, School of Medicine, University of Ankara.