

T. C.

Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı
Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha
Enstitüsü

TÜRK
HIJİYEN ve TECRÜBÎ
BİYOLOJİ DERGİSİ

Cilt : XXVI — Sayı : 3
(1 9 6 6)

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

●
REVUE TURQUE D'HYGIÈNE ET DE BIOLOGIE EXPERIMENTALE

●
TÜRKISCHE ZEITSCHRIFT FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE BIOLOGIE

TÜRK HIJ. TEC. BİYOL. DERG.

Vol : XXVI — No. 3

**ISSUED BY
PUBLIÉ PAR
HERAUSGEGEBEN VOM**

REFİK SAYDAM MERKEZ HİFZISSİHA ENSTITUSU (ANKARA)

Senede Üç defa çıkar.

The Bulletin is issued three times a year.

Revue paraissent trois fois par an.

Die Zeitschrift erscheint dreimal Jaerlich.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

1 — Dr. İrfan TUNA

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü 1966 Yılı Çalışmaları	193
Summary of The Yearly Activities of The Refik Saydam Central Institute of Hygiene in 1966	204

2 — Dr. Elhan ÖZLÜARDA

1965 - 1966 Mevsiminde Dünyada ve Türkiye'de İnflüenza ve İnflüenzaya - Benzer Hastalıklar Durumu ve Laboratuvar Bulgularımız	215
1965 - 1966 İnflüenza Season and Results of the Laboratory Studies	231

3 — Dr. Muvaffak AKMAN

Patojen Stafilokoklarının Antibiyotiklere Direnç Oranlarındaki Artış	234
The Increase in the Rates of Antibiotic Resistant Strains of Pathogenic Staphylococci	241

4 — Dr. Orhan N. YALÇINDAĞ - Ecz. Erten ONUR

Methylamino - Methylheptene (Octine) Tuzlarının Mikrokristaloskopik İsbatlanması	245
Microcrystalloscopic Identification of Octine HCl	247

5 — Dr. Fethi SERTER - Dr. Güney ÖZÖRGÜCÜ

Tüberküloz Basılı Kültüründe Tarshis ve Löwenstein Vasatlarının Karşılıklı Değerleri Hakkında 248

6 — Dr. Elhan ÖZLÜARDA - Dr. Nevzat SARP - Dr. Daver ÖZLÜARDA

BCG ve Çiçek Aşılarının Aynı Zamanda Uygulanması Konusundaki Pilot Çalışmalardan Alınan Sonuçlar 260

Results of the Study on the Simultaneous Administration of BCG and Smallpox Vaccines 266

7 — Dr. Fîruz BAYSAL

Soğukkanlıların Farmakolojisi 270

8 — Dr. Azmi ARI

Avrupa Çocuk Felci ve Benzeri Hastalıkları XI. Symposium İntibaları (9 - 12 Ekim, 1966, Roma) 278

9 — Dr. Azmi ARI

Incidence of Paralytic Poliomyelitis and Vaccination in Turkey 289

✓

1966 YILI ÇALIŞMALARI

REFİK SAYDAM MERKEZ HIFZISSİHHA ENSTİTÜSÜ

1966 YILI ÇALIŞMALARI

Dr. İrfan TUNA
Enstitü Müdürü

Komşu ülkelerde ortaya çıkıp yayılma istidadını göstermekte olan Kolera salgını Yurdumuza sokmamak amacıyla alınan tedbirler arasında toplu aşı uygulamasının taşıdığı önem dolayısıyla Enstitümüz, 1966 yılında Kolera aşısı üretimini yüksek seviyeye çıkarmak için büyük bir çaba sarfetmiştir. Aşı laboratuvarlarımızda bütün yıl, Cumartesi, Pazar ve diğer resmî tâtîl günlerini kapsayan süreli bir çalışma yapılmış, böylece Doğu ve Güney sınır İllerimizi içine alan 19 İldeki halkın iki kez aşılınması sağlanabilmektedir. Bu İller dışında kalan, turistik önemi hâiz 17 İlimizde de yaz ayları içinde bir uygulama yapılabilmek ve 1967 yılı başlarında bu 36 İlde tekrarlanacak toplu aşı tatbikatı için gerekli aşı stoku hazırlanabilmektedir. 1966 yılındaki Kolera aşısı üretimi, 1965 yılında üretilen Bakteri ve Anatoksin aşıları toplamından fazla olmuş ve Kolera aşısı üretimindeki bu artış diğer bakteri aşılarının üretimi üzerine fazla etki yapmamıştır.

Yurdun ihtiyacı bulunan kolera aşısının tamamını Enstitüce sağlamak mümkün olmadığından, kısmen aşı idhali cihetine gidilmiş olmakla beraber, Elâzığ Veteriner Viroloji Enstitüsü de Kolera aşısı üretiminde Enstitümüze yardımcı olmuş ve 1966 yılı içinde 2407 litre aşı istihşâl ederek civar illerin ihtiyacını karşılamıştır.

Enstitümüz aynı zamanda Yurdumuzun serum ihtiyacını da (Tetanoz, difteri, akrep, kuduz) temin ile görevli bulunmaktadır. Memleket nüfusuna paralel olarak artan serum ihtiyacını karşılamak gayesiyle daha fazla serum hayvanı ile çalışmak mecburiyeti hasıl olmuş ve bunun gerçekleşmesi için Esenboğa yolu üzerinde bir serum çiftliği inşasına başlanılmışsa da, müteahhidin taahhüdünü zamanın-

✓

da yerine getirememiş olmasıyla, inşaatın tamamlanması bir sene geriye kalmıştır. Serum hayvanı tedârikinde karşılaşılan güçlükler, 1967 yılı serum üretimine olumsuz etki yapacak niteliktedir. Bütün bu noksanlar dolayısıyla, geçen sene faaliyete geçirilmiş bulunan serum Konsantrasyon ve Pürifikasyon cihazlarını tam randumanla çalıştırmak mümkün olamamıştır.

Son yıllarda farklı yaş gruplarına göre Yurt çapında uygulanmaya başlanılmış bulunan sistematik aşı kampanyaları, çeşitli aşılara olan ihtiyacın büyük ölçüde artmasına yol açmış, mevcut üretim laboratuvarları gerek uzman personel ve gerekse laboratuvar bakımından yetersiz duruma gelmiştir.

Üretim ve anâliz işlerinde kullanılmakta olan ve Yurt dışından getirilmesi gereken bazı kimyasal maddelerle özel âlet ve cihazların temininde, malî formaliteler yüzünden, çalışmalar üzerine çok olumsuz etkiler yapan gecikmeler olmaktadır. Enstitü 1966 yılı sonlarında full-time çalışma sistemine girmiş bulunmaktadır. Bu sistemle birlikte Enstitü faaliyetlerinde görülecek gelişmeler ancak 1967 yılı sonunda belli olacaktır.

Yukarıda kısaca değinilen güçlükler karşısında, hizmetlerin daha verimli bir şekilde götürülebilmesi için, Enstitünün bugünkünden farklı özel bir statü ile yönetilmesi kaçınılmaz bir zarûret haline gelmiş bulunmaktadır.

Üretim ve anâliz işlerinin çok yüklü olmasına rağmen, 1966 yılında da, geçmiş yıllarda olduğu gibi araştırma ve incelemelere devam edilmiştir.

I — Bilimsel çalışma ve araştırmalar :

A — Bakteriyolojî Şubesinin 1966 yılı çalışmaları :

Tamamlanmış ve yayınlanmış olanlar :

- 1) Kolerada Bakteriyolojik teşhis metodları.
- 2) İçme sularının bakteriyolojik kontrolleri hakkında mukayeseli bir çalışma.
- 3) Elevaj kobaylarında Salmonella typhimurium enfeksiyonu.
- 4) Vibrio cholera'nın izolasyonu için yeni bir besi yeri.



Üzerinde çalışılmakta olanlar :

- 1) *Vibrio cholera*'nın muhtelif gıda maddelerinde yaşama sürelerinin tespiti.
- 2) *Brucella melitensis*'in teşhisinde kompleman birleşmesi ve agglütinasyon metodlarının mukayesesi.
- 3) İçme sularında coliform bakterilerin sabit tutulabilmesi üzerinde bir araştırma.
- 4) TPI ve FTA testlerinin spesifiteleri üzerinde bir araştırma.
- 5) TPI, Colmer ve VDRL reaksiyonlarının karşılıklı mukayesesi.
- 6) Çocuk ishallerinde patojen etken araştırılması.

Parazitolojik Araştırmalar :

- 1) Larva migrans'ta thiobendazol'ün tedavi etkisinin araştırılması, (deney hayvanları üzerinde olup, araştırma geçen yıldan devam etmektedir).
- 2) Kopro - helmintolojik muayene metodları üzerinde mukayeseli araştırmalar.
- 3) İnsan helminthiasisinde thiabendazol'ün tedavi etkisi üzerinde araştırma.

B — Viroloji ve Virus Aşları Şubesinde 1966 yılında yapılan ve devam etmekte olan bilimsel çalışmalar :

- 1) Canlı ve attenué kızamık virus aşları ve memleketimizde küçük ölçüdeki uygulama sonuçları (Yayınlandı).
- 2) Canlı attenué kızamık virus aşları ile ilgili yeni bir çalışma ele alınmış olup devam edilmektedir.
- 3) BCG ve Çiçek aşlarının aynı zamanda uygulanması konusundaki pilot çalışmadan alınan sonuçlar.
- 4) Polio şüpheli çocuklardan alınan serumlarda polio antikörleri araştırması.
- 5) Polio aşılı sağlam çocuklarda polio antikoru araştırması.

- 6) 1965 - 1966 mevsiminde Dünyada ve Türkiye'de İnflüenza ve İnflüenzaya benzer hastalıklar durumu ve laboratuvar bulgularımız.
- 7) Kuduz aşısı virusu (Virus fix) hususiyetleri hakkında düşünceler ve çalışmalarımız (yayınlandı).
- 8) Gliserinli ve kuru çiçek aşılarında efikasite kontrolü uygulaması.
- 9) Muhtelif cins koyunlardan alınmış çiçek aşısı lenflerinin virus muhtevası bakımından mukayeseli titrasyonları konusundaki çalışmaya devam.
- 10) Adana ve İzmir de toplanan sivrisineklerde ve şüpheli hastalardan alınan numunelerde arborviruslardan West Nile Fever araştırmaları (devam ediyor).
- 11) Muhtelif Sağlık Müdürlüklerinden ve Hastanelerden polio şüpheli çocuklardan alınarak gönderilen gaita ve likor numunelerinde virus izolasyon çalışmaları.
- 12) 1966 yılında Uşak, İstanbul ve Elmadag'da görülen polio epidemilerinde alınan numunelerin laboratuvar tetkiki.
- 13) Kuduz aşısı istihsal metodlarının ıslahı çalışmaları (devam ediyor.)

C — Kimya Şubesinin çalışmaları :

- 1) Tuzların kimyasal yapıları ve impüritelerin araştırılması.
- 2) Salçalarda tağşış maddeleri olarak ilâve edilen kabak, kırmızı biber v.s. nin araştırılması.
- 3) Sularda Fluorür mevcudiyeti ve miktarlarının tespiti.

D — 1966 yılında İlaç Kontrol Şubesinde yapılan yeni organizasyon, gelişme ve bilimsel çalışmalar :

Kantitatif tâyinlerde çok önemli yeri olan Perkin Elmer 237 I. R. Spektrotometresi temin edilerek 1/Mayıs/1966 tarihindenberi faaliyete geçirilmiş ve bir Infra - Red Spektrumlar koleksiyonu hazırlanmaya başlanılmıştır. Şimdiye kadar, Aminopyrine, Aspirin,



cafein, Cloxacillin, Diethylbarbutiric acid, Diphenylbutazone, Meprobamate, Phenacetine, Phenobarbital, Quinine, 5, 7 - dichloro,, 8 - hydroxyquinoline gibi maddelerin spektrumları alınarak E₁ değerleri hesaplanmıştır. Mr. William Hewitt tarafından Spektrofotometri üzerinde bir konferans verilmiş ve ilgililerin bu konuda yetiştirilmeleri için gerekli notlar hazırlanmıştır.

Alginic acid katyon değiştirici olarak kullanılmış ve sonraki anâlizler için tetracycline, triacetylcoleandomycine ayrımıyla dextropropoxyphen'in carisoprodol'den ayrımı işi başarıyla uygulanmıştır.

Laboratuvar No : 2 ve No : 3 (Antibiyotik ve Vitaminlerin Mikrobiyolojik Anâlizleri) :

Uygulama alanı geniş olan mutad antibiyotiklerden yeteri miktarda nûmuneler lâboratuvarda muhafaza edilmekte, bunlar zaman-zaman Uluslararası referens preparatlarıyla karşılaştırılmakta ve standard olarak kullanılmaktadırlar. İstanbul'daki ilâç firmalarıyla işbirliğine devam edilmiş olup ilk Türk antibiyotik standard preparatının (Penicillin) tesisine doğru bir ilerleme kaydedilmiştir. Antibiyotik testlerinde kullanılmakta olan çeşitli vasat ve tampon solüsyonlarının basitleştirilmesi cihetine gidilmiş ve adetçe çok olan bu solüsyonların yerine uygulama oranı % 90 nın üstünde olan üç vasat ve üç tampon solüsyonu ikame edilmiştir.

Elde edilen sonuçların doğruluğu hakkında kesin bir yargıya varabilmek için istatistik anâliz metodlarına gereken önem verilmektedir.

Laboratuvar No : 4

Araştırmalar :

- 1) Carisoprodol'un kolorimetrik tâyini.
- 2) İnce tabaka kromatografisinin bazı analjezik ilâçların kantitatif tâyinlerine tatbiki. Halen, piramidon, fenasetin ve kafein denenmiş bulunmaktadır.

✓

Laboratuvar No : 6

Araştırmalar :

- 1) Bir Pyrimido Pyrimidine Türevinin Mikrokrystaloskopik ve kimyevi tanınması (yayınlanmıştır).
- 2) Octine ve tuzlarının mikrokrystaloskopik isbatlanması (yayınlanmak üzeredir).

Sonuçlanmak üzere olan araştırmalar :

- 1) Morfin klorhidratın gayrisafiyeti.
- 2) Plastik kaplarda ilaçların stabilitesi.
- 3) Diisopromain CHI in, Pyribenzamin ve Fenistil'in mikrokrystaloskopik ve kimyevi tanınmaları.

Diğer Yayınlar :

- 1) İlaç sanâyiinde kullanılan plâstik maddeler.
- 2) İzonikotin asidi hidrazid'in teşhis ve miktar tâyini metodları.
- 3) Süppozituarların fizik muayene metodları.

Laboratuvar No : 9 (İnorganik Anâliz)

Archer'in sülfat tâyini için hızlı semimikro volumetrik metodu kullanılmaya başlanılmıştır (Analyst, 1957, 208).

Bu metod :

- 1) Deneye müdahale eden streptomycine bazını, Amberlit I.R.C. 50 resini vasıtasıyla kaldırmak suretiyle Streptomycine sülfat'a,
- 2) Aminocid'in bazının Amberlit I.R.C. 50 resinin sodyum tuzu vasıtasıyla tutulması suretiyle aminoacidine sülfata başarıyla tatbik edilmiştir.

1966 ilkbaharında bir adet EEL Flame Fotometresi temin edilerek kullanılmaya başlanılmıştır.



II — 1966 Yılında Enstitüde Hazırlanan, Sevkedilen Aşı, Antijen ve Serumlar :

1 — Bakteri Aşuları :

Cinsi	Üretim (litre)	Sevk (litre)
Tifo	4033	4788
Kolera	20458	15400
E.C.G. (deriçi)	882	855
B.C.G. (Ağız yolu)	3	2
Boğmaca	—	1
Nezle	—	2
Stafilokok	—	0,5
Toplam	25376	21048,5

2 — Virus ve Riketsia Aşuları :

C i n s i	Üretim (litre)	Sevk (litre)
Kuduz	1760	1702
Çiçek (gliserinli, yaş)	123,957 (6.492.350 doz)	131,030 (6.591.920 doz)
Tifüs	126.	14.
Inflüenza	3,700	2,398
Toplam	2013,657	1849,428

3 — Anatoksin Aşuları :

Cinsi	Üretim (litre)	Sevk (litre)
Difteri	134	128
Tetanoz	130	87
Toplam	264	215

✓

4 — Karma Aşular :

Cinsi	Üretim (litre)	Sevk (litre)
Tifo + Tetanoz	1308	1333
Tifo + Tifüs	312	49
Tifo + Difteri	—	323
Difteri + Tetanoz	1589	1092
Boğmaca + Difteri	130	166
Tifo + Difteri + Tetanoz	3310	2998
Difteri + Tetanoz + Boğmaca	1980	1505
Toplam	8629	7466

5 — Antijen ve Allerjenler :

Cinsi	Üretim (litre)	Sevk (litre)
Wassermann antijeni	4,565	6,710
Kahn antijeni	6,520	8,070
Mantoux (PPD)	718,455	659,655
Agglütinasyon için antijen	117,100	117,100
Maynike antijeni	—	0,040
Ham tüberkülin	—	0,585
Antijen metili k(saf)	—	0,500
Antijen metilik (sulu)	—	0,500
Toplam	839,555	793,160



6 — Antitoksinler ve diğer serumlar :

Cinsi	Üretim (litre)	Sevk (litre)
Tetanoz	1390	1695
Tetanoz (konsantre)	14	—
Difteri	475	401
Difteri (konsantre)	77	74
Gazlı gangren (poli- valan)	399	202
Akrep	15	55
Kuduz	21	26
Şarbon	350	450
Normal (at)	158	140
Toplam	2899	3043

7 — Enstitü Üretiminde Kullanılan Başka Maddeler :

Cinsi	Üretim (litre)
İmmünözasyonda kullanılanlar	533
Boğmaca vasatı	595
Tetanoz vasatı	7100
Difteri vasatı	5805
Thioglycollate vasatı	943
Tüberküloz üretim vasatları	689
Jeloz (Agar)	17132
Sıvı üretim vasatları (etsuyu)	11173
Fizyolojik tuzlu su	6286
Distile su	73585
Toplam	123841

III — 1966 Yılında Enstitüde Yapılan Tahlil ve Kontrol İşleri :

1 — Bakteriyolojik Tahlil ve Kontroller :

Cinsi	Adet
Muhtelif kültürler	1863
Muhtelif Agglütinasyonlar	2048
Wassermann teamülü	16150
Kahn teamülü	16147
Diğer Frengi serolojik teamülleri	2585
Yiyecek ve içecek kontrolü	437
Poliklinik kan muayeneleri	2307
Sularda tek âmil aranması	11937
Antibiyotik hassasiyet testi	399
Dışkıda parazitolojik muayene	728
Autovaccine	16
Spermogram	420
Weinberg teamülü	88
Casoni teamülü	11
Tüberküloz tetkikleri	36315
T.P.I.	551
Toplam	92002

2 — Kimya Tahlil ve Kontrolleri :

Cinsi	Adet
İçme suyu	996
Maden suyu	43
Yiyecek maddeler	1039
İçilecek maddeler	281
İlaç ve zehir	64
Biyolojik tahiller	3753
Sabun tahlili	75
Deterjan tahlili	104
Mütalâa	112
İdrar tahlili	3197
Toplam	9964

3 — Virolojik İncelemeler :	4618.
4 — Farmakolojik Muayene ve araştırmalar :	8026
5 — İlaç Kontrolları :	

Cinsi	Adet
Mütalâalar	294
Yazaşmalar	287
Antibiyotikler	358
Vitaminlerin mikrobiyolojik tâyini	50
Vitamin ve tonik müstahzarlar	118
Hormon müstahzarları	132
Narkotikler, uyku ilâçları, lokal anestezipler	299
Biyolojik zararsızlık testleri	15
Diğer farmakolojik incelemeler	145
Kap, damar, otonom sistem ve kan pıhtılaştırıcı ilâçlar	250
Diğer antiseptikler, sülfamidler, anthelmentikler	294
Diğer müstahzarlar	178
Müstahzar olmayan kodeks muayeneleri	230
Aşı ve serumlarda titraj ve teşhis	334
Aşı ve serumlarda zararsızlık	1025
Diğer müstahzarlarda zararsızlık	1612
Aşı ve serumlarda sterilite	691
Diğer müstahzarlarda sterilite	503
Toplam	6815

GENEL TOPLAM

Cinsi	Üretim (litre)	Tutarı (T.L.)
Her nevi aşlar	36 283	6 119 118
Serumlar	2 899	869 358
Antijen ve allerjenler	840	377 434
Enstitü üretiminde kullanılan maddeler	123 841	400 037
Her türlü tâhliller (Bakteriyolojik, virolojik, farmakolojik, İlaç kontrol, kimya)	120 925	2 802 519
Toplam		10 568 466

21.11.1966
21.11.1966

SUMMARY OF THE YEARLY ACTIVITIES OF THE REFİK SAYDAM CENTRAL INSTITUTE OF HYGIENE IN 1966

Dr. İrfan TUNA

Director of the Institute

The recent outbreaks of cholera in many countries which were free from the disease for a long period, make it an important national and international public health problem.

Turkey has been free from cholera since first World War, but she may be in the path of cholera if the further course of the disease will make its way through her neighbour countries.

Large scale production of cholera vaccine production has been undertaken to meet the need of mass vaccination campaign. During the year, 20.458.000 ml. of cholera vaccine was produced, and 15.400.000 ml. was issued. The department of vaccines has been feeling the need for expansion of production facilities as the demands for vaccines far exceeded its capacity.

The total quantity of bacterial vaccines and toxoids issued this year is 28.729.500 ml.

Antisera production was adversely affected to some extent during the year by the shortage of serum horses.

The load of routine activities of testing bacteriological specimens, drugs and foods continues to be heavy.

In spite of pressure of routine work, several research problems were studied, and investigations are being continued.

I — Investigations and studies :

The followings are the headlines of the subjects of studies in different departments and their laboratories :

A — Studies in the Department of Bacteriology in 1966 :

The following studies were completed and published :

- 1) Procedures used in the bacteriological diagnosis of cholera.
- 2) A comparative study on the bacteriological examination of water.
- 3) *Salmonella typhimurium* infection in a guinea - pig population.
- 4) A new medium for the isolation of cholera vibrios.

The following projects are in progress in the Department :

- 1) Study on the survival and persistence of cholera vibrios in various food preparations.
- 2) Comparison of the complement fixation reaction with agglutination test in the diagnosis of *Brucella melitensis*.
- 3) A research on the factors keeping constant the number of coliform bacteria in samples of contaminated drinking water.
- 4) A comparative study on TPI, Colmer and VDRL tests in the diagnosis of syphilis.
- 5) Study on specificities of TPI and FTA tests.
- 6) Study on pathogenic agents of Diarrhoea in children.

Studies in the laboratory of Parasitology :

- 1) Experimental investigations on the treatment of Larva migrans with thiabendazol (in progress).
- 2) A comparative study on copro - helminthological diagnostic methods.
- 3) A study on the thiabendazol in the treatment of human helminthiasis.

B — The studies performed or being carried out in Virology and Virus Vaccines Department in 1966.

- 1) Live measles vaccine and results of its small - scale administration in Turkey (published)
- 2) A study on live measles vaccine (in progress)
- 3) Results of the study on the simultaneous administration of ECG and Smallpox vaccines.
- 4) Laboratory studies on the sera taken from polio suspected children.
- 5) Laboratory studies on the sera taken from polio vaccinated healthy children.
- 6) 1965 - 1966 Influenza season and results of the laboratory studies.
- 7) Rabies Fix Virus, its properties and our studies (published).
- 8) Efficacy control of dried and liquid smallpox vaccines by challenging of successful primary vaccinations after one year with potent vaccine.
- 9) Comparative study on the virus yield of vaccine lymphs harvested from different kind of sheep (continued)
- 10) Laboratory studies on the mosquitoes and specimens from suspected cases for arborvirus (West Nile) infection.
- 11) Isolation studies on feces and CSF specimens taken from polio suspected children.
- 12) Laboratory studies on the specimens obtained during polio epidemics in Uşak, İstanbul and Elmadağ in 1966.
- 13) Studies on the improvement of the methods in the rabies vaccine production.

C — Department of Chemistry :

- 1) Study on the impurities of common salt.
- 2) Study on adulterated tomato creams.
- 3) Study on the fluoride content of drinking water.

D — New organization, development and scientific researches made in the Drug Control Department during the year 1966 :

In May the Perkin Elmer 237 I. R. Spectrophotometer was installed and work began to study its applications to our problems.

A collection of infra red spectra is being built up and apparent E^1 values are being calculated for use in quantitative determinations.

The substances so examined include : Aminopyrine, aspirin, caffeine, cloxacillin, diethylbarbituric acid, diphenylbutasone, meprobamate, phenacetine, phenobarbital, quinine, 5, 7 — dichloro, 8 — hydroxyquinoline. A short course of lectures on spectrophotometry was given by Mr. William Hewitt during early months of the year. Printed notes on the lectures, as well as worked examples of mathematical correction procedures were provided.

The use of alginic acid as a cation exchanger has been exploited. It has the advantage over some resin exchange materials that cations are more readily desorbed.

The following separations have been achieved :

1) Tetracycline and triacetyloleandomycine for subsequent estimation of the triacetyloleandomycine by microbiological assay.

2) Dextropropoxyphen from carisoprodol for subsequent determination of the former by I. R. spectrophotometry.

Laboratory No : 2 and Laboratory No : 3 (Microbiological Assay Of Antibiotics And Vitamins) :

1) Antibiotic Standards :

a) Small quantities of almost all international reference substances have been obtained.

b) Larger quantities of many antibiotics in common use have been obtained. These are packed in vials and are used as working standards. They are checked from time to time against the international standards.

c) Cooperation has continued with Pharmaceutical Companies in Istanbul and progress has been made towards the setting up of the first Turkish Antibiotic Standard Substance (Penicillin).

2) Media And Buffer Solutions :

The multiplicity of media and buffer solutions has been replaced by 3 media and 3 buffer solutions which can be used for over 90 % of all antibiotic testing. This simplification which was introduced experimentally to increase efficiency has proved satisfactory.

3) Statistical Analysis :

Statistical analysis of the observations obtained in assays has been introduced so that we may get an idea of the precision of the results we obtain. Results naturally depend on the degree of replication. They have been in the region normally expected for assays of this type.

Laboratory No : 4

Investigations :

- 1) Quantitative determination of carisoprodol by colorimetric method.
- 2) Application of thin layer chromatography to the quantitative determinations of some analgesic drugs. The substances so examined are : Pyramidon, Phenacetin and caffeine.

Laboratory No : 6

Investigations :

- 1) Micro-crystalloscopic and chemical identification of a pyrimido-pyrimidine derivative (Persantine).
- 2) Micro-crystallographic identification of Octine and its salts.

Investigations nearing completion :

- 1) Impurities of Morphine hydrochloride.
- 2) Stability of drugs in plastic containers.
- 3) Micro-crystallographic and chemical identifications of Disopromain HCl, pyribenzamin and fenistil.

Other publications :

- 1) Plastic used in Pharmaceutical Industry.
- 2) Identification and assay methods of isonicotinic acid hydrazide.
- 3) Physical tests methods of suppositories.

Laboratory No : 9 (Inorganic Analysis)

The rapid semi micro volumetric method for determination of sulphate of ARCHER (Analyst, 1957, 208) has been introduced. This has been applied :

- 1) To streptomycine sulphate after removal of the interfering streptomycine base by Amberlite I.R.C. 50 resin.
- 2) To aminosidine sulphate after removal of the interfering aminosidine base by the sodium salt from of the Amberlite I.R.C.50 resine.

An E.E.L. flame photometer was installed in the Spring of 1966

II — Production Activities :

The vaccines, toxoids, antigens, allergens and antitoxins produced, delivered and used in the Institute during 1966 are showed in the following tables :

I — Bacterial vaccines :

Kind of product	Produced (liters)	Delivered (liters)
Typhoid (TAB) vaccine	4 033	4 788
Cholera vaccine	20 458	15 400
B.C.G. (intracutaneous) vaccine	882	855
B.C.G. (Oral)	3	2
Pertussis vaccine	—	1
Anticatarrhal vaccine	—	2
Staphylococcus vaccine	—	0,5
Total	25 376	21 048,5

2 — Virus and Rickettsial vaccines :

Kind of product	Produced (liters)	Delivered (liters)
Rabies vaccine	1 760	1 702
Smallpox vaccine (glycerinated lymph)	123,957 (6 492 350 doses)	131 038 (6 591 920 doses)
Smallpox vaccine (dried)	1 000 000 doses	11 500 doses
Typhus vaccine	126	14
Influenza vaccine	3,700	2,398
Total	2 013,657	1 849,436

3 — Toxoids :

Kind of product	Produced (liters)	Delivered (liters)
Diphtheria vaccine	134	128
Tetanus vaccine	130	87
Total	264	215

4 — Combined vaccines :

Kind of product	Produced (liters)	Delivered (liters)
Typhoid + Tetanus	1 308	1 333
Typhoid + Diphtheria	312	49
Typhoid + Diphtheria	—	323
Diphtheria + Tetanus	1 589	1 092
Pertussis + Diphtheria	130	166
Typhoid + Diphtheria + Tetanus	3 310	2 998
Diphtheria + Tetanus + Pertussis	1 980	1 505
Total	8 629	7 466

5 — Antigens and Allergens :

Kind of product	Produced (liters)	Delivered (liters)
Wassermann antigen	4.565	6.710
Kahn antigen	6.520	8.070
Mantoux (PPD)	718.455	659.655
Killed antigen for agglutination test	117.100	117.100
Meinicke antigen	—	0.040
Old tuberculin	—	0.585
Antigène methylique (pure)	—	0.500
» » (diluted)	—	0.500
Total	839.555	793.160

6 — Antitoxins and other sera :

Kind of product	Produced (liters)	Delivered (liters)
Tetanus antitoxin	1 390	1 695
» » (concentrated)	14	—
Diphtheria antitoxin	475	401
» » (concentrated)	77	74
Gas - Gangrene polyvalent anti- toxin	399	202
Scorpion antivenom	15	55
Antirabies serum	21	26
Antianthrax serum	350	450
Normal serum (hors)	158	140
Total	2 899	3 043

7 — Materials used in production :

Kind of product	Produced (liters)
Materials used in the Immunization	533
Media for pertussis	595
Media for tetanus toxin	7100
» for Diphteria toxin	5805
Thioglycollate medium	943
Media for Tbc. cultures	689
Nutrient Agar	17 132
Nutrient Broth	11 173
Physiological saline	6 286
Distilled water	73 585
Total	123 841

III — Analysing and Control Activties of the Institute in 1966

1 — Bacteriological examinations and analysis :

Kind of Examination	Number
Various cultures	1863
Agglutination tests	2048
Wassermann test	16150
Kahn test	16147
Other serological examnations for Syphilis	2585
Control of eating and drinking substances	437
Various blood examinations	2307
Water examinations for E. Coli	11937
Antibiotic sensitivity tests	399
Feces examinations for parasites	728
Autovaccines	16
Sperm counts	420
Weinberg tests	88
Casoni tests	11
Examinations for tuberculosis	36315
T.P.I tests	551
Total	92002

2 — Chemical Analysis and Controls :

Kind of Examinations	Number
Drinking water	996
Mineral water	43
Eating substances	1039
Drinking substances	281
Drug and poison	64
Biochemical analysis	3753
Soap	75
Detergents	104
Urine analysis	3197
Remarks and opinions	112
Total	9664

3 — Virological Examinations : 4618

4 — Pharmacological Examinations : 8026

5 — Drug Controls :

Kind of Examination	Number
Remarks and opinions	294
Correspondence	287
Antibiotics	358
Microbiological assay of vitamins	50
Hormon preparations	132
Vitamins and tonics	118
Narcotics, local anesthetics, hypnotics	299
Biological safety tests	15

Kind of Examination	Number
Other pharmacological examinations	145
Drugs for heart, circulatory and autonomic systems and blood - clotting	250
Other antiseptics, sulfonamids and anthelmintics	294
Other preparations	178
Codex examinations	230
Vaccine and serum titrations	334
Vaccine and serum safety tests	1025
Safety tests in other preparations	1612
Sterility tests in vaccines and sera	691
Sterility tests in other preparations	503
Total	6815

The production and control activities of the Institute in 1966 are valued according to the price list fixed by the Government and given below :

Activities	Produced or performed	Value in TL.
All sort of vaccines	36 283 (liters)	6 119 118
Sera	2 899 »	869 358
Antigens and Allergens	840 »	377 434
Materials prepared for the production of the Institute	123 841 »	400 037
All sort of Analysis (bacteriological, virological, pharmacological, chemical and drug control)	120 925 (number)	2 802 519
	Total	10 568 466

→ E. 11. 11.

1965 - 1966 MEVSİMİNDE DÜNYADA VE TÜRKİYEDE INFLUENZA VE INFLUENZAYA - BENZER HASTALIKLAR DURUMU VE LABORATUVAR BULGULARIMIZ

Dr. Elhan ÖZLUARDA

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü, Virus Aşları Şubesi ve
(WHO) Türkiye Millî Influenza Merkezi Mütchassısı

1965 - 1966 mevsiminde dünyadaki virütik akut solunum yolları enfeksiyonları durumu, Dünya Sağlık Teşkilâtı (WHO) nın yayınladığı Haftalık Epidemiyolojik Kayıtlar dergisinde (1 - 20) bildirilenlere ve dağıttığı bültenlere (21 - 22) dayanılarak Tablo 1 de özetlenmeye çalışılmıştır.

Avrupada mevsimin ilk salgınları Balkan memleketleri, Orta Avrupa ve Rusya'da görülmüş (Eylül - Aralık 1965), daha sonra Batı ve Kuzey Avrupa memleketlerinden de salgınlar bildirilmiştir (Ocak - Nisan 1966).

Amerika'da, Birleşik Devletler'de Aralık 1965 te başlayan salgınlar memleketin doğusunda ve batısında ayrı ayrı genişleyerek Mart 1966 ya kadar devam etmiştir. Doğudaki salgınlarda İnfluenza B virus tipinin, batıda ise A2 tipinin hâkim olduğu tesbit edilmiştir.

Asya'da mevsim başında Tayland'da ve Japonya'da, sonra Hong Kong'da influenza salgınları görülmüştür.

Avustralya'da Nisan - Eylül 1965 arasında, yetişkinleri % 20, çocukları % 30 oranında tesiri altına alan influenza epidemileri olmuş, yaşlılarda ve yeni doğan bebeklerde anı ölümlere sebep olmuştur.

Hastalık genellikle selim seyretmiş ve daha çok okullarda salgınlar yapmıştır.

Tablo 1 in de tetkikinden anlaşılacağı gibi, geçen mevsim influenza - benzer hastalık vak'aları ve salgınlarında amilin genellikle B virus olduğu serolojik ve virolojik araştırmalarla tesbit edilmiştir. Birçok memleketlerde B virus yanında daha az oranda A2 tipi influenza virusu da izole edilmiş veya hasta serumlarında A tipine karşı antikolar tesbit edilmiştir.

Son iki yılda tetkik edilen A2 tipi influenza viruslarının çoğu, orijinal 1957 suşlarından önemli derecede farklı bulunmuşlardır; bazı testler, 1962 den beri izole edilen suşlar arasında dahi devamlı bir değişiklik göstermişlerdir. 1957 de izole edilen A2 virus suşları, 1966 da izole edilen A2 virus suşları ile az veya hiç çapraz reaksiyon göstermemişler, fakat ara suşlarla değişik oranda reaksiyon vermişlerdir. B tipi viruslar arasında antijenik değişiklikler muntazam bir ilerleme göstermemekte ve A viruslarından farklı olarak ta, B virusların değişik antijenik varyantları uzun süre, aynı zamanda aynı bir coğrafi bölgede seyredabilmektedirler.

Bir çok laboratuvarlar, virus izolasyonunda embriyonlu yumurta ve rhesus maymun böbreği doku kültürlerinin kullanılmasının yalnız yumurta kullanılmasından daha iyi sonuç verdiğini bulmuşlardır.

1965 - 1966 mevsiminde Dünya Influenza Merkezi (WIC) ve Amerikalılar İnternasyonal İnfluenza Merkezi'nde idantifiye edilen influenza virusları, Tablo 2 de, benzedikleri tipe göre sıralanmıştır (6, 10, 12, 14). B/India/363/64, B/Colorado/2/65 gibi B virus suşlarının daha evvelki suşlardan çok farklı bulunması ve genellikle birbirlerine benzemeyen B virus tiplerinin zuhuru dolayısı ile yeni izole edilen B viruslarının mevcut antiserumlarla idantifikasyonu güçleşmektedir (10, 23).

Tablo 2 — 1965 - 1966 İnfluenza mevsiminde Dünya İnfluenza Merkezi (WIC) nde ve Amerikalar İnternasyonal İnfluenza Merkezi nde idantifiye edilen influenza virusları ve benzedikleri tipler (6,10,12,14)

B/Johannesburg/33/58 c benzeyenier	B/Singapore/3/54 e benzeyenier	B/Colorado/2/65 e benzeyenler
B/England/66 (7 gıts)	B/Queensland /91, 65	B/Victoria, 105/65
B/Scotland, 323/66	B/New South Wales, 87/65	B/Western Australia/ 101/65
B/Western Australia/ 103/65	B, Victoria/2/65	
	B/Victoria/5/65	
	B/Melbourne/6/65	
	E, Netherlands, 78/68	
B/England /5/65 e benzeyenler	A2/Japan, 170/62 ye benzeyenler	
B/Kosice/10/65	A2, Panama/1/65	
B/Kosice/26, 65	A2, Albany/3/65	
	A2, Thailand, 394, 65	
	A2, Thailand, 385/65	

Memleketimizde influenza ihbarı mecburî bir hastalık olmadığından 1965-1966 mevsimindeki vak'alara ait resmî bir kayıt yoktur. Zaman zaman sporadik vak'alar duyulmakla beraber yaygın ve geniş çapta bir epidemi olmamıştır. Bu süre içinde Enstitü Viroloji Teşhis Laboratuvarına gönderilen ve yukarı solunum yolları enfeksiyonu şüphe edilen hastalardan alınmış olan boğaz çalkantı suları (BÇ) ve kan serumları tetkik edilmiştir. Ayrıca başka sebeplerle laboratuvara gönderilmiş serumlarla, Wassermann tetkiki için Enstitü'ye gelmiş olan normal şahıs serumlarında da, kompleman birleşmesi (CF) testi ile, influenza antikorları araştırılmıştır. Yüksek titrede antikor tesbit edilen hasta ve normal şahıs serumlarının bir kısmı, elimizde mevcut reagenlerin imkân verdiği oranda, Hemaglutinasyon - İnhibisyon (HI) testi ile idantifikasyona tabi tutularak, 1965 -

Tablo 1 — 1965 - 1966 Mevsiminde Dünyada Influenza ve
Influenzaya - Benzer Hastalıklar Durumu

Memleket	Salgının süresi	Serolojik bulgu	Virolojik bulgu	Klinik	Salgının özelliği
Boslovakya	Eylül 1965 in 2. yarısı - Aralık başı	Influenza B	Influenza B	selim	daha çok okul çocuk- larında
Avusturya	1965 son üç ay	Influenza B, daha az olarak A	Influenza A2, Haemagglutinating a- gent, Sitopatojenik a- jan, adenovirus, entero- virus, ECHO 11 - 19, Coxsackie B 6 - 3, polio- virus		daha çok sporadik, şc- cuclarda lokal salgınlar
Arjantin	1966 ilk üç ay	Influenza B, adenovir- us, az olarak Influenza A2	Influenza B, HA, sito- patojenik ajan, Influen- za A2, Haemadsorbtion amli, enterovirus, parainflu- enza 1, poliovirus		artan lokal epidemiler
Özbekistan	Kasım 1965 in 2. yarısı - Aralık 1965	Influenza B	Influenza B	selim	% 10 morbidite
Yemen	Aralık 1965-Nisan 1966	Influenza B, A2	Influenza B	selim	okul çocuklarında
Almanya	Aralık 1965-Ocak 1966	Influenza B, A2 C	Influenza B, A2	selim	okullarda salgın
Polonya	Ocak - Şubat 1966	Influenza B	Influenza B, A2	selim	lokalize salgın
İngiltere	Ocak 1966 ortaları - Mart 1966 başı	Influenza A, B	Influenza B, A2 Haemadsorbing agenc	hafif (yetişkin- lerde ağır)	bilhassa okullarda, son- ra yetişkinlerde

Meynleket	Salgınn sşresi	Serolojik bulgu	Virolojik bulgu	Klinik	Salgınn 6zelliği
sv6ç	20 Ocak - 2 Şubat	Influenza B, A, Adenovirus, ECHO 8			vakalarda hafif artma
Yansa	Ocak sonu - Nisan başı	Influenza A2, B			sporadik vakalar, k6- ç6k salgınnlar
İati Almanya	Şubat - Mart 1966	Influenza B, A			b6t6n yaş gurupları
sviğre	Mart 1966	Influenza A			salgınn
İaninarka	Mart 1966 - Nisan sonu	Influenza A, B			salgınn
İnlandiya	Nisan sonu - Mayıs or- tası		Influenza A2	selim	
İirleŐik Amerika D.	Aralık 1965 - Mart 1966	Influenza B, A2	Influenza B, A2	selim	6nce okul 6ocukları, sonra yetişkinlerde; influenza - pn6moni 6- l6mlerinde artma
Avustralya	Nisan - Eyl6l 1965		Influenza B	selim; yaŐlı ve 6ocuklarda bazen fatal	morbidite yetişkinlerde % 20, 6ocuklarda % 30.
İayland	Ekim - Aralık 1965		Influenza A2	2 yaŐından k6- ç6klerde % 5 ora- nında 6l6m	b6t6n yaş guruplarında
İaponya	Aralık 1965 sonu		Influenza B		okullarda
İong Kong	Ocak 1966 sonu - Mart başı		Influenza A2, B	selim	sporadik

1966 mevsiminde memleketimizde faaliyet gösteren influenza virus tipleri tayin edilmeye çalışılmıştır. Yapılan testlerden alınan sonuçlar aşağıda verilmiştir.

Virus İzolasyonu Çalışmaları :

Eylül 1965 ten Haziran 1966 ya kadar laboratuvarımıza usulüne uygun olarak gönderilen ve gripal enfeksiyon veya virütik pnömoni teşhis edilmiş hastalardan alınmış olan 10 adet BÇ numunesi embriyonlu yumurtalara ekim suretiyle influenza bakımından tetkik edildi. İlk iki amoniyotik pasajdan sonra yapılan Spot testlerde olumsuz sonuç alındı ve bu suretle influenza virusu izolasyonu mümkün olmadı.

Serolojik Çalışmalar :

Virütik pnömoni veya gripal enfeksiyon şüphesi ile 33 hastadan (akut ve nekahat safhasında) alınmış tek veya çift serumlarda CF testi ile, İnfluenza A ve B viruslarına karşı antikor araştırıldı (29 tek, 4 çift olmak üzere 37 serum), Çift serumların 3 ünde A antikorlarında, bunlardan birinde B antikorlarında (hafif) artma görüldü. Her üç çift serum Konya ilinden gönderilmişti. Bu serumlarda yapılan HI testinde A antikorlarının A2/Singapore/57 tipinden ziyade, A2/England/12/64 tipine yakın olduğu görüldü (Tablo 3).

Hasta serumlarında genel olarak % 35 oranında A tipine (37 serumdan 13 ünde) ve % 8 oranında (37 serumdan 3 ünde) B tipine karşı antikorlar tesbit edildi. A antikorlarına ait minimum titre ortalaması 10 bulundu (Tablo 4).

Virus laboratuvarına gripten başka teşhisle gönderilmiş 63 serumda ise, % 29 oranında A antikorları, % 10 oranında B antikorları mevcuttu. (Tablo 4).

Memleketimizin 42 ilinden Wassermann tetkiki için Enstitü'ye gönderilen 488 adet normal şahıs serumunda, epidemiyolojik bakımdan influenza A ve influenza B antikorları araştırıldı, CF testinde solübl antijenlerle karşılaştırılan bu serumların 190 adedi (% 40) her iki antijene karşı olumsuz bulundu, 231 serumda influenza A antikorları (% 47), 137 serumda influenza B antikorları (% 28) tesbit edildi. Bazı serumlarda heriki tipe karşı antikor mevcuttu. Serumlardaki A antikorlarına ait minimum titre ortalaması 14, B antikorları minimum titre ortalaması 10 bulundu (Tablo 4).

A antikorlarına en sık ve en yüksek titrede rastlanan serumlar Bahkesir, Isparta, Aydın, Kayseri, Çorum, Çankırı, Erzincan ve Kars, B antikorlarına en sık tesadüf edilen serumlar, Bursa, Bolu, Kayseri, Kars, Erzincan, Tokat ve Ankara illerinden gönderilenlerdi.

CF testinde influenza A antikorlarının 1/32 veya daha yüksek bulunduğu serumlardan 16 adedi HI testinde influenza A2/57 ve A2/England/12/64 tipleri ile karşılaştırıldı. Heriki tipe yakınlık gösteren antikorlar hemen hemen aynı oranda ve A2/57 tipine ait titre ortalaması hafifçe daha yüksek bulundu (Tablo 5).

CF testinde influenza B antikorlarının 1/32 veya daha yüksek bulunduğu serumlardan 6 adedi HI testinde B/Lee ve B/Johannesburg/33/58 tipleri ile karşılaştırıldı. Serumlardaki B antikorlarının çoğunlukla B/Johannesburg/33/58 tipine yakın olduğu görüldü (Tablo 6).

Tablo 3 — Çift hasta serumlarında influenza A bakımından yapılan HI testi sonuçları

Tablo 3 — Results of HI tests carried out for influenza A antibodies in paired sera of three patients

No.	Serumlar Sera Stage	HI titreleri HI titres to viruses of	
		A2/57	A2/England/12/64
1	Akut Acute	—	< 10
	Nekahat Convalescent	< 10	40
2	Akut Acute	—	> 20
	Nekahat Convalescent	< 10	160
3	Akut Acute	—	> 20
	Nekahat Convalescent	< 10	> 80

Tablo 4 — 1965 - 1966 mevsiminde Türkiye'de akut solunum sistemi hastaları, diğer hastalar ve sağlam sahs serumlarında İnfluenza antikorları seviyesi ve titre ortalamaları

Tablo 4 — Level and mean titres of CF antibodies to influenza in the sera of ARD patients, patients other than ARD and among the healthy population in various provinces of Turkey during 1965 - 1966 season.

SERUMLAR S E R A		pozitif serum adedi ve titreleri of which, numbers with titres of													
Cinsi Source	Adedi Num- ber exa- mined	Olumsuz serum adedi % Number of negative results			İnfluenza A antibodies			İnfluenza B antibodies			reciprocal of titres			positive results	
		8	16	≥ 32	total	%	mean titre	8	16	≥ 32	total	%	mean titre	total	%
Hasta serumları ARD patients	37	22	5	4	13	35	≥ 18	2	1	0	3	8	10		
Başka teşhisle gelen serumlar															
Patients other than ARD	63	41	12	4	18	29	≥ 14	4	2	0	6	10	10		
Normal serumlar Healthy population	488	190	40	34	231	47	≥ 14	107	28	2	137	28	≥ 10		
TOPLAM	588	253	43	42	262*	45	≥ 14	113	81	2	146*	25	≥ 10		

(*) Bu rakamlara, her iki solübl antijene (Flu A ve B) karşı CF antikorları iktiva eden serumlar dahildir.
These numbers include the sera containing antibodies against both Influenza A and B viruses.

Tablo 5 — Influenza A pozitif bulunan serumlarda yapılan HI testi sonuçları

Table 5 — Results of HI tests made on influenza A positive sera

Serum No.	HI titreleri HI titres to viruses of	
	A2/57	A2/England/12/64
1	> 640	320
2	640	320
3	> 160	160
4	160	80
5	80	40
6	160	160
7	160	160
8	160	160
9	80	80
10	80	80
11	80	80
12	160	> 160
13	40	80
14	40	80
15	40	80
16	—	20
Ortalama titreler Mean titres of antibodies to viruses	≥ 179	≥ 129

Tablo 6 — İnfluenza B pozitif bulunan serumlarda yapılan HI testi sonuçları

Tablo 6 — Results of HI tests made on influenza B positive sera

Serum No.	HI titreleri HI titres to viruses of	
	B/Lee	B/Johannesburg/33/58
1	—	40
2	$\angle 10$	40
3	$\angle 10$	40
4	$\angle 10$	20
5	$\angle 10$	20
6	$\angle 10$	$\angle 10$
Ortalama titreler Mean titres of antibodies to viruses	$\angle 8$	≤ 25

Diğer virütik solunum hastalıklarına ait laboratuvar bulgularımız :

Virus İzolasyonu Çalışmaları :

Gripal enfeksiyon veya virütik pnömoni teşhis edilmiş hastalardan alınarak laboratuvarımıza gönderilmiş olan 8 adet BÇ, adenoviruslar bakımından, HeLa hücresi doku kültürlerine ekilerek tetkik edildi. Virus izolasyonu mümkün olmadı.

Serolojik Çalışmalar :

Eylül 1965 ten Haziran 1966 sonuna kadar, gripal enfeksiyon veya virütik pnömoni şüpheli hastalardan alınarak laboratuvarımıza gönderilen 37 serum (4 çift serum dahil) Adenovirus, Psittacosis (çift serumlardan birinde titre yükselmesi görüldü) ve Q - humması enfeksiyonları bakımından CF testine tabi tutuldu. Bu serumlarda % 16 oranında adenovirus, % 57 oranında psittacosis ve % 14 ora-

nında Q - humması antikorları tesbit edildi. Adenovirus antikorları minimum titre ortalaması 24, Psittacosis antikorlarına ait minimum titre ortalaması 12.6 ve Q - humması antikorları minimum titre ortalaması 9.6 bulundu (Tablo 7).

Solunum sistemi enfeksiyonundan gayri şüphe ile alınarak viroloji laboratuvarına gönderilmiş olan 63 serumda adenovirus antikor oranı % 16 (minimum titre ortalaması 10), Psittacosis antikoru oranı % 40 (minimum titre ortalaması 12) ve Q - humması antikoru oranı % 5 (minimum titre ortalaması 10) bulundu (Tablo 7).

Normal şahıslardan alınmış 488 serumda CF testi ile adenovirus, psittacosis ve Q - humması antikorları araştırıldı. Bu serumların % 37 sinde adenovirus (minimum titre ortalaması 15), % 23 ünde Psittacosis (minimum titre ortalaması 12) ve % 4 ünde Q - humması (minimum titre ortalaması 9) antikorları tesbit edildi (Tablo 7).

Gerek hasta ve gerekse normal şahıs serumlarının bir kısmında iki veya daha fazla antijene karşı olumlu reaksiyon görüldü.

Tetkik edilen normal şahıs serumlarında adenovirus antikorlarına en sık rastlananlar Çorum, Kütahya, Çanakkale, Psittacosis antikorlarının en çok bulunduğu serumlar Afyon, Kocaeli, Erzurum Q - humması antikorlarının en çok ve yüksek titrede bulunduğu serumlar Kayseri, Konya illerinden gönderilmiş olanlardı.

Ö Z E T V E S O N U Ç

1965 - 1966 mevsiminde dünyanın birçok kısımlarında influenza görüldü, fakat genellikle geniş epidemiler olmadı. Bulgaristan, Kanada, Danimarka, Fransa, Batı Almanya, Hong Kong, Hollanda, Romanya, İsveç, Birleşik Krallık ve A.B.D. deki vak'alardan hem A2 ve hem de B virus mes'ûl bulundu, fakat bu memleketlerde vak'aların çoğunda âmil A2 den ziyade B virus idi. Yalnız A2 nin sebep olduğu epidemiler Avustralya, Finlandiya, Endonezya, İsviçre, Tayland, Trinidad ve İskoçya'dan bildirildi. B virus ise, Doğu Almanya, Macaristan, Japonya ve Rusya'da tek âmil olarak gösterildi.

Table 7 — 1965 - 1966 mevsiminde Türkiye'de akut solunum sistemi hastaları, diğer hastalar ve normal şahıs serumlarında Adenovirus, Psittacosis ve Q - humması antikorları düzeyi ve titre ortalamaları

Table 7 — Level and mean titres of CF antibodies to Adenovirus, Psittacosis and Q - fever infections in the sera of ARD patients, other patients and among the healthy population in various provinces of Turkey during 1965 - 1966 season.

SERUMLAR Source of S E R A	Adedi No. of ex- amined	of which, numbers with titres of																				
		Adenovirus antibodies						Psittacosis antibodies						Q - fever antibodies								
		reciprocals			positive results			reciprocals			positive results			reciprocals			positive results					
		8	16	> 32	total	%	mean titre	8	16	> 32	total	%	titre mean	8	16	> 32	total	%	mean titre			
Hasta serumları ARD patients	37	2	0	4	6	16	> 24		13	6	2	21	57	12.6		4	1	0	5	14	9.6	
Patients other than ARD, Başka teşhisic gözet serumlar	63	7	3	0	10	16	> 10		14	6	2	22	40	> 12		2	1	0	3	5	10	
Normal serumlar Healthy popula- tion	488	86	62	34	182	37	> 15		79	22	11	112	23	> 12		2	0	0	20	4	9	
TOTAL	588	95	65	38	198*	84	> 15		109	84	15	155*	26	> 12		24	4	0	28*	5	9	

Son iki yılda tetkik edilen A2 tipi influenza viruslarının çoğu, orijinal 1957 suşlarından önemli derecede farklı bulundular; bazı testler, 1962 denberi izole edilen suşlar arasında dahi devamlı bir değişiklik gösterdiler. 1957 de izole edilen A2 virus suşları, 1966 da izole edilen A2 virus suşları ile az veya hiç reaksiyon göstermediler, fakat ara suşlarla değişik oranda reaksiyon verdiler. B tipi viruslar arasında antijenik değişiklikler muntazam bir ilerleme göstermemekte ve A viruslarından farklı olarak ta, B virusların değişik antijenik varyantları, uzun süre, aynı zamanda aynı bir coğrafi bölgede seyredebilmektedirler.

Eirçok laboratuvarlar, virus izolasyonunda embriyonlu yumurta ve rhesus maymun böbreği doku kültürlerinin kullanılmasının, yalnız yumurta kullanılmasından daha iyi sonuç verdiğini bulmuşlardır (24).

Memleketimizde 1965 - 1966 mevsiminde geniş bir influenza epidemisi görülmemiştir. İnfluenza ve buna benzer hastalıkların ihbarı zorunlu olmadığından vak'a adedi hakkında katı bir bilgi elde edilememektedir. Sporadik vak'aların bazılarında alınarak laboratuvarımıza gönderilmiş olan materyel (10 adet BÇ, 37 serum) tetkik edilmiş, virus izolasyonu mümkün olmamış, 3 çift serumda influenza A2/England/12/64 tipine ait antikorklarda yükselme tesbit edilmiştir. Geçen mevsimde olduğu gibi (25) hasta serumlarındaki A tipi antikorkların titre ortalamasında artma, B antikorkları titre ortalamasında azalma görülmüştür (Tablo 8).

Epidemiyolojik yönden bilgi sağlamak için normal şahıslardan alınmış serumlarda yaptığımız tetkiklerde (bu serumlar 42 ilimizden Wassermann tetkiki için Enstitüye gönderilmişti) % 47 oranında influenza A, % 28 oranında influenza B antikorkları tesbit edilmiştir (Tablo 4). Bu rakamlara göre, geçen 1965 - 1966 mevsiminde memleketimizde B den ziyade A tipi virus faaliyet göstermiştir. Heriki tip virüse karşı antikork taşımayan serum yüzdesinin geçen mevsime nazaran yüksek oluşu, influenza vak'alarının 1965 - 1966 mevsiminde daha az görüldüğüne bir işaret sayılabilir. Hasta serumlarında olduğu gibi normal şahıs serumlarında da A antikorkları titre ortalaması geçen mevsime nazaran yükselmiş, B antikorkları titre ortalaması biraz düşmüştür.

HI testlerinde A2/57 ve A2/England/12/64 virus tipleri ile karşılaştırılan influenza A müsbet serumlardaki (normal şahıs se-

rumu) antikorların her iki tipe hemen aynı oranda yakınlık gösterdikleri tesbit edildi. Bu sonuç, tesbit edilen antikorların anamnestic bir reaksiyon olup esas amilin daha yeni bir varyant olabileceğini düşündürmektedir. CF testinde influenza B pozitif bulunan serumlardan bir kısmı HI testinde influenza B/Lee ve B/Johannesburg/33/58 tipleri ile karşılaştırıldı. Serumlardaki B antikorlarının B/Johannesburg/58 tipine yakın oldukları görüldü (Tablo 5 ve 6).

Akut solunum sistemi hastalıklarından adenovirus, psittacosis ve Q - humması enfeksiyonları bakımından gerek hasta ve gerekse normal şahıs serumlarında yapılan tetkiklerin sonuçları Tablo 7 de gösterilmiştir. Bulunan olumluluk oranları geçen mevsimle kıyaslanacak olursa (Tablo 9), hasta serumlarındaki adenovirus antikoru titre ortalamasının yükselmiş, psittacosis ve Q - humması antikorları titre ortalamalarının, hem hasta ve hem de normal şahıs serumlarında düşmüş olduğu görülür.

Özetlediğimiz bu laboratuvar bulgularından şu sonuçlara varılabilir :

1 — 1965 - 1966 mevsiminde memleketimizde influenza ve buna benzer hastalık epidemisi görülmemiştir. İnfluenza viruslarının aktivitesi ve sirkülasyonu da geçen mevsime nazaran daha az olmuştur.

2 — İnfluenza vak'aları çoğunlukla A2 virusla meydana gelmiştir.

3 — Adenovirus enfeksiyonları geçen mevsime nazaran fazla, psittacosis ve Q - humması daha az görülmüştür.

4 — İnfluenza ve buna benzer hastalıklar memleketimizin bütün bölgelerinde mevcuttur.

Tablo 8 — Son dört mevsimde ARD hastaları ve sağlam şahıs serumlarında influenza bakımından olumlu bulgu yüzdesi ve ortalama titreler

Table 8 — Percentage of positive results and mean titres of antibodies to influenza in the sera of ARD patients and healthy population during the last four season.

Serumlar Source of sera	Mevsim Season	Influenza A		Influenza B		Olumsuz sonuç % si Percentage of negative results
		% per cent	mean titre	% per cent	mean titre	
Hasta serumları ARD patients	1962 - 1963	6	10	3	8	92
	1963 - 1964	17	11.2	24	14.6	55
	1964 - 1965	23	15.6	9	12.4	72
	1965 - 1966	35	18	8	10	59
Normal serumlar Healthy population	1962 - 1963	32	12.6	20	10	37
	1963 - 1964	32	12.8	31	13.4	49
	1964 - 1965	48	13	40	14	33
	1965 - 1966	47	14	28	10	40

Not: Ortalama titreler asgari seviyeyi göstermektedir.

Note: Mean titres show minimum antibody level.

Tablo 9 — Son dört mevsimde ARD hastaları ve sağlam şahıs serumlarında Adenovirus, Psittacosis ve Q humması bakımından olumlu bulgu yüzdesi ve ortalama titreler.

Table 9 — Percentage of positive results and mean titres of antibodies to adenovirus, psittacosis and Q - fever infections in the sera of ARD patients and healthy population during the last four season.

Serumlar Source of sera	Mevsım Season	Adenovirus		Psittacosis		Q - fever	
		% per cent	mean titre	% per cent	mean titre	% per cent	mean titre
Hasta serumları ARD patients	1962 - 1963	22	12.5	11	23	28	11.2
	1963 - 1964	13	13	27	15.2	33	11.3
	1964 - 1965	43	16.7	12	15.2	7	11.3
	1965 - 1966	16	24	57	12.6	14	9.6
Normal serumlar Healthy population	1962 - 1963	29	16.3	- not tested -		40	11.8
	1963 - 1964	23	13.8	20	14.8	26	13.6
	1964 - 1965	28	15.4	33	14.8	14	10.5
	1965 - 1966	37	15	23	12	4	9

No : Ortalama titreler asgari seviyeyi göstermektedir.

Note : Mean titres show minimum antibody level.

1965 - 1966 INFLUENZA SEASON AND RESULTS OF THE LABORATORY STUDIES

Dr. Elhan ÖZLÜARDA

Specialist, Virus Vaccines Dept. and WHO Influenza Centre, Refik Saydam
Central Institute of Hygiene

SUMMARY AND CONCLUSION :

In 1965 - 1966 season influenza occurred in many parts of the world, but there were no large epidemics. Both Virus A2 and Virus B were responsible for cases in most of the countries. Virus A₂ or Virus B only was reported from some of the territories.

Most of the influenza A2 viruses investigated lately differ significantly from the original 1957 strains and even among themselves. Antigenic changes among type B viruses do not show a regular progression (24).

No influenza outbreak occurred in this country during last season. As the notification of influenza and influenza-like diseases is not compulsory, exact number of cases is not known. 10 throat washings taken from some of the ARD patients and sent to our laboratory in proper condition have been investigated in embryonated eggs and in HeLa cell tissue cultures. No isolation of virus could be accomplished.

Out of 37 sera taken from ARD patients, 3 showed an increase in antibodies to influenza A2/England/12/64 antigen (Table 3). All of these 3 paired sera were sent to the laboratory from the same province (Konya). If compared with the results of the previous season (25) there was an increase in mean titre of antibodies to influenza A2, while the minimum mean titre of influenza B antibodies was lower in the patients' sera (Table 8).

For epidemiological purpose the sera taken from healthy persons in the 42 provinces of Turkey have been examined and the proportion of sera with influenza A and B antibodies have been found to be 47 % and 28 %, respectively (Table 4). Thus, the data suggest that influenza type A virus was circulating more actively than B virus during last season. Since the percentage of individuals without antibodies to influenza viruses was found to be higher than in the previous year, it can be concluded that the activity of influenza viruses was less in 1965 - 1966 season (Table 5). As in the patients' sera, sera from healthy persons have been found to have higher titres of influenza A and lower titres of influenza B antibodies if compared with the previous season.

The CF antibodies to influenza A in the sera of healthy persons have been found to close mostly to both of the influenza virus strains of A2/57 and A2/England/64 in HI tests. This finding suggests that these antibodies might be the result of anamnestic reaction, the causal agent being a newer variant.

The CF antibodies to influenza B in the sera of healthy persons have been found to be closer to B/Johannesburg/58 than to B/Lee strain.

The results obtained from CF test carried out on the sera of ARD patients and healthy population for antibodies to adenovirus, psittacosis and Q - fever infections are shown on Table 7. If compared with the results of previous year (Table 9), the mean titre of antibodies to adenoviruses was higher, while the mean titres of psittacosis and Q - fever antibodies in the sera of ARD patients and healthy population were lower.

All the results obtained in the laboratory studies can be summarized as follows :

1 — No influenza outbreak or other ARD epidemic occurred in Turkey during 1965 - 1966 season. The activity of influenza viruses has been less than that in the previous year.

2 — The data from serological examinations of persons with influenza and of healthy persons indicate a certain amount of activity on the part of influenza A2 virus in 1965 - 1966 season.

3 — Adenovirus infection was more frequent than in the previous season, while psittacosis and Q - fever infections occurred less frequently.

4 — Influenza, adenovirus, psittacosis and Q - fever infections exist in all parts of this country.

L I T E R A T Ü R

- 1 — Weekly Epidemiological Record, 1965, No. 44
- 2 — Ibid., 1965, No. 50
- 3 — Ibid., 1965, No. 51/52
- 4 — Ibid., 1966, No. 1
- 5 — Ibid., 1966, No. 2
- 6 — Ibid., 1966, No. 5
- 7 — Ibid., 1966, No. 6
- 8 — Ibid., 1966, No. 7
- 9 — Ibid., 1966, No. 8
- 10 — Ibid., 1966, No. 9
- 11 — Ibid., 1966, No. 10
- 12 — Ibid., 1966, No. 11
- 13 — Ibid., 1966, No. 13
- 14 — Ibid., 1966, No. 14
- 15 — Ibid., 1966, No. 15
- 16 — Ibid., 1966, No. 16
- 17 — Ibid., 1966, No. 19
- 18 — Ibid., 1966, No. 20
- 19 — Ibid., 1966, No. 21
- 20 — Ibid., 1966, No. 25
- 21 — Zdanov, V. M., 1965, Review of the Regional Influenza Centre of the USSR, Fourth Quarter, Academy of Medical Sciences of the USSR
- 22 — Zdanov, V. M., Zakztel'skaja, L. Ja., 1966, Report of the Regional Influenza Centre of the USSR for the First Quarter of 1966, Academy of Medical Sciences of the USSR
- 23 — Weekly Epidemiological Record, 1965, No. 47
- 24 — WHO nun Influenza Merkezlerine tanımı (25 Kasım 1966, 12/286/1 (a) WHO Communication to Influenza Centres (25 November 1966)
- 25 — Özliarda, E. 1966, 1964 - 1965 Mevsiminde Dünyada ve Türkiyede Influenza ve Influenzaya benzer Hastalıklar Durumu ve Laboratuvar Bulgularımız (Influenza and Other ARD Prevalence Allover the World and in Turkey During 1964 - 1965 Season and Results of the Laboratory Studies),
Türk Hij. Tec. Biyol. Derg., 26. 110 - 129.

PATOJEN STAFİLOKOKLARIN ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ ORANLARINDAKİ ARTIŞ

1958 - 59, 1961 - 62 ve 1965 - 66 Yıllarında 910 Suş ve 5 Antibiyotikle
Yaptığımız Araştırmalara ait Sonuçların Mukayesesi

Doç. Dr. Muvaffak AKMAN

A. Ü. Hacettepe Tıp ve Sağlık Bilimleri Fakültesi
Mikrobiyoloji Bölümü Başkanı

Giriş :

Patojen stafilokokların bazı antibiyotiklere direnç durumları hususunda yaptığımız araştırmaların sonuçlarını ve dirençli suş oranları ile yurdumuzda kullanılan antibiyotiklerin miktarları arasındaki ilişkiye dair bulgularımızı daha önceki bir yazımızda, 1959 yılında yayınlamıştık. (1) O zamanki sonuçlarımız, incelediğimiz 300 suştan % 66.3 ünün penisilin'e dirençli olduğu, halbuki bütün suşların, yurdumuzda yeni yeni kullanılmaya başlanmış olan eritromisin'e hassas olduğunu göstermişti. Streptomisin, kloramfenikol ve tetrasiklin'lere dirençli suş oranları ise, %9.7 - % 45.0 arasında değişmekte idi.

Aynı yıllarda yurdumuzda diğer bazı araştırmacılar tarafından yapılan incelemeler de - patojenlik ve rezistansa karar verişte değişik kriterler, farklı test teknikleri ve bizimkilerden farklı antibiyotik konsantrasyonları kullanılmış olmasına rağmen - bizim bulgularınızla kıyaslanabilecek, benzer sonuçlar vermiştir. Örneğin E. T. Çetin ve arkadaşları, (2) aynı yıllarda tetkik ettikleri patojen stafilokok suşlarından % 78.6 sının penisilin'e dirençli olmasına karşılık, % 100 ünün eritromisin'e duyarlı olduğunu bulmuşlardır.

Her antibiyotiğin, keşfedildiği anda bile, etkili olması gereken bakterilerden yaklaşık olarak % 5 ine tesir etmediği bilinir. (3) Bakteriler, hiç karşılaşmadıkları antibiyotiklere karşı da tabii olarak dirençli olabilirler. (4) Bunlara ilâveten, antibiyotiklerin, direnç testleri yapılmaksızın, gelişigüzel, yetersiz dozlarda ve yetersiz süreler kullanılması, sorumsuz kimseler tarafından uygulanması ve kombine kullanılmaları gerekli vak'alarda da tek tek verilmeleri gibi sebepler, normal olarak zamanla artması beklenen dirençli suş oranlarını hızlandırıcı etki yapmaktadır. (5) Patojen stafilokokların da, en duyarlı oldukları antibiyotiklere karşı zamanla direnç kazanmalarını beklemek normaldir; yurdumuzda da böyle olmuştur. Meselâ N. Seviük, (6) 1962 yılında tetkik ettiği 395 patojen stafilokok suşundan % 10 unun eritromisin'e dirençli olduğunu göstermiş; M. Onul, (7) patojen stafilokokların, izole edildikleri insan gruplarına bağlı olarak, % 4 - 13'ünün eritromisin'e dirençli olduğunu bildirmiştir. Yine 1962 yılında N. Alkış (8) ve N. Alkış ile İ. Tuna, (9) inceledikleri patojen stafilokokların % 82 sinin penisilin'e, % 36.1 inin streptomisin'e ve yaklaşık olarak % 25 inin eritromisin'e dirençli bulunduğunu yazmışlardır. Aynı yıllarda, E. T. Çetin ve arkadaşları, (10) suşların % 81.7 sinin penisilin'e % 42.1 inin streptomisin'e ve % 29.5 inin kloramfenikol'e dirençli olduğunu bildirmişlerdir. Ö. Anğ'ın (11) ve E.T. Çetin ve arkadaşlarının daha sonraki yayınlarında da (12) bunlara benzer sonuçlar bildirilmiştir.

Hemen hemen bütün araştırmacıların yayınlarında, dirençli suş oranları bakımından, kloramfenikol, streptomisin ve tetrasiklin'ler, penisilin ve eritromisin kutupları arasında bir yer işgal etmektedir. Yabancı literatürde de, dirençli stafilokok suşlarının her gün hızla artmakta olduğuna dair bir çok yayın vardır. (13 - 18)

Araştırmacıların değişik kriterler ve farklı teknikler kullanmış olmaları kesin bir kıyaslama yapılmasını güçleştirmekte ise de, bütün bulgular yurdumuzda da antibiyotiklere dirençli patojen stafilokokların gün geçtikçe hızla artmakta olduğunu gösterecek niteliktedir. Biz, bu yazımızda, 1958 - 59, 1961 - 62 ve 1965 - 66 yıllarında, aynı tekniği ve benzer antibiyotik konsantrasyonlarını kullanarak yaptığımız araştırmaların sonuçlarını mukayese ederek, yurdumuzda patojen stafilokokların bu 5 antibiyotiğe direnç oranlarındaki artışa ışık tutmağa çalışacağız. Patojen stafilokokların bu antibiyotiklere ek olarak denediğimiz daha yeni antibiyotiklere direnç durumları, diğer bakterilerle birlikte, başka bir yazımızda arzedilecektir.

Materyel ve Metod

Patojen Stafilokoklar : İlk araştırmaımızda incelenen 300 suya ait bilgi, önceki yazımızda verilmiştir. (1) 1961 - 62 yıllarında, 154 ü boğaz - burun'dan 48 i çeşitli apselerden, 47 si otitis media vak'alarından, 49 u yara ve yanıklardan, 5 i gözden, 3 ü ponksiyon sıvılarından 2 si balgandan, birer tanesi vajen ve dışkıdan olmak üzere, toplam 310 suş incelenmiştir. 1965 - 66 yılında yapılan araştırmada ise 303 suş incelenmiş olup; bunlardan 112 si boğaz - burun'dan 74 ü apselerden, 24 ü idrardan, 23 ü otitis media'lardan, 17 si yaralardan, 15 i balgandan, 12 si vajen salgılarından, 11 i kan kültürlerinden, 3 i beyin - omurilik sıvılarından ve 4 ü çeşitli ponksiyon sıvılarından elde edilmiştir.

Patojenlik Kriteri : İlk araştırmaımızda koagülaz, mannitol ve hemoliz pozitif olan suşlar; ikinci ve üçüncü araştırmalarımızda ise hemoliz ve koagülaz pozitif olan suşlar, husule getirdikleri pigment tipi nazarı itibare alınmaksızın «patojen» kabul edilmiştir.

Kullanılan Teknik : Agar plaklarında açılan eşit ve standard büyüklükteki deliklere uygun antibiyotik konsantrasyonu dandatılmasından ibaret olup, Ref. 1 de ayrıntılı olarak verilmiştir. 1961 - 62 ve 1965 - 66 yıllarında yaptığımız incelemelerde ise sadece birer konsantrasyon kullanılmış olup, şunlardır :

Penisilin (G potasyumu)	10 Ü/cc
Streptomisin (Sülfat)	10 meg/cc
Kloramfenikol	25 meg/cc
Tetrasiklin (Klorhidrat)	25 meg/cc
Eritromisin (Sterat)	16 meg/cc

Yorumlama ve Rezistans Kriteri : Plaklarda husule gelen önlenim bölgesinin çapı, büyüklüğü, bir çok değişkenin etkisi altında olduğundan yorumlamamızda nazarı dikkate alınmamış; önlenim bölgesi teğekkül halinde suş duyarlı; hiç bulunmaması halinde dirençli kabul edilmiştir. Son iki araştırmada her antibiyotik için sadece birer delik kullanıldığı için, bütün antibiyotiklerin tek bir petri kutusunda denemesi mümkün olmuştur. Her üç incelemeye ait sonuçların mukayese edilebilmesi için, 1958 - 59 yıllarında denemiş olan antibiyotik yoğunluklarından son deneydekilere en yakın olanlar göz önünde tutularak ve sadece bu konsantrasyonlarla alınmış olan sonuçlar mukayese için kullanılmıştır. (Bu antibiyotik konsantrasyonları, penisilin için 10 Ü/cc, streptomisin için 10 meg/cc, kloramfenikol ve tetrasiklinler için 30 meg/cc ve eritromisin için 15 meg/cc dir.) Ambramisin, terramisin ve aureomisin'e ait sonuçlar, tetrasiklin'e direnç oranı olarak tek bir rakam halinde alınmıştır ki, aralarındaki karşıt - direnç (krosterizans) ve esas itibariyle eşit etkili olmaları sebebiyle, maksada uygundur (19).

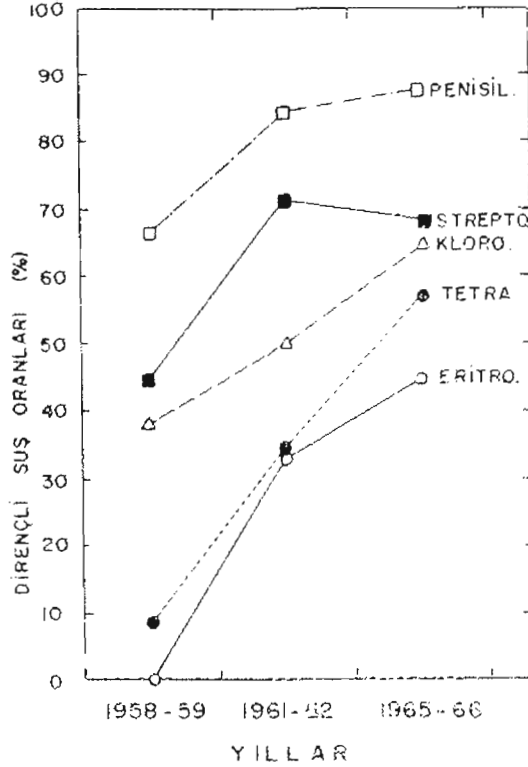
Sonuçlar :

1958 - 59, 1961 - 62 ve 1965 - 66 yıllarında bu beş antibiyotikle aldığımız sonuçlar tablo halinde, özet olarak verilmiş ve mukayeselinin kolaylaştırılması için ayrıca şekilde de gösterilmiştir.

910 Patojen Stafilokok Süşunun 5 Antibiyotiğe Direnç Durumları

ANTİBİYOTİK	YILLAR VE TETKİK EDİLEN SÜŞ SAYILARI					
	1958 - 59 (300)		1961 - 62 (310)		1965 - 66 (300)	
	DİRENÇLİ SÜŞ		DİRENÇLİ SÜŞ		DİRENÇLİ SÜŞ	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Penisilin	199	66.3	260	83.8	259	86.3
Streptomisin	135	45.0	221	71.2	206	68.6
Kloramfenkol	117	39.0	158	50.9	199	66.3
Tetrasiklin	88	9.7 ^(x)	105	33.8	173	57.6
Eritromisin	0	0.0	101	32.5	138	46.0

(*) Bu sayı, 3 tetrasiklin'e dirençli süş toplamının 900'e oranısı suretiyle hesaplanmıştır.



Patojen stafilkokların antibiyotiklere dirençli suş oranlarındaki artış.

Münakaşa

Tablo'nun ve şeklin incelenmesinden de kolayca anlaşılacağı gibi, 1958-59 yıllarındanberi bu antibiyotiklere dirençli patojen stafilkok suşu sayısında çok hızlı bir artma olmuştur. Penisilin'e dirençli suş oranı % 66.3 ten % 86.3'e; (**) streptomisin'e dirençli suş oranı % 45.0 ten % 68.6 ya; kloramfenikol'e dirençli suş oranı % 39.0'dan % 66.3'e; tetrasiklinlere dirençli suş oranı % 9.7'den % 57.6'ya; eritromisine' dirençli suş oranı ise, % 0.0 dan % 46.0 ya yükselmiştir. Bu bulgulara göre, son 6 yıl içinde penisilin'e dirençli suş oranında

(xx) 1965-66 tetkiklerinde, 1961-62'dekinin iki katı (Yani 20 Ü/cc) penisilin konsantrasyonu kullanılmıştır. Eğer 10 Ü/cc kullanılsaydı, dirençli suş oranının daha da yüksek bulunacağı muhakkaktı.

% 20.0; streptomisine dirençli suş oranında % 23.6; kloramfenikol'e dirençli suş oranında % 27.3; tetrasiklin'lere dirençli suş oranında % 47.9 ve eritromisin'e dirençli suş oranında % 46.0 bir artma olmuştur. Takdir edileceği gibi bu kadar kısa bir süre için bunlar çok büyük artışlardır. Altı yıl içinde patojen stafilokokların hemen hemen yarısının (% 46.0), daha önce hassas oldukları eritromisin'e dirençli hale gelişleri özellikle dikkati çekmektedir.

Yine sonuçlarımıza göre, dirençli suş artışı bu araştırmanın kapsadığı sürenin ilk yarısında, ikinci yarısına nazaran daha sür'atli olmuştur. Dirençli suş oranlarındaki artış penisilin için ilk yarıda % 17.5, son yarıda % 2.5; aynı periodlarda tetrasiklin'ler için sırasıyla % 24.1 ve % 23.8; eritromisin için % 32.5 ve % 13.5 tir. Streptomisin'e dirençli suş oranı ilk yarıda % 26.2 oranında bir artış gösterdiği halde, son yıllarda, izah edilemeyecek bir şekilde, % 2.6 oranında bir düşüş göstermiştir. Bu bulgu, belki de sadece bir tesadüfün, belki de bu antibiyotığın gittikçe daha az kullanılmasının bir sonucu olup, bu gün için izahını yapmamız mümkün değildir. Sadece kloramfenikol için, dirençli suş oranlarındaki artma ilk yıllarda daha yavaş (% 11.9); son yıllarda daha hızlı (% 15.4) olarak bulunmuştur.

1958 - 59 yıllarındanberi en fazla direnç artışı % 47.9 ile tetrasiklin'lere, ve en az artış, % 20.0 ile penisilin'e karşı olmuştur. Bilhas- sa şekil'de daha açık olarak göze çarpan diğer özellik te, 1958 - 59, 1961 - 62 ve 1965 - 66 yıllarında yaptığımız incelenmelerin her üçünde de bu beş antibiyotığın etki dereceleri bakımından sıralanışlarında hiç bir değişiklik olmamasıdır. Her üç tetkikte de en etkili antibiyotiğin eritromisin; en az etkili olanını ise penisilin olduğu kolayca görülmektedir. Diğer antibiyotikler, direnç oranları bakımından daima bunlar arasında yer almışlardır. Bizim bulgularımıza göre, bu beş antibiyotikten eritromisin, 1958 - 59 da olduğu gibi 1965 - 66 yıllarında da en etkili antibiyotik olarak görülmektedir.

1961 - 62 yıllarında tetkik ettiğimiz patojen stafilokok suşlarından % 13.8'i bu antibiyotiklerin hepsine dirençli bulunmuştu. Halbuki 1965 - 66 yılındaki araştırmada bu oran da iki misli artarak % 28.6 ya çıkmış bulunmaktadır. Suşlardan sadece % 8.0'i bu antibiyotiklerin hepsine duyarlı bulunmuştur. Geçen 6 yıllık kısa bir süre içinde dirençli suş sayısının korkunç şekilde artışı ve % 28.6 sının beş antibiyotiğe birden dirençli hale gelmiş olması, yakın geçmişteki sorumsuz ve gelişigüzel uygulamanın durumu nasıl kötüye götürdüğünü

açıkça göstermekte ve daha yeni antibiyotiklerin kullanılmasında bilimsel kurallara ne derece uyulması gerektiği hususunda açık ve kesin bir uyarma teşkil etmektedir.

Bütün bu sonuçlara rağmen, kullanılacak antibiyotiklerin direnç testleri sonunda seçilmeleri halinde, stafilokoksik hastalıkların tedavisinde başarı ile kullanılmaları yine de mümkündür.

Münakaşamızı bitirirken, şu husus üzerinde de kısaca durmak istiyoruz: Yurdumuzda izole edilen patojen stafilokokların antibiyotiklere rezistans durumunun kesin şekilde ifade edilmesi ve araştırmacıların buldukları sonuçları diğer araştırmacıların bulguları ile mukayese edebilmeleri çok güçtür. Bunun en önemli sebebi, değil bütün Türkiye'de, hattâ bir tek ilimizde bile her laboratuvar ve her araştırmacının, değişik antibiyotik konsantrasyonu, değişik teknikler ve patojenite ve rezistans'a karar verirken farklı kriterler kullanmasıdır. Yurdumuzdaki bakterilerin çeşitli antibiyotiklere direnç durumları hakkında mukayesesi mümkün sonuçlar elde edebilmemiz için usullerimizi en ince ayrıntıları ile önce iller ve sonra yurt çapında standardize etmek zorundayız. Kullanılacak antibiyotik konsantrasyonları, klinik deneylerin sonuçlarına dayanılarak, temin edilen kan seviyeleri değiştikçe düzenlenmelidir.

Kanaatimizce, usullerin standardizasyonu, en az antibiyotiklerin bilimsel kurallara uyularak kullanılması kadar önemli bir problemdir.

Ö Z E T

1958 - 59, 1961 - 62 ve 1965 - 66 yıllarında, cem'an 910 patojen stafilokok suşu 5 antibiyotiğe karşı direnç durumları bakımından incelenmiş; sonuçların mukayesesi yapılmıştır. Buna göre, bu beş antibiyotiğe karşı dirençli suş oranları % 20.0 - % 47.9 arasında artmış olup; 1965 - 66 yıllarında izole edilen suşların % 86.3'ü penisilin'e, % 68.6'sı streptomisin'e, % 66.3'ü kloramfenikol'e, % 57.6'sı tetrasiklin'lere ve % 46.0 sı eritromisin'e dirençli bulunmuştur. 1961 - 62 yıllarında suşların ancak % 13.8'i bu antibiyotiklerin hepsine birden dirençli iken, 1965 - 66 yıllarında bu oran da % 28.6 ya yükselmiştir. En etkili antibiyotiklerin bile kısa bir süre içinde etkilerini bu derece kaybetmelerinde sorumsuz antibiyotik kullanmanın büyük payı vardır.

Yazda, antibiyotikleri geliştirel kullanılmaktan vazgeçilmesi, antibiyotik direnç testlerinin lüzumu üzerinde durulmuş ve yurdu-muzda rezistans problemi hakkında mukayese edilebilir sonuçlar alınabilmesi için usullerin - bütün ayrıntıları ile - yurt çapında stan-dardizasyonunun lüzumu belirtilmiştir.

THE INCREASE IN THE RATES OF ANTIBIOTIC RESISTANT STRAINS OF PATHOGENIC STAPHYLOCOCCI (*)

A Comparison of the Results Obtained with 910 Strains and 5 Antibiotics in 1958 - 59, 1961-62 and 1965 - 66

Summary

Muvaffak Akman, M. D., M. P. H. (**)

This article presents a summary of the results of antibiotic sensitivity tests performed during the stated years. The same technics and about the same antibiotic concentrations were used on fi-ve of the most common antibiotics and a total of 910 strains of pat-hogenic staphylococci (ie., coagulase positive and produced hemoly-sine, regardless of the type of pigment formed).

The agar-diffusion method was used with only one concentra-tion for each antibiotic. The results are as follows :

ANTIBIOTICS AND CONCENTRATIONS	PERCENT OF RESISTANT STRAINS IN THE YEARS STUDIED		
	1958 - 59	1961 - 62	1965 - 66
Penicillin (10 U. I/ml)	66.3	83.8	86.3
Streptomycin (10 mcg/ml)	45.0	71.2	68.6
Chloramphenicol (25 mcg/ml)	39.0	50.9	66.3
Tetracyclin (25 mcg/ml)	9.7	33.8	57.6
Erythromycin (10 mcg/ml)	0.0	32.5	46.0

(*) A survey made in Ankara University Hacettepe Faculty of Medicine and Health Sciences, Ankara, Turkey.

(**) Assistant Professor of Microbiology, Head, Microbiology Department,

The strains were considered «resistant» when there was no inhibition zone; and «sensitive» when zone formation of any diameter occurred around the holes, regardless of the size of the inhibition zone.

The rates in the table are also shown in a figure to make the comparison easier. The rates of resistant strains of pathogenic staphylococci increased rapidly between 20.0 % (for penicillin) and 47.9 % (for tetracyclin) within the past seven to eight years in this country. The rate for the strains resistant to all of these antibiotics rose to 28.6 % in 1965 - 66 from 13.8 % in 1961 - 62; that is about a two - fold increase.

One of the interesting points is that the order of antibiotics in respect to their effectiveness on pathogenic staphylococci remained unchanged for the studies performed in different years. In each survey, erythromycin was found to be the most effective antibiotic among these five and penicillin, the least. The others always occupied a place between these two antibiotics.

The increase in the number of resistant strains was found to be greater during the first half of the period under study than the last half, except chloramphenicol. The numbers of streptomycin - resistant strains seemed to decrease during 1965 - 66 in comparison with the strains during 1961 - 62. This discrepancy - if it is a significant one - remains to be explained.

Our results are generally in agreement with the results of some other Turkish workers in this country. But, in order to have more precisely comparable results, the need for standard methods and techniques for antibiotic sensitivity tests is emphasized. It is also emphasized that in order to retard the development of resistant strains to newly discovered antibiotics, effective measures should be taken for the proper administration, and sensitivity tests should be made prior to administration.

The results of antibiotic sensitivity tests performed with more recent antibiotics will be the subject of another paper with regard to some other organisms.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — Akman, M., 1959, Hastanemizde çocuklardan izole ettiğimiz patojen stafilokokların antibiyotiklere hassasiyet durumları, Çocuk Sağl. Hast. Derg., 2, 129 - 141.
- 2 — Çetin, E. T., Anđ, Ö., Töreci, K., 1960, 1958 - 1959 senelerinde izole ettiğimiz 405 bakteri suşunun antibiyotiklere ve Furodantin'e hassasiyetlerinin denenmesi, İst. Üniv. Tıp. Fak. Mecm. 23, 143 - 169.
- 3 — Chabert, Y., 1959, Evolution des populations bactériennes sous l'influence des antibiotics, Ann. Inst. Pasteur, 97,41.
- 4 — Çetin, E. T. Anđ, Ö., 1962, Naturally resistant staphylococcus pyogenes strains to Celbenin, New Istanbul Contribution to Clinical Science, 5, 317 - 320.
- 5 — Çetin, E. T., 1960, Antibiyotiklere mukavim bakterilerin çoğalması, Türk Biyoloji Derg., 10, 49 - 61.
- 6 — Sevik, N., 1962, Ankara'de muhtelif orijinli patojen stafilokokların son yıllarda antibiyotiklere karşı dirençliklerinin hızlı artışı ile sepsisleri arasındaki münasebet, Türk Hij. Tec. Biyol. Derg., 22, 28 - 41.
- 7 — Onul, M., 1962, Boğaz florasının antibiyotiklerle ilgili değişiklikleri, Türk Hij. Tec. Biyol. Derg., 22, 227 - 234.
- 8 — Alkış, N., 1962, Ankara'da izole etmiş olduğumuz Micrococcus pyogenes var. aureus'ların lizotipleri, antibiyotiklere hassasiyetleri, ekzotoksinleri ve affiniteleri üzerinde bir araştırma, Türk Hij. Tec. Biyol. Derg. 22, 192 - 200.
- 9 — Alkış, N., Tuna, I., 1962, Muhtelif bakterilerin antibiyotiklere hassasiyetleri ve bu hususta kullanılan testlerin mukayesesi, Türk Hij. Tec. Biyol. Derg., 22, 144 - 156.
- 10 — Çetin, E. T., Anđ, Ö., Kasımoğlu, Ö., Ersoy, M., Gence, H., 1964, State of susceptibility to antibiotics of 832 bacterial strains isolated in Istanbul in 1960 - 1961, Path. Microbiol., 27, 54 - 67.
- 11 — Anđ, Ö., 1962 Muhtelif penisillinlerin Staphylococcus pyogenes aureus suşlarına etkisi, İst. Üniv. Tıp Fak. Mecm., 25, 62 - 66.
- 12 — Çetin, E. T., Anđ, Ö., Töreci, K., Gence, H., Kadısoy, N., 1964, 1962 - 1963 yıllarında izole ettiğimiz 1284 bakteri suşunun antibiyotiklere hassasiyeti, İst. Üniv. Tıp. Fak. Mecm., 27, 254 - 267.
- 13 — Lutz, A., Grooten, O., Hofferer, M. J., 1957, Manifestation and modifications of the resistance of pathogenic staphylococci to 6 of the usual antibiotics from 1950 to 1956, Ann. Inst. Pasteur, 92, 778.

- 14 — Koch, M. L., 1956, Increased incidence in pathogenic chloramphenicol-resistant staphylococci to antibiotics accompanying increased use of the drug in hospital practice, *Antibiot. Med. and Clin. Therap.*, 3, 458
- 15 -- Kirby, W. M. M., Ahern, J. J., 1963 Changing pattern of resistance of staphylococci to antibiotics, *Antibiot. and Chemotherapy*, 3, 831.
- 16 — Fairbrother, R. W., 1956, Mixed staphylococcal infections; development of Penicillin resistant strains, *Lancet*, 270, 716.
- 17 — Seneca, H., Lattimer, J. K., 1957, Some implications of increasing antibiotic resistance of *Micrococcus pyogenes* var. *aureus*, *Arch. Path.*, 64, 481.
- 18 — Finland, M., 1955, Changing patterns of resistance of certain common pathogenic bacteria to antimicrobial agents, *New Engl. J. Med.*, 252, 14.
- 19 — Akman, M. ve Gülmezöglü, E., 1966 *Tıbbi Mikrobiyoloji*, 153 «Çeviri» (Ankara Üniversitesi Basımevi).

- 2000000000

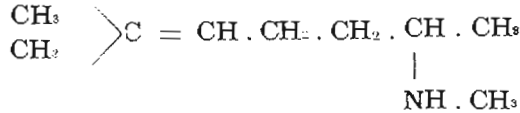
METHYLAMİNO — METHYLHEPTENE (OCTİNE)
TUZLARININ MİKROKRİSTALLOSKOPİK İSBATLANMASI

Doç. Dr. Orhan N. YALÇINDAĞ

Eczacı Erten ONUR

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü
 İlaç kontrol şubesi

6 — Methylamino - 2 - methylheptene = Octine



Baz halinde renksiz, yağlı bir sıvıdır. Suda çözünmediğinden dolayı acide tartrat veya Chlorhydrate'ı sulu çözeltiler halinde muhtelif spazmlara karşı kullanılır. Papaverine gibi düz adaleler üzerine tesir eder (1). Bu çözeltilerde Octine'in teşhisi hakkında literatürde bir bilgiye rastlanamadı. Bu sebeple Octine'in teşhisini mikrokristaloskopik reaksiyonlarla yapabilmek gayesiyle çalışıldı.

Materyel ve Metod

Octinum Baz	—	A.G. Ludwigshafen/ Fed. Almanya	
Octinum hydrochloricum	—	»	»
Platin tetraklorür	—	Merck A. G. Darmstadt	»
Bismuthum subnitricum	—	»	»
Potasyum iodür	—	»	»
Klorür asidi konsantre	—	»	»
Glasiyla asetik asit	—	»	»

Çözeltiler

— Octine klorhidrat çözeltisi suda % 5 lik çözelti.

— Octine bazdan hazırlanan Octine klorhidrat çözeltisi :

N/10 HCl de baz octine tamamen çözününceye kadar çalkanır, ve hazırlanan çözelti % 5 octine klorhidrat ihtiva edecek şekilde su ile dilüe edilir.

— Dragendorff ayırıcı :

A) Bismuthum subnitricum	850 mgr.
Glasiyal aset asidi	10 ml.
Distile su	40 ml.
B) Potasyum iodyür	8 gr.
distille su	20 ml.

İki çözelti karıştırılır.

— Reinecke tuzu çözeltisi :

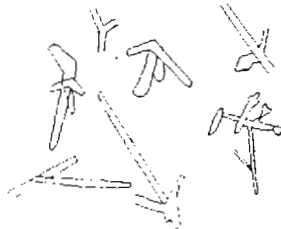
Reinecke tuzunun soğukta suda doymuş, taze hazırlanmış çözeltisi

— Klorplatinik asit :

N/10 HCl de Platin tetraklorürün % 10 luk çözeltisi

Tecrübi kısım

1 — Bir damla Octine HCl çözeltisi, 1 damla Dragendorff ayırıcı muamele edilirse (Şekil : 1) de görülen turuncu renkli kristaller hasıl olur.



ŞEKİL: 1

2 — Bir damla Octine HCl çözeltisi, 1 damla Reinecke tuzu çözeltisile muamele edilirse, (Şekil : 2) de görülen şeffaf, renksiz kristaller meydana gelir.



3 — 1 damla Octine HCl çözeltisi, 1 damla H_2PtCl_6 çözeltisile muamelede, (Şekil : 3) de görülen kristalleri verir.



Teşhisi yapılmak istenen Octinum baz, yukarıda çözeltiler arasında söylendiği şekilde N/10 HCl ile klorhidratı haline getirilir ve üzerine aynı ayraçların tatbiki ile aynı şekilde kristaller meydana getirir.

Netice

Octine Chlorhydratın, Dragendorff ayraç, Reinecke tuzu çözeltisi ve H_2PtCl_6 çözeltisi ile vermiş olduğu mikrokristalloskopik reaksiyonlarla ispatlanması yapılmıştır.

MICROCRYSTALLOSCOPIC IDENTIFICATION OF OCTINE HCl

Assist. Prof. Dr. O. N. YALÇINDAĞ

Pharmacist Erten ONUR

Refik Saydam Central Institute of Hygiene section of Drug Control - Ankara

It has been found that Octine HCl gives microcrystalloscopic reactions with Dragendorff reagent (fig : 1) Reinecke salt soln. (fig : 2) and H_2PtCl_6 soln. (fig : 3).

L İ T E R A T Ü R

- 1 — Lebeau, P., et Janot, M.M., 1955 - 1956, *Traité de Pharmacie Chimique*, Tome : III, 1215 (Masson et Cie, Editeurs, Paris).

13

TÜBERKÜLOZ BASILI KÜLTÜRÜNDE TARSHIS VE LÖWENSTEIN VASATLARININ KARŞILIKLI DEĞERLERİ HAKKINDA

Dr. Fethi SERTER (*)

Dr. Güney ÖZÖRGÜCÜ (**)

GİRİŞ :

Birkaç sene evvel İran'a yaptığımız bir seyahatte vazife icabı bir müddet Şiraz şehrinde kalmış ve bu vesile ile bu şehirde zengin bir İran'lı vatandaşın vakıf olarak yaptırdığı ve Orta Şarkın en modern hastanesi olduğu söylenen Namazi Hastanesini (Namazi Hospital) ziyaret fırsatını bulmuştuk.

Hakikaten geniş bir araziye yayılmış, çok büyük binaları ihtiva eden ve daha ziyade Amerikalı personel tarafından yönetilen bu güzel hastanenin lâboratuvarlarını gezerken lâboratuvar şefi olan İsviçre'li bir hanım tüberküloz kültürlerinde Löwenstein vesaire gibi kompleks ve yapılması güç vasatlar yerine nispeten basit ve her yerde temini mümkün ve buna mukabil netice bakımından diğer besiyerlerinden farksız olduğunu söylediği Tarshis vasatını kullandıklarını ve iyi neticeler aldıklarını bildirmişlerdi.

Biraz sonra terkibi ve yapılışı bildirilecek olan bu besiyerinin memleketimiz şartları için de elverişli ve ekonomik olacağını düşünerek klâsik tüberküloz kültür vasatlarıyla karşılıklı mukayesesini ve rutin çalışmalardaki değerini denemek istedik ve hakikaten uygun neticeler aldık.

* Ege Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve İntan Hast. Kü. Profesörü.

** Ege Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve İntan Hast. Kü. Mült. Asistanı

GENEL BİLGİLER :

Bilindiği üzere tüberküloz basilleri geç ve güç boyanan aynı zamanda üreyebilmek için zengin, karışık yapıda besiyerlerini tercih eden mikroorganizimlerdir.

Robert Koch'tan bu yana bu basillerin kolay boyanabilmeleri ve çabuk, bol üretilibilmeleri için çeşitli boya mahlülleri, boyama usulleri ve besiyerleri bildirilmiştir.

Bugün enstitümüzde ve Türkiye'nin hemen her yerinde tüberküloz basillerini boyamak için ısıtılarak tatbik edilen Ehrlich Ziehl - Neelsen usulü, üretmek için de yapılması masraflı ve külfetli olan Löwenstein besiyeri kullanılmaktadır.

Çalışmamız, ilk defa Tarshis ve arkadaşları tarafından tarif edilen kanlı agar (Tarshis) besiyerinin ve soğukta basilleri boyayan Kinyoun'un karbol füksin boyama usulünün basillerin rutin teşhisi için kullanılıp kullanılmayacağını tetkik gayesiyle yapılmış ve tüberküloz basillerinin Löwenstein - Jensen besiyeri ile Tarshis besiyerindeki üremelerinin mukayesesi, Ehrlich - Ziehl - Neelsen boyama usulü ile Kinyoun'un soğukta boyama usulünün karşılaştırılması esasları üzerinde durulmuştur.

A — Tüberküloz mikrobunun kültürü ilk defa Robert Koch tarafından 1884 de koagüle edilmiş sığır serumu üzerinde yapılmıştır. Robert Koch basillerin at, domuz, koyun, köpek kanı serumlarında da iyi geliştiğini, sadece tavuk serumunda gelişemediğini de göstermiştir. (3).

Koch'dan sonra Nocard ve Roux, 1887 de besiyerlerine gliserin ilâvesinin mikrobun üremesi için faydalı olduğunu ileri sürmüşlerdir. (9).

1888 de Pawlowski tüberküloz mikrobunun gliserinli patates üzerinde kültürünü yapmıştır.

1902 de tüberküloz mikroplarının üremesi için çok muvafık olan yumurtalı besiyeri ilk defa M. Dorset tarafından hazırlanmış ve kullanılmıştır. Daha sonra Petroff yumurtalı besiyerine başka bakterilerin üremesine mani olan fakat tüberküloz basillerine zarar vermeyen jansiyen morunu ilâve etmiştir. Bu fikir esas tutularak

bundan sonra hazırlanan besiyerlerine jansiyen moru yerine % 0,25 nispetinde malaşit yeşili konmuştur.

Bunlar gibi tüberküloz basillerinin üremesi için uygun vasatların bulunması hususunda uzun seneler çabılmış ve yukarıda zikrettiğimizden maada birçok sentetik (Mg, K, P ve Fe tuzları, asparagin, gliserin ihtiva eder), yarı sentetik (Sentetik besiyerine serum, ha-ben veya bunlara benzer proteinli maddeler ilâve edilerek elde edilir.) besiyeri formülleri bildirilmiştir.

Bütün bu vasatlar üzerinde tüberküloz basilleri büyük kümeler ve zarlar haliinde üremektedirler. Bu hal mikropların satırlarının hidrofob olmasından ileri gelmektedir. Hidrofobluğu bozmak için Dubos 1945 de kendi vasatına Tween 80 denen maddeyi ilâve etmiş ve bol, homojen üreme temin etmiştir.

Son zamanlarda tüberküloz basili kültüründe insan kanından istifade edilmesi düşünülmüş ve Konrad, besiyerleri için insan kanının uygun olduğunu ileri sürmüştür. Bunun üzerine Fritz Reuhert agar, defibrine taze insan kanı, gliserin, glikozdan ibaret bir vasat tavsiye etmiştir. (3).

1951 den sonra M.S. Tarshis ve arkadaşları agar, gliserol, distile su ve ADC solüsyonlu insan banka kanından ibaret vasatı hazırlamışlar ve onun üzerinde tecrübeler yapmışlardır (3).

Tecrübelerini Petragnani, Corper - Cohn ve modifiye Löwenstein - Jensen vasatlarıyla mukayeseli yapmışlar ve neticede insan kanı ile yapılan vasatta tüberküloz basillerinin iyi ürediği görülmüş, erken ve bol üretmesi bakımından standard üç tüberküloz vasatına eşit, hattâ onlardan biraz daha üstün olduğu, yapılan mukayeselerden anlaşılmıştır (15).

Aynı zamanda Tarshis besiyerinin streptomycin sensitivitesi için de daha elverişli olduğunu göstermişlerdir (16).

Daha sonra bu vasata penicillin ilâve edilerek modifiye Tarshis besiyeri elde edilmiş ve bunun daha uygun olduğu ileri sürülmüştür. (17).

Tarshis, Weed ve Kinsella bu yeni kan vasatı ile Löwenstein'in mukayesesi esasına dayanan tecrübeler yapmışlar ve penicillinli kanlı vasatın az da olsa Löwenstein'den üstün olduğu neticesine var-

mıslardır. Penicillinli olduğu için kontraminasyonun da daha az olduğunu ve penicillinin bakterilerin üremesi üzerinde hiçbir inhibe edici tesiri olmadığını müşahede etmişlerdir. Sadece bazı suşların kan vasatında, bazılarının da Löwenstein'de üreyemediği görülerek kültür yapılırken her iki vasatın müştereken kullanılmasının uygun olduğu kanısına varmışlardır.

Daha sonra Reinisch ve Kauffmann da kanlı vasatın Löwenstein'le mukayesesini yapmışlar ve neticede kanlı vasatın yukarıda bildirilen özelliklerine bir de pH değişikliklerine karşı daha toleranslı olduğu hususunu ilâve etmişlerdir.

Whitcomb, Mc. Robers ve Seligman, Shurek, Reitler'in de yaptıkları araştırmalardan aynı neticeler elde edilmiştir.

B — Tüberküloz mikropları diğer bakterilere nazaran çok daha zor ve geç boyanmaktadırlar. Robert Koch ilk boyamayı potash metilen mavisinde preparatı 20 - 24 saat bırakmak sureti ile yapmıştır. Sonradan 40 derecelik benmaride boyanmanın daha kısa zamanda olduğunu (1/2 - 1 saat) görmüştür. Metilen mavisi ile boyadıktan sonra üzerine vesuin'in sudaki kesif mahlülünden dökerek 1 - 2 dakikada yıkamıştır. Bu usulle bakteriler mavi, diğer maddeler esmer renge boyanmıştır. Daha sonra Paul Ehrlich basillerin aside mukavim olduklarını keşfetmiş ve bunları boyamak için anilinli su - metil viyole veya anilinli su - füksin kullanmıştır. Ziehl anilinli su yerine asid fenik koyarak boyayı daha dayanıklı hale getirmiştir. 1885 de Neelsen bilhassa muvafık olan asit fenikli füksin mahlülünü kullanmıştır. Bugün hemen her yerde Ehrlich - Ziehl - Neelsen boyası kullanılmaktadır. Bu boyamada basiller kırmızı ve zemîn mavi görünmektedir.

1885 den bu yana çeşitli boyama usulleri bildirilmiştir. (Kou- rich, Nachblau, boraklı füksin, Sudan siyahı B ve Auramin - Fenol fluoresans boya ları gibi.) Bütün bahsedilen bu boyamalarda ısıdan istifade edilmektedir. Araştırmacılar soğukta tüberküloz basillerini boyamayı düşünmüşler ve 1951 de klâsik Ziehl - Füksin içerisine deterjan maddeler ilâve edilirse soğukta boyamanın mümkün olduğunu göstermişlerdir. Bunun üzerine Gross ve Müller Chermock içine tergitol (Sodium heptadecyl sulfate) ilâve edilmiş karbol füksin ile boyama usulleri bildirmişlerdir (6 - 12).

Kinyoun ise deterjan madde koymadan bazık füksin, fenol ve alkol miktarını artırarak hazırlanan karbol füksin ile de soğukta basillerin boyanabileceğini ileri sürmüştür (6 - 8).

MATERYEL VE METOD

A — Çalışma muhtelif klinikler ve dispenslerden temin edilmiş balgam, plevra mayii, batın mayii, idrar, mide özsuğu nümuneleri ve ayrıca yumurtalı besiyerlerinde ögonik, disgonik üreme gösteren basil kültürleriyle yapıldı.

Balgamların bir kısmı hem direkt hem de teksifte B K müspet bir kısmı yalnız teksifte B K müspet, bir kısmı da tüberküloz olduğü bilinen hastalardan alınmış fakat B K direkt ve teksifte menfi idi. Bunlar Na OH ile homojenize edildikten sonra bir kısmı iki defa distile su ile yıkanmak sureti ile bir kısmı % 6 lık H₂SO₄ ile nötrali-ze edildi.

Plevra ve batın mayileri phtılaştıkları için Na OH ile homojeni-ze edildi.

İdrarın başka mikroorganizm ihtiva etmediğı tespit edilerek ekim doğrudan doğruya rusüptan yapıldı.

Mide özsuğu balgam gibi homojenize edildi.

Her nümuneden iki Tarshis iki Löwenstein vasatına olmak üzere eşit miktarlarda ekim yapıldı. Tüpler materyelin vasatın her tarafına yayılmasını temin maksadı ile etüvde 24 saat yatık vaziyette bırakıldı, sonra dik vaziyete getirilerek her gün kontrol etmek sureti ile 6 hafta enkübe edildi.

Kanlı agar (Tarshis vasatı) :

Agar	1,5 gr.
Gliserol	1 cc.
Banka kanı (ACD sol)	30 cc.
Distile su	60 cc.
Penicillin	(50 - 100 Ü/cc.) pH 6,8

Agar ısı altında gliserollü su ile karıştırdı, 121 dereçelik otoklavda 20 dakika tutuldu. 45 dereceye kadar soğuması beklendi ve sonra üzerine ACD solüsyonlu (Citrik asit, dextroz ve Sodyum

Citrate) insan banka kanı ile her santimetre kübe 100 ünite isabet edecek şekilde kristalize potasyum penicillin G ilâve edildi. İyice karıştırıldıktan sonra steril şartlar altında 6-7 cc. miktarında tüplere taksim edildi ve yatık vaziyette soğumaya terk edildi. Soğuktan sonra sterilite kontrolü yapılarak buz dolabında muhafaza edildi.

Yumurta vasat modifiye Löwenstein - Jensen besiyerinin tarifine uygun olarak hazırlandı. (2).

B — Tüberküloz mikroplarını boyamak için Kinyoun'un karbol füksin boyası :

Bazik füksin	4 gr.
Fenol	5 gr.
Etil alkol (% 95)	20 cc.
Distile su	100 cc.

Bazik füksin porselen havanda iyice ezildi. Toz haline gelince bir erlenmayere alınarak üzerine alkol ilâve edildi. Sonradan fenollü su ile karıştırılarak damlalıklı şişelere konulup kullanılmak üzere saklandı.

Ehrlich - Ziehl - Neelson boyası tam tarifi üzere hazırlandı (2).

Üremiş olan kültürlerin kontrolü yapılırken ve esas numunelerden basil aranırken preparatlar her iki usulle de boyandı.

Kinyoun usulünde preparat tespit edildikten sonra üzerine Kinyoun'un karbol füksin mahlülünden bolca dökülerek ısıya maruz bırakmaksızın 5 dakika beklendi. Çeşme suyu ile yıkandıktan sonra rengi kayboluncaya kadar % 3 lük asit alkol karışımında dekolore edildi. Tekrar çeşme suyu ile yıkandı ve üzerine 30 saniye müddetle metilen mavisi tatbik edildi. Yıkama süzgeç kâğıdında kurularak immersiyon objektifi ile tetkik edildi.

Ehrlich - Ziehl - Neelsen usulü boyama da tarifi üzere yapıldı (2).

BULGULAR VE NETİCE

A — Yapılmış olan 67 ekimden 19 tanesi her iki vasatta da ürememiştir. Menfi olanların hepsi hastalık materyelinden yapılan kültürlerdir. Müspet olanlardan iki tanesi sadece Tarshis vasatında üremiş olup bunlardan bir tanesinde pH iyi ayarlanamadığından Löwenstein'de kültür negatif kalmıştır. Bu durum Tarshis vasatının pH değişikliklerine karşı olan toleransını göstermesi bakımından zikre değer bulunmuştur. Müspet olanlardan bir tanesi de sadece Löwenstein'de üremiştir. Yani üremenin % 97,6 sı Tarshis vasatında, % 95,6 sı da Löwenstein'de olmuştur.

1 — Direkt B K müspet 13 adet balgam ekiminden 12 tanesi her iki vasatta da üremiş olup bir tanesinde sadece Tarshis besiyerinde üreme tespit edilmiştir. İlk üreme gününün aritmetik ortalaması Tarshis vasatında 14 gün, Löwenstein'de 16 gün olarak bulunmuştur ve bir suş hariç diğerleri Tarshis'de daha bol kültür vermişlerdir.

2 — Sadece teksifte müspet olan 10 adet balgam ekiminden 8 tanesi her iki vasatta, diğer iki ekimden biri yalnız Löwenstein'de biri de yalnız Tarshis'de üremiştir. İlk üreme gününün aritmetik ortalaması bu grup ekimde Tarshis'de 20,6, Löwenstein'de 20,7 gün olarak bulunmuştur. Ekimlerin 4 tanesinden Tarshis vasatında yine daha bol kültür elde edilmiştir.

3 — Klinik ve radyolojik olarak tüberküloz olduğu tesbit edilmiş fakat direkt ve teksifte B K bulunamayan 11 adet balgamdan biri 20 gün zarfında her iki vasatta, biri de sadece Löwenstein'de üremiş olup diğerlerinde kültür negatif netice vermiştir.

4 — Tüberküloz şüpheli hastalardan elde edilen 5 plevra mayii, 3 batın mayii, 1 idrar ve 1 mide özsuyu materyelinden yapılan ekimlerde her iki besiyerinde de üreme tespit edilememiştir.

5 — 24 tane yumurtah vasatta üretilmiş kültürden yapılan pasajlarda her iki vasatta da üreme görülmüş olup ilk üreme gününün aritmetik ortalaması Tarshis'te 11,5 gün, Löwenstein'de 13,5 gün olarak bulunmuştur.

Kontaminasyon iki vasatta da eşit miktarda görülmüştür. (4 Tarshis ve 4 Löwenstein olma üzere).

B — Kinyoun karbol füksini ile soğukta boyanan preparatlarda basiller mora yakın kırmızı renkte ve granüllu boyanmıştır. Bu yüzden bilhassa hastalık materyelinde mavi zemin üzerinde basillerin tefriki güç olmuştur.

TARTIŞMA

A — Tarshis vasatında koloniler ilk teşekkül ettikleri zaman takriben 1 mm. çapında, gri beyaz renkte, kesif, etrafları ve satırları düzgün nemli koloniler şeklindeydiler. Tedricen büyüyerek maksimum cesamete 4-5 haftada ulaşmışlardır. Kolonilerin bir kısmı R kolonisi şeklinde döndüğü halde bir kısmı yine muntazamlıklarını muhafaza etmişlerdir. Koyu kırmızı renkte olan Tarshis vasatında koloniler çok küçük çapta iken bile açık kirli beyaz renkleri ile gayet kolay seçilebilmişlerdir. Ayrıca bol üreme olduğu zamanda da Löwenstein'de tabaka teşkil ettikleri halde Tarshis'te koloniler halinde görülmüşlerdir.

Yapılan ekimlerde müspet çıkanların iki tanesinin sadece Tarshis'de bir tanesinin de sadece Löwenstein'de ve diğerlerinin her iki vasatta da üremiş olmaları basilleri üretme bakımından bu iki vasatın nütritif kıymetlerinin hemen hemen birbirine eşit olduğu kanaatini uyandırmıştır. Bu kanaatimiz Whitcomb ve Mc. Robert'in bulgularıyla bağdaşmaktadır (19). Reinsch ve Kauffmann - Seligman, Shurek ve Reider - Tarshis, Weed ve Kinsella ise Tarshis'in Löwenstein vasatından daha nütritif olduğu kanısına varmışlardır (3, 11, 13).

Her iki vasat ilk üretme zamanı bakımından da birbirlerine eşit değerde görülmüşlerdir. Bu hususta bulgularımız yukarıda isimleri zikredilen bütün araştırmacıların bulgularına uygundur. Üreme derecesi ve koloni teşekkülü bakımından Tarshis Löwenstein'e nazaran biraz daha üstün bulunmuştur.

Çalışmamızdaki bir ekimde materyeldeki pH uygunsuzluğuna rağmen Löwenstein'de üreme olmayıp Tarshis'de üremenin husule gelmesi Reinsch ve Kauffmann'ın da bulgularına uygun olarak Tarshis besiyerinin pH değişikliklerine karşı daha toleranslı olduğu kanısını vermiştir.

Tarshis vasatı ekonomik olması, lüzumlu malzemenin kolayca temin edilebilmesi, yapılışının basitliği ve 4 ay gibi uzunca bir müd-

det nütritif kıymetinden kaybetmemeşi yönünden tercih edilebilir. Ayrıca hassasiyet testi için besiyerine karıştırılan antibiyotiklerin vasata 45 dereceye soğutulduktan sonra ilâve edilme avantajı da vardır. Bu suretle termolabil antibiyotikler telef olmaması olurlar.

Yapılan ekimlerden İki tanesinin yalnız Tarshis, bir tanesinin de yalnız Löwenstein'de üremiş olması bazı suşların iki vasattan birini tercih ettiğini düşündürmüştü ve mümkünse iki besiyerinin birlikte kullanılmasının uygun olduğu neticesine varılmıştır. Bununla beraber sadece Tarshis vasatının kullanılmasının da maksada yeterli bulunduğu muhakkaktır.

B --- Balgular ve netice bölümünde bildirildiği üzere soğukta Kinyoun usulü ile boyamada basiller Ziehl - Neelsen usulündeki kadar iyi boyanamamıştır. Kıyıcı ve granüllü boyanması bakımından teşhisle bazı yaradılara yol açabileceği düşünülerek bu usulün etkin tüberküloz basili teşhisinde kullanılmasının pek uygun olmayacağı kanaatine varılmıştır.

Ö Z E T

24 balgam, 5 pleura mayi, 3 batın mayi, 1 akciğer ve 1 mide sıvısı, tüberküloz basillerini üretmek ve mukayeseli bir tetkik yapmak gayesi ile Löwenstein-Jensen ve biide pek kullanılmayan Tarshis vasatlarına eklenmiş (A) ve ayrıca Ehrlich - Ziehl - Neelsen usulü ile Kinyoun'un soğukta boyama metoduna basilleri boyama hassasiyetlerine dair bir çalışma yapılmıştır. (B) Yukarıda adı geçen vasatlardan nütritif kıymetlerini daha iyi anlayabilmek için de ayrıca 24 adet eski B K kültüründen her iki vasata pasajlar yapılmıştır.

A --- Pasajlarla beraber 67 tane olan ekimlerden 19 u menfi netice varmıştır. Müşep olanların da 2 tanesi yalnız Tarshis vasatında, 1 tanesi de sadece Löwenstein vasatında üreme göstermiş, bu suretle bazı tüberküloz basili suşlarının iki vasat arasında seçim yaptıkları anlaşılmıştır. Her iki vasat nütritif kıymetler bakımından eşit değerde bulunmuştur. İlk üreme zamanı ilk vasatta da birbirine yakın olarak tespit edilmiş, fakat eşit miktarda ekime rağmen Tarshis vasatında daha bol kültür elde edilmiştir. Kontaminasyon her ikisinde de aynı miktarda olmuş ve Tarshis vasatının pH değişikliklerini daha toleranslı karşıladığı görülmüştür. Neticede ekonomik ve

basit yapıdaki olan Tarshis vasatının basillerin üremesine en az Löwenstein vasatı kadar müsait olduğu için rutin teşhis garflarında hiç değilse diğer standart vasatların yanında kullanılması icabettiği, hattâ küçük laboratuvarlarda tek başına kullanılabilceği kanaatine varılmıştır.

B — Bir nevi ısıtmadan boyama metodu olan Kinyoun'un karbol fuchsın boyası ile, kültür ve hastalık materyelindeki tüberküloz basilleri boyandığında bunların granülül ve mora yakın koyu kırmızı renk alıkları görülmüştür. Özellikle hastalık materyelinde mavî zemin üzerinde basillerin seçilmesi zor olmuştur. Aynı zamanda bu boya terkip iabarı ile diğerlerine nazaran daha masraflıdır. Bu dezavantajları gözönünde bulundurarak Kinyoun'un boyama usulünün Ehrlich - Ziehl - Neelsen usulüne tercih edilecek bir tarafı olmadığı kanaatine varılmıştır.

S U M M A R Y

1 --- 34 samples of sputum, 5 pleural fluids, 3 abdominal fluids, 1 urine and 1 sample of gastric juice were cultured and additionally 24 old cultures of tubercle bacilli were subcultured both on Löwenstein - Jensen and Tarshis media - the latter is rather uncommon in Turkey - as a comparison of their nutritive capacities and for an evaluation of Tarshis medium. The results were as followings :

a) Both of the mediums nutritive power appeared equal.

b) The first growing time of bacilli on both of the media were the same. But the growing was looking more luxuriant on Tarshis medium.

c) There was no difference about the frequency of contaminations. But Tarshis has showed more tolerance than Löwenstein - Jensen to the changing conditions of pH.

According to these findings Tarshis medium, which is a simple and economical one, has a practical value and can be used accurately instead of Löwenstein - Jensen medium at least in some small hospital laboratories.

2 — Kinyoun's cold carbol fuchsin method was compared to classical acid - fast staining procedures like Ziehl - Neelsen. By

Kinyoun's method the bacilli were staining in a red-violet colour and show a granular form. This makes difficult to see the bacilli in some clinical materials. For this reason this expensive method, which was found not superior than the others, looks not advisable for routine practical works.

L I T E R A T Ü R E

- 1 — Bibik, N. F., 1962, Rationalization of preparation and pouring of blood media for cultivation of *Mycobacterium tuberculosis*, Lab. Delo., 3.38.
- 2 — Bügehan, H., 1965, Klinik Mikrobiyoloji Pratiği, 48, 49, 301, (Ege Uni. Matbaası, İzmir).
- 3 — Braun, H., Grundacker, W., 1959, The culture of Tb. bacilli on blood media, Zbl. für Bakt., Erste Abt. Orig., 174, 424-430
- 4 — Çetin, E. T., 1965 Pratik Mikrobiyoloji, 38-40 (İ. Akgün Matbaası, İstanbul).
- 5 — Desbordes, J., Fournier, E., 1960, A propos des Nouvelles colorations des bacilles Tuberculeux a la fuchsine basique a froid, en présence de corps tensio-actifs, Ann. Inst. Pasteur., 98,303
- 6 — Frankel and Reitman, 1963, Clinical laboratory Methods and Diagnosis Vol : I, 470 (Mosby Company)
- 7 — Kamezaki, H., 1960, On the Improvement of blood media for the determination of tubercle bacilli to 3 chemotherapeutic agents, Keikaku, 35, 99-103.
- 8 — Levinson and Mc. Fate., 1961, Clinical Laboratory Diagnosis, sixth Ed., 950-952, (Lea and Fibiger).
- 9 — Öktem, Z., 1955, Tıbbi Bakteriyoloji, II, 620-681 (Kutuluş Matbaası, İstanbul).
- 10 — Öktem, Z., Unat, K. E., 1961, Mikrobiyoloji Pratiği, 73-74 (Ateş matbaası İstanbul).
- 11 — Reimisch, E. H., Kaufmann, W., 1955, Penicillin blood agar medium for use in routine diagnostic cultivation of *Mycobacterium tuberculosis*, J. Lab. Clin. Med., 46, 329-332.
- 12 — Sanford, T., Wells, D., 1962, Clinical Diagnosis by Laboratory Methods, 725, (W. B. Saunders Company, Philadelphia).
- 13 — Seligman, R., Shurek, B., Reitler, R., 1962, Comparison of Löwenstein-Jensen and Tarshis media used for the culture of tubercle bacilli, Ha-refuah, 6 é. 254-256.

- 14 — Serter, F., Ders Nottari.
- 15 — Tarshis, M. S., Frisch, A. W., 1951, Blood media for the cultivation of *Mycobacterium tuberculosis*, Am. J. Clin. Path.
- 16 — Tarshis, M. S., Frisch, A. W., 1951, Blood media for determination of sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* to streptomycin, Am. J. Clin. Path.,
- 17 — Tarshis, M. S., Weed, W. A., Kinsella, P. C., et al., 1955, Further experience with a new blood medium for the cultivation of *Mycobacterium tuberculosis*, Amer. J. Publ. Hlth., 45, 1157 - 1161.
- 18 — Tarshis, M. S., Weed, W. A., Dunham, W. B., Blood medium for cultivation of *Mycobacterium tuberculosis*, Acta Tub. Scand., 32, 55 - 62.
- 19 — Whitcomb, F. C., Mc. Roberts, C. C., Norman, J. O., Halpert, B., 1955, An evaluation of blood bank blood agar medium for the primary isolation of *M. tuberculosis* from sputum and gastric contents, Am. J. Rev. Tuberc., 71, 762 - 764.

10000000
1965

**BCG VE ÇİÇEK AŞILARININ AYNI ZAMANDA
UYGULANMASI KONUSUNDAKİ PILOT
ÇALIŞMADAN ALINAN SONUÇLAR**

Dr. Elhan ÖZLÜKARDA (*) Dr. Nevzat SARI(**) Dr. Davut ÖZLÜKARDA (***)

Türkiye'de III. Devir BCG Kampanyası programı ile ilgili olarak, 1965 yılı Şubat ayında, Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığında yapılan toplantıda alınan kararlar arasında (Madde 9), protokoldan ayrı olarak, başka bir bölgede BCG Kampanyası tarafından, Çiçek aşısı ile BCG nin bir arada tatbiki konusunda bir çalışma yapılması kararlaştırılmıştı.

Bu kararı tabakkuk ettirmek üzere ve bundan evvel yapılmış olan bir saha tatbikatının (1) devamı olarak, 1965 Aralık ayında, Nevşehir iline bağlı 5 köydeki 0-6 yaş grubundaki çocuklar üzerinde yapılan bu pilot uygulama ve sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

Materiyel ve Metod

Çiçek aşısı : Bu uygulamada 35 seri numaralı gliserinli likid çiçek aşısı kullanılmıştır. Ağı, istihsal laboratuvarından tatbik edildiği yere kadar frigidolar içinde sovak edilmiştir. Aşılamayı yapan üç ekibi teşkil eden BCG Kampanyası Re - test Ekibi ve II. Grup Sağlık Memurları, daha evvel istihsal laboratuvarında, çiçek aşılarının

(*) Refik Saydam Merkez Hifzassıhha Enstitüsü, Viroloji ve Virus Aşları Şubesi Müdürü

(**) Türkiye BCG Kampanyası Başkanı

(***) Refik Saydam Merkez Hifzassıhha Enstitüsü, Serum Tevzi Laboratuvarı Müdürü, BCG Kampanyası Müsaviri

XII. Türk Mikrobiyoloji Kongresinde tahlil edilmiştir. (Eylül 1966).

istihsal ve tatbik özellikleri konusunda kısa süreli bir kursa tabi tutulmuşlar ve bu suretle, gerek aşının tatbiki, gerekse reaksiyonların okunması hususunda aralarında bir birlik temin edilmeye çalışılmıştır. Aşı, sağ kol deltoid adelesi üzerine kapiller pipetle konulan küçük aşı damlası içinden, steril toplu iğne ile 5 mm boyunda paralel iki çizgi çizilmek suretiyle yapılmıştır. Aşı sonuçları 3. ve 8. gün kontrol edilmiş, aşısı tutmamış olanlar tekrar aşılanmıştır. Aşı, 0-6 yaş arasındaki 1095 çocuğa primo veya revaksinasyon olarak tatbik ve kontrol edilmiştir. Bunlardan evvelce ECG ile aşılanmamış 703 çocuğa aynı zamanda BCG aşısı yapılmıştır. Bu suretle, ECC aşısı yapılmayan 392 çocuk, çiçek aşısı sonuçları bakımından bir kontrol grubu teşkil etmiştir.

BCG aşısı : Refik Saydam Merkez Hıfzassıhha Enstitüsü BCG Laboratuvarı'nda hazırlanan ECG aşısı kullanılmıştır. Aşı, 0-6 yaş grubundaki, evvelce ECG ile aşılanmamış çocuklara, tükürütün kontrolü yapılmaksızın tatbik edilmiştir. ECG aşısı mutad üzere sol omuza tatbik edilmiştir. Aşılamadan 6 ay sonra, ECG ve Çiçek aşısı yapılan köylerden üçünde re-test yapılmış ve teste tabi tutulanların 377 sinde sonuçlar kontrol edilebilmiştir. Bu esnada, oeri yerindeki endürasyon ve sikatrisin çapa biçilmiş ve adenopati durumları tesbit edilmiştir. BCG aşısının yalnız olarak tatbik edildiği Nevşehir veya diğer illerdeki 0-6 yaş grubundaki çocuklarda 2 ay sonra yapılan re-test sonuçları, çiçek aşısı ile beraber yapılan ECG aşısından alınan sonuçlarla mukayede kontrol olarak kullanılmıştır.

S o n u ç l a r

I — BCG aşısı ile beraber veya yalnız olarak yapılan primo ve revaksinasyonlardan alınan sonuçlar (Tablo 1,2,3) :

A — Primovaksınasyonlarda :

7 ay - 6 yaş arasında, yalnız çiçek aşısı ile aşılanmış 140 (66 kız, 74 erkek) çocuktan 111 inde (51 kız, 60 erkek) klasik primovaksınasyon reaksiyonu görülmüştür (% 79).

0-6 yaş arasında, BCG ve çiçek aşıları ile aynı zamanda aşılanmış 565 (373 kız, 332 erkek) çocuktan 476 sinda primovaksınasyon olumlu sonuç vermiştir (% 84).

B — Revaksinasyonlarda :

2 - 6 yaş arasında, yalnız çiçek aşısı ile aşılanmış 252 (126 kız, 126 erkek) çocuktan 176 sında (85 kız, 91 erkek) revaksinasyon olumlu sonuç vermiştir. (% 72).

7 ay - 6 yaş arasında, BCG ve çiçek aşısı ile aşılanan 138 (72 kız, 66 erkek) çocuktan 107 sinde (55 kız, 52 erkek) revaksinasyondan olumlu sonuç alınmıştır (% 78).

II — Çiçek aşısı ile beraber veya yalnız olarak yapılan BCG aşılamasından alınan sonuçlar (Tablo 4) :

A — Yalnız BCG aşısı yapılmış 0 - 6 yaş grubundaki çocuklarda aşılamadan 2 ay sonra yapılan re-test sonuçları :

Nevşehir'e bağlı 19 köyde ECG ile aşılanan ve re-test kontrolü yapılan 1810 çocukta ortalama endürasyon 8.98 mm, ortalama sikatris 5.87 mm, allerji yüzdesi 94.86 bulunmuş ve 37 adet adenopati tesbit edilmiştir. Aynı şekilde uygulama yapılan illerden üçünde alınan sonuçlar, bir mukayese imkânı vermek üzere, Tablo 4 te gösterilmiştir.

B — Çiçek aşısı ile yani zamanda uygulanan BCG aşılamasından (0 - 6 yaş grubunda) 6 ay sonra yapılan re - test sonuçları :

Nevşehire bağlı 3 köyde çiçek aşısı ile beraber BCG aşısı ve sonra re-test kontrolü yapılan 377 çocukta ortalama endürasyon 8.40 mm, ortalama sikatris çapı 5.57 mm, allerji yüzdesi 96.81 bulunmuş ve 13 adet adenopati tesbit edilmiştir.



Tablo 4 — 0 - 6 yaş grubundaki çocuklarda Çiçek aşısı ile beraber veya yalnız olarak yapılan BCG aşılama-
masından alınan sonuçlar

Table 4 -- Results of the BCG vaccinations carried out in 0 - 6 age group of children with or without
smallpox vaccination.

Aşılama Vaccination	Uygulandığı yer Name of the Province	Re - test yapı- lan şahıs ade- di Number of re- tested	Ortalama en- düksiyon çağı min. Average dia- meter of in- cubation bub. mm.	Ortalama sı- katisi çoğu min. Average dia- meter of scars mm.	Allerji yüzdesi Percentage of Allergy	Adenopati adedi Number of Adenopathies
YALNIZ BCG * AŞISI	Zonguldak Kayseri Denizli	1389 1727 1817	10.23 8.88 11.19	4.68 6.22 4.63	97.04 96.35 95.10	49 47 41
BCG VACCINA- TION ONLY	Neveşehir (19 köy) (19 villages)	1810 Genel ortalama General average	8.98 9.82	5.87 5.34	94.86 95.83	37
BCG ve ÇİÇEK** AŞISI BCG and SMALL- POX VACCINE SIMULTANEO- USLY	Neveşehir (3 köy) (3 villages)	377	8.40	5.57	96.81	13

(*) Re - test aşılanmadan 2 ay sonra yapıldı — Re - tested two months after vaccination.

(**) Re - test aşılanmadan 6 ay sonra yapıldı — Re - tested six months after vaccination.

M ü n a k a ş ı

Tablo 1, 2 ve 3'te görüleceği gibi, gerek primovaksinasyonlarda, gerekse revaksinasyonlarda başarı yüzdesi, yalnız yapılan çiçek aşısının miktarını, BCG aşısı ile aynı zamanda yapılanlarda daha yüksek bulunmuştur. Bu fark, kız ve erkek her iki cinsten de görülmektedir. Karın bakteriyel aşılarının mevcudiyetinden dolayı yüksek bağışıklık sağlanması gibi BCG ile beraber yapılan Çiçek aşısının da daha başarılı olabileceğini düşündüğümü bu sonuçlar akla getirmektedir.

BCG aşılanması bakımından sonuçlar incelenirse, Çiçek aşısı ile beraber yapılan BCG aşılanmasından sonra elde edilen allerji yüzdesinin, yalnız olarak yapılan BCG ye nazaran genellikle daha yüksek olduğu görülmüştür. (Tablo 4). Re - testlerle elde edilen orantılara karşılaştırıldığında biraz daha düşük bulunmakta beraber, aşılanmadan 6 ay sonra Mantoux testinin, 2 ay sonra yapıldığından daha küçük çapta reaksiyon vermesi tabiidir.

Adenopati hususî bakımından da Çiçek aşısı ile beraber yapılan BCG aşılanmasında anormal bir fazlalık görülmektedir. Hatta, meselâ Zağazulda'ya uygulanan BCG aşılanmasında, sonra bulunan adenopati oranı % 635. Narsibir'de Çiçek aşısı ile beraber yapılan aşılanmadan sonra husule gelen adenopati oranı % 624 tür.

Çiçek aşısı bakımından komplikasyonlara gelince, gerek yalnız ve gerekse BCG ile beraber yapılan aşılamaların kontrollerinde hiç komplikasyona rastlanmamıştır.

İmmünizasyon programlarımızda karın aşısının kullanılması veya birden fazla aşının aynı zamanda verilmesi personel, zaman ve para bakımından büyük ekonomi sağlamaktadır. Çiçek ve BCG aşılamalarının aynı zamanda aynı kollara uygulanması konusunda son zamanlarda yapılan küçük çaptaki kontrolleri çalışmalar, her iki aşının birbirine karşı aksi bir reaksiyonu olmadığını ve deri lezyonlarındaki karakteristik görünüşte bir fark bulunmadığını göstermiştir. Komplikasyonlarda da bir artma görülmemiştir (2).

Bizim çalışmalarımız da Dünya Sağlık Teşkilâtı'nın belirttiği bu hususu doğrulamaktadır. BCG Kampanyası'nın iyi yetişmiş personelli Çiçek aşısını da başarı ile uygulamışlardır. Fakat, çiçek aşısının özelliği dolayısı ile, gerek aşılamada gerekse kontrollarda yapılması

gereken kayıtlar ve aşılama sonucunun kontrolü hizmetini, ilâve personel ve daha fazla zamana ihtiyaç göstermektedir. BCG aşılama programının muayyen bir bölgede muayyen bir zaman içinde tamamlanması gerektiği malûmdur. Aynı zamanda yapılacak Çiçek aşısı uygulamasının, BCG aşılması için gerekli bu hızı kesmemesi için de Kampanyanın mevcut personeli ve belki taşıt araçlarını arttırması gerekecektir.

Ö z e t

N. vâhîr iline bağlı 3 köyde BCG ve Çiçek aşısının aynı zamanda uygulanması hususunda yapılan bu çalışmadan şu sonuçlar alınmıştır :

1 — BCG ile aynı zamanda yapılan Çiçek aşılamasında başarı oranı, yalnız yapılan çiçek aşısına nazaran daha yüksek bulunmuştur.

2 — Çiçek aşısı ile aynı zamanda yapılan BCG aşılamasından alınan sonuçlar, en az yalnız yapılan BCG aşılması kadar başarılıdır.

3 — Aşıların müsterek tatbikinden dolayı hiçbir komplikasyon görülmemiştir.

4 — BCG Kampanyasının Çiçek aşısını da aynı zamanda uygulayabilmesi için mevcut personel ve araçlarını arttırması gerekecektir.

1. M. E. C. U.
C. S. TB -

RESULTS OF THE STUDY ON THE SIMULTANEOUS ADMINISTRATION OF BCG AND SMALLPOX VACCINES (*)

Dr. Elhan Özlüarda (**), Dr. Nevzat Sarp (***) Dr. Davut Özlüarda (****)

In February 1965, at a Meeting on the 3rd round activities of the BCG Campaign, the Ministry of Health and Social Assistance had decided to carry out a pilot study on the simultaneous smallpox and BCG vaccination apart from the routine activities of the Campaign.

In order to realize this decision a small - scale field trial was carried out in 0-6 age group in the five villages of Nevşehir province in December 1965. The method used and results obtained are summarized below.

Materials and Methods

Smallpox vaccine : In this study, Batch No. 35 liquid vaccine was used. The vaccine was taken to the field in an insulated box containing ice cans. Two teams of vaccinators were formed by the sanitarians of the Re-test Team and the 2nd Group of the BCG Campaign. Before the study, the vaccinators had been subjected to a training course of two days on the application of smallpox vaccine and reading of reactions.

Vaccinations were made by two linear and parallel scratches 5 mm long, on the skin of the lower part of the posterior border of

-
- (*) Presented at the XII. Biannual Meeting of the Turkish Microbiological Society in Istanbul.
 - (**) Specialist, Virus Vaccines Dept., Refik Saydam Central Institute of Hygiene.
 - (***) Director of the BCG Campaign of Turkey.
 - (****) Specialist, Refik Saydam Central Institute of Hygiene, Consultant of the BCG Campaign.

deltoid muscle of the right arm, through the vaccine dropped by a sterile capillary tube immersed into the vaccine lymph. Arms were inspected on the 3rd and 8th day after vaccination. In the absence of vesiculation children were revaccinated. 1095 of children in 0-6 age group vaccinated or revaccinated could be controlled. 703 of them were vaccinated by the BCG vaccine simultaneously. Thus, 392 of children, which had been vaccinated by BCG in previous years, were taken as a control group, since they were vaccinated by smallpox vaccine only.

BCG vaccine : The BCG vaccine used in this study had been prepared by the BCG Laboratory of the Refik Saydam Central Institute of Hygiene. It was given to the 0-6 age group of children which were not previously BCG vaccinated. No tuberculin - testing was performed. As usual, BCG vaccine was applied on the left shoulder. Six months after vaccination re - tests were carried out in three of the five villages in which 377 of the vaccinated children could be controlled. On the day of inspection, the diameters of indurations and scars were measured and the children were examined for adenopathies. The results of re - tests, which had been carried out on the children vaccinated by the BCG vaccine only, two months after vaccination in Nevşehir and other provinces, have been taken as controls in comparison with the results obtained from simultaneous BCG and smallpox vaccination.

Results

I — Results of the primary and revaccinations in 0-6 age group vaccinated by smallpox vaccine only or by smallpox and BCG vaccines simultaneously (Tables 1,2,3) :

a) In primary vaccinations : Out of 140 children vaccinated by smallpox vaccine only, 111 gave positive reaction (79 %), while in 476 of 565 children vaccinated by BCG and smallpox vaccines simultaneously, a major reaction occurred (84 %).

b) In revaccinations : Out of 252 children in 2-6 age group vaccinated by smallpox vaccine only, 176 gave positive reaction (72 %). Out of 138 children in 7 month - 6 year age group vaccinated by BCG and smallpox vaccines simultaneously, 107 showed a positive reaction to smallpox vaccine (78 %).

II — Results of the BCG vaccinations carried out alone or with smallpox vaccine simultaneously (Table 4) :

a) Results of the re-tests carried out two month after BCG vaccination performed in 0 - 6 age group without tuberculin - testing:

In 18 villages of the Nevşehir province 1810 children had been BCG vaccinated and re-tested. The average diameters of induration and scars had been found to be 8.98 mm and 5.57 mm, respectively, the percentage of allergy being 94.86. Among these children 37 had showed adenopathies. As an example for comparison, the results of some of the previous activities of this kind, are given in Table 4.

b) Results of the re-tests carried out in 0 - 6 age group of children vaccinated by the BCG and smallpox vaccines simultaneously :

In three villages of the Nevşehir province, out of the children vaccinated by the BCG and smallpox vaccines simultaneously, 377 have been re - tested six months after vaccination. The diameters of indurations and scars were 8.40 mm. and 5.57 mm, respectively, the percentage of allergy being 96.81. Adenopathy has been observed in 13 of children.

Conclusion

As will be seen in Tables 1,2 and 3, the success rate in primary and revaccinations has been found to be higher in those who were vaccinated by the BCG and smallpox vaccines simultaneously than in those who were vaccinated by smallpox vaccine only.

It was also found out that the allergy rate after simultaneous vaccination with BCG and smallpox vaccines was higher than that after BCG vaccination only (Table 4).

No complication occurred after simultaneous BCG and smallpox vaccination or administration of each vaccine alone.

In immunization programmes the use of mixed vaccines or the simultaneous administration of more than one vaccine saves staff, time and money. Recent smallscale controlled studies of simultaneous smallpox and BCG vaccination on opposite arms showed no inter-

ference between them (as indicated by the characteristics of the skin lesions). No increase in complications occurred (2).

Our findings have confirmed the above mentioned observations. The well-trained personnel of BCG Campaign have applied smallpox vaccine with success. However, the necessity of records and of controls after vaccination by smallpox vaccine causes to spend more time and need more personnel than in the routine BCG vaccination. It is well known that the BCG Campaign has to complete its programme in a certain area within a certain period of time. In order not to interfere with the necessary speed of BCG vaccination, the staff and the vehicles of BCG Campaign should be increased.

Summary

The following results have been obtained from the simultaneous BCG and smallpox vaccination performed in five villages of the Nevşehir province :

1 — The success rates of both smallpox and BCG vaccines in simultaneous BCG and smallpox vaccination were higher than in vaccination by each vaccine alone.

2 — No complication and interference occurred due to the simultaneous administration of BCG and Smallpox vaccines.

3 — In order to make the BCG Campaign able to carry out simultaneous vaccinations, additional personnel and vehicles should be supplied.

L I T E R A T Ü R

- 1 — Özlüarda, E., 1965, Memleketimizde kuru çiçek aşısı istihsalı ve yağ aşı ile mukayeseli olarak yapılan uygulamadan alınan sonuçlar, (Dried Smallpox Vaccine Production in Turkey and Results obtained from the Laboratory and Vaccination Studies with dried and glycerinated Smallpox Vaccines), Türk Hij. Tec. Bıyol. Derg., 25, 129-152.
- 2 — WHO Expert Committee on Smallpox, 1964, Wld Hlth Org. Techn. Rep. Ser., 283, First Report, p : 22.

SOĞUKKANLILARIN FARMAKOLOJİSİ

Dr. Firuz BAYSAL

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü

Son yıllarda nörofarmakolojideki gelişmeler aşağı sınıf hayvanların farmakolojisine karşı büyük bir ilginin doğmasına sebep olmuştur. (1) Zira bu hayvanlarda birçok eksperimental mesele daha kolay ortaya konabilir, ayrıca aşağı sınıf hayvanlar biyolojik testler için kıymetli birer materyal teşkil ederler.

Bu geniş konuyu aşağıdaki şekilde planlayıp incelemek kabildir.

1. Soğukkanlı Omurgalılarda Farmakolojik Tesirler.

Bazı akvaryum balıklarında psikotrop drogların etkisi incelenmiştir. Bilhassa Siam Kavgacı Balığı (*Betta splendens*) bu tip araştırmalarda uygun bir materyal teşkil eder. Reserpine ve meprobamate'la muamele edilen *Betta splendens* normal fizyolojik fonksiyonları bozulmaksızın kavgacılık özelliğini kaybeder. (2). Oelkers. (3) *Betta splendens*'in mücadele insenktinin inhibisyonunu psikotropik drogların tefrikinde kullanmanın doğru olmadığını, zira subnarcotic dozda hipnotiğin de aynı tesiri yaptığını ileri sürmektedir. LDS - 25 in *Lebistes reticularis*'te tevlit ettiği davranıyori indol ve tryptamin uzatır ve reserpine tedavi eder. (4) Phenothiazine grubu trankilizan ilâçlar kurbağada (*Bufo viridis* ve *Rana pipiens*) ADH gibi tesir ederler ve vücut ağırlığını artırırılar. (5) Kurbağanın (*Bufo marinus*) izole omuriliğinde ventral kökün refleks cevabını bazı aminoasidler kolaylaştırmış, bazalarında deprese etmişlerdir. (6)

Elasmobranch'ların (kıkırdaklı balıklar) ve Teleost'ların (kemikli balıklar) mide ve barsağında otonom drogların tesirleri araştırılmıştır. (7) Burada Ach (acetylcholine) kasılma yapmış, atropin ise bu kasılmayı teleost'ta bloke etmiş elasmobranch'da bloke ede-

memiştir. Epinephrine elasmobranch barsağını stimüle etmiş, teleost barsağını ise inhibe etmiştir. Burnstock (8) alabalığın (*Salmo trutta*) mide ve barsağında sinir aksiyonları ile farmakodinamik tesir arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Alabalık üzerindeki bu eksperimental çalışma sinir aksiyonu ile farmakodinamik aktivite arasında tutarlı bir münasebet olduğunu göstermektedir. İzole mercan balığı barsağı memelilerin beyin ve barsağından elde edilen pürifiye ekstrelerde bulunan Substance P nin (bir polipeptid'dir) ok küçük miktarlarıyla (1 m) kasılır. 9, 10)

Kurbağa zofagusunda siliyer hareketler Ach'le (10^{-5}) ve eserine'le (10^{-4} M. konsantrasyona kadar) hızlanır ve atropin (10^{-3}) ve d - tubocurarine (10^{-6}) ile inhibe olur. (II) zofagusta teşekkül eden lokal Ach'nın siliyer hareketleri yaptırdığı düşünülmektedir.

Cholinesterase inhibitörleri (hexaethyl tetraphosphate, physostigmine) kurbağa adalesinde aktif sodyum transportasyonunu inhibe ederler ve sodyumu eksik Ringer solusyonu içersine alınmış adedelede Na'un dış ortama kaçmasını önlerler. (12) Bu müşahadeler, cholinesterase aktivitesinin adale sodyum pompasının çalışmasında öncelikle lazım olduğunu göstermektedir.

Soğukkanlı vertabralılarda melanoforlarla ilgili farmakolojik çalışmalarda intakt hayvanlar (13) ve izole deri parçaları (14) kullanılmıştır. Reserpine balık melanoforlarında dispersiyona sebep olur ve balığın rengini koyulaştırır (15), koyulaşma cocaine ve ephedrine'le önlenir.

Bazı yassı solungalı balıkların (*Modiolus demissus* ve *Mytilus edulis* L gibi) eksize edilmiş solungaçlarında ilgi çekici farmakolojik araştırmalar yapılmıştır. 5-HT solungaç homojenatlarına ilave edildiği zaman endojen respirasyonu tembih etmiş (16) ve okside olmuştur. (17)

Thyroxin (T_4), Triiodothyronin (T_3) ve analogları kurbağa tetardlarının gelişimini hızlandırır. (18) Kullanılan teknikte drogun İ.p. injeksiyon şeklinde verilmesi tercih edilmektedir, zira immersion tetard'ların verdiği cevapta yanılıcı kuvvetlenme veya inhibisyonlara sebep olmaktadır.

Heparin ve sentetik antikoagülanların (dextran sulphate gibi) tavşan, kobay gibi homiotherme hayvanlara uzun süre tatbiki

osteoporoz ve fraktürlere sebep olmuştur. Aynı tesirin amfibilerde ortaya çıkıp çıkmıyacağı kurbağa larvaları (*Rana temporaria*) üzerinde araştırılmıştır. (19) Sublethal dozda antikoagülan alan larvalarda gelişim normal olmuş, osteoporoz ve fraktürler görülmemiştir.

Gamma - butyrobetain bazı soğukkanlıların (tatlı su yılan balığı gibi) dokularında bulunan bir maddedir. Farmakolojik çalışmalar gamma - butyrobetain ile acetylcholine arasında bir paralelizm olduğunu göstermiştir. (20)

2. Soğukkanlı Omurgasızlarda Farmakolojik Tesirler

Annelid vücut duvarı adelesi acetylcholine (Ach) ve Ach - benzeri maddelere yüksek hassasiyet gösterir. (13, 21) 5 - HT izole sülük (*Hirudo medicinalis*) sırt adelesinde gevşeme yapar ve Ach'nın hasıl ettiği kontraksiyonları küçültür. (22).

Yumuşakça kalpleri ile ilgili olarak geniş farmakolojik araştırmalar yapılmıştır. Bir bivalve yumuşakça olan Venüs mercenaria'nın kalp atışlarının Ach ile inhibisyonu ilk defa Welsh tarafından gösterilmiştir. (23) Filhakika izole Venus kalbi Ach'e oldukça hassastır ve doku ekstrelerindeki Ach'i tâyin etme gibi pratik gayelerle kullanılır. Benzoquinonium chloride (Mytolon) Venus mercenaria kalbinde efektif bir Ach antagonistidir. (24, 25) Venus kalbinin inhibitor sinirlerinin cholinergic tabiatında olduğu ve excitator sinirlerinin aktivitesinin ise 5 - HT aracılığı ile husule geldiğine dair fizyolojik deliller vardır. (26) Gerçekten 5 - HT nin izole kalpte de tesiri eksitatördür : amplitüde, frekansta ve adele tonusunda artma. (24) Bir maddenin 5 - HT gibi tesir edebilmesi için strüktüründe indol halkasının mevcut olmasının gerektiği ileri sürülmüştür (27). Venus kalbi üzerinde lysergic acide diethylamide (LSD) irreversible 5 - HT tesiri gösterir; Bromo-LSD hme 5-HT hem de LSD'nin tesirini antagonize eder. (26) Catecholamine'ler izole kalpte negatif inotropie, pozitif chronotropie ve tonuste bir artma; daha yüksek dozlarda sistolik durma tevlit etmişlerdir. (24) Diğer bazı yumuşakçaların kalpleri de etüd konusu edilmiştir. Bunlardan *Spisula solida*'nın izole kalbi oldukça dayanıklıdır ve küçük miktarlarda 5 - HT (0,1 - 1 gamma/L) ile eksite olur; Ach'nın tesiri ise ve Benzoquinonium'la kaldırılır. (28) Adrenaline *Cardium edule* kalbini inhibe eder. (28) *Mya arenia*'nın izole kalbi Ach'e spesifik ve hassastır; daha kolay bulunması dolayısıyla cerebros spinal mayide Ach tâyininde Venus mercenaria kalbi yerine kullanılabilir. (29)

İstakozun (*Homarus*) cardiac ganglionunda Ach, 5-HT ve LSD'nin eksitan tesirleri vardır. (30) Factor I'in (memeli beyin-den elde edilen inhibitör bir madde) precursor'u olan gamma - aminobutyric acid'in (GABA) bazı crustacea'lara injeksiyonu gevşeme-ye sebep olmuştur. Picrotoxin bu tesiri önler. GABA'nın tesiri inhi-bitor liflerin tembihi ile elde edilmiş olan belirtilere pek benzer. *Orconectes virilis*'in (bir crustacea) karın ganglionunun spontan aktivitesi GABA (10^{-2} - 10^{-10}) ile muameleden sonra değişmez Picro-toxin (10^{-4} - 10^{-5}) ise spontan aktivitede bariz bir artışa sebep olur (31).

Mürekkep balığının (*Loligo pealii*) chromotophore'larındaki pigmentler Ach ile dağılır (kararma) ve amine oxidase inhibitörleri ile toplanır (solma); histamin ve catecholamine'ler ise tesirsiz-dir. (32)

Omurgasızların doku ekstrelerindeki catecholamine'lerin muhte-viyatı ile ilgili çalışmalar nisbeten sınırlıdır. Euler (33) fluoromet-rik metoduyla *Lumbricus terrestris*, *Pieris brassica* larvası ve *Bran-chiostoma lanceolatusta* önemli miktarda noradrenalin olduğunu göstermiştir. Omurgasızlarda bulunan diğer substanslarla ilgili araş-tırmalar da mevcuttur. Deniz anasında (*Cyanea capillata*) histamin libere eden bir prensip bulunmuştur. (34) *Octopus*'den izole edilen cephalotoxin (Ct) çeşitli crustacea'larda tam paralizi yapmıştır. (35) Ct'nin tesirinin fizyolojik mekanizması bilinmiyor. Bazı deniz sal-yangozlarının (*Neptunea antiqua*, *Neptunea arthritica* gibi) tükrük ifrazları zehirlidir. (36, 37) Tetramin tükrük zehirinde bulunan major komponenttir; histamin, cholin ve bazı cholin esterleri de beraber bulunurlar ve sinerjist olarak tesir ederler. Deniz sal-yangozlarının choline esterleri (Urocanylcholine, seneciolycholine ve acrylylcholine) az veya çok nuromusküler blokaj yaparlar. (38, 39) Nöromusküler blokaj bilhassa urocanylcholine'le barizdir ve hattâ klinikte musküler relaksan olarak kullanılması teklif edil-miştir. Deniz tarağının toksini 3×10^{-3} M. konsantrasyonda kurbağa sinir lifinde conduction'u inhibe eder; daha yüksek konsantrasyon-lar *Electrophorus electricus*'un izole elektroplağında conduction ve transmission'u bloke ederler. (40)

3. Biotest Olarak Kullanılan Preparasyonlar.

A. Soğukkanlı Omurgahlılar

Kanüle edilmiş perfüze kurbağa kalbi ve izole rectus abdominis adelesi Ach ve curariform maddelerin idantifikasyonunda sık olarak kullanılır. (13, 41) Rectus adelesinin ezerinizasyonu Ach'e karşı hassasiyetini arttırır.

Kaplumbağa kalbi de bazan biyotest materyali olarak kullanılır. (42)

Substance P nin biyolojik olarak tâyininde uygun tests cismi izole mercan balığı barsağıdır. (9, 10).

Psikotrop drogların tefrikinde bazı akvaryum balıkları denenmiştir. (2, 3, 4).

İzole kurbağa derisi hipofiz hormonlarının ve melanoforlar üzerine tesir eden diğer substansların değerlendirilmesi imkânını verir. (14)

B. Soğukkanlı Omurgasızlar

Ezerinize dorsal sülük adelesi Ach tâyini için kullanılır. (13)

En iyi bilinen ve en çok çalışılan omurgasız prepasyonu Venus mercenaria kalbidir. Bu hayvanın oksijenize edilen deniz suyuna asılmış izole ventrikülü Ach ve 5-HT'e çok hassastır ve iyi bir biyotest materyalidir. (23) İzole Spisula solida kalbi 5-HT nin ve Mya arenia izole kalbi de Ach'nin tesbitine elverişli olan diğer preparatlardandır. (28, 29) Kanüle ve perfüze Buccinum undatum kalbi (23) ise Venus kalbi gibi hem Ach hemde 5-HT nin biyolojik değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Derisi dikenlilerin (Holothuria nigra gibi) vücut duvarı adelelerinin uzunluğuna kesilmiş bandları Ach'e çok hassastırlar, fakat 5-HT e cevap vermezler. (23)

L I T E R A T Ü R

- 1 — Fänge, R., 1962, Pharmacology of poikilothermic vertebrates and invertebrates., Pharmacol. Rev., 14, 281 - 316
- 2 — Walaszek, E. J., Abood, L. G., 1956, Effects of tranquilizing drugs on fighting response of Siamese fighting fish., Science, 124, 440

- 3 — Oelkers, H. A., 1960, *Betta splendens* as a model for the differentiation of psychotropic drugs., *Arzneim - Forsh.*, 10, 392 - 395
- 4 — Keller, D. L., Umbreit, W. W., 1956, Chemically altered «permanent» behavior in fish and their cure by reserpine., *Science*, 124, 407
- 5 — Khazan, N., Ben - david, M. Sulman F. G., 1963, ADH - like effect of tranquilizers in amphibians., *Proc., Soc., Exp. Biol. and Med.*, 112, 490 - 493
- 6 — Curtis, D. R., Phillips, J. W., Watkins, J. C., 1961, Actions of amino - acids on the isolated hemisectioned spinal cord of the toad. *Brit. J. Pharmacol.*, 16, 262 - 283
- 7 — Dreyer, N. B., 1949, The action of autonomic drugs on elasmobranch and teleost involuntary muscle., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 78, 63 - 66
- 8 — Burnstock, G., 1958, The effects of drugs on spontaneous motility and on response to stimulation of the extrinsic nerves of the gut of a teleostean fish., *Brit. J. Pharmacol.*, 13, 216 - 226
- 9 — Gaddum, J. H., Szerb, J. C., 1961, Assay of substance P. on goldfish intestine in a microbath., *Brit. J. Pharmacol.*, 17, 451 - 463
- 10 — Gaddum, J. H., Smith, M. H., 1963, A pharmacologically active substance in mammalian tissue extracts, *Proc. Roy. Soc. (Biol)*, 157, 492 - 506.
- 11 — Kordik, P., Bülbiring, E., Burn, J. H. , 1952, Ciliary movement and acetylcholine, *Brit. J. Pharmacol.* 7, 67 - 79
- 12 — Kloot, W. G., Vander., 1956, Cholinesterase and sodium transport by frog muscle., *Nature*, 178, 366
- 13 — Kaymakçalan, Ş., Türker, K., 1964, Deneysel farmakoloji s. 70, 143., *Yeni Desen Matbaası, Ankara*
- 14 — Klippel, R., König, J., 1956, Zur mikroskopischen Method des Chromatophoren - Tests., *Arzneim - Forsh.*, 6, 489 - 495
- 15 — Turner, W. J., Carl, A., 1955, Effect of reserpine on the melanophores of fish., *Science*, 121, 877 - 878
- 16 — Moore, K. E., Milton, A. S., Gosselin, R. E., 1960, Effect of 5, hydroxytryptamine on the respiration of excised lamellibranch gills., *Brit. J. Pharmacol.*, 17, 278 - 285
- 17 — Blaschko, H., Milton, A. S., 1960, Oxidation of 5 - hydroxytryptamine and relative compounds by *Mytilus* gill plates., *Brit. J. Pharmacol.*, 15, 42 - 46
- 18 — Frieden, E., Westmark, G. W., 1961. On the anomalous activity of thyroxin analogs in tadpoles., *Science*, 133, 1487 - 1488
- 19 — Ellis A. H. 1966, Effect of heparin and synthetic anticoagulants on amphibian and avian development., *Brit. J. Pharmacol.*, 26, 421 - 425

- 20 — Hosein, E. A., McLennan, H., 1959, Pharmacological actions of gamma-butyrobetalm., Nature, 183, 328 - 329
- 21 — Baysal, F., Neşredilmemiş bulgular.
- 22 — Schain, R. J., 1961, Effects 5 - hydroxytryptamine on the dorsal muscle leech (*Hirudo medicinalis*), Brit. J. Pharmacol., 16, 257 - 261
- 23 — Welsh, J. H., 1954, Marine invertebrate preparations useful in the bioassay of acetylcholin and 5 - hydroxytryptamine.. Nature, 173, 955 - 956
- 24 — Greenberg, M. J. 1960, Catecholamines on venus heart., Brit., J. Pharmacol, 15, 365 - 374
- 25 — Welsh, J. H., Taub, R., 1953, The action of acetylcholine antagonist on the heart of *Venus mercenaria*, Brit. J. Pharmacol., 8, 327 - 333
- 26 — Welsh, J. H., McCoy, A. C., 1957, Action of d - lysergic acid diethylamide and its 2 - bromo derivative on heart of *Venus mercenaria*, Science, 125, 343
- 27 — Greenberg, M. J., 1960, Structure activity relationship of tryptamine analogues on the heart of *Venus mercenaria*., Brit. J. Pharmacol., 15, 375 - 388
- 28 — Gaddum, J. H., Paasonen, M. K., 1955, The use of some molluscan hearts for the estimation of 5 — hydroxytryptamine., Brit. J. Pharmacol., 10, 474 - 483
- 29 — Hughes, E., 1955, The isolated heart of *Mya arenaria* as a sensitive preparation for the assay of acetylcholine., Brit. J. Pharmacol., 10, 36 - 38
- 30 — Maynard, D. M., 1958. Action of drugs on lobster cardiac ganglion, Fed. Proc., 17, 106
- 31 — Hichar, J. K., 1960, Effects of gamma-aminobutyric acid and picrotoxin on spontaneous activity in the central nervous system of the crayfish., Nature, 188, 1117 - 1119
- 32 — Rosenblum, W., Zweifach, W. E., 1959, Action of biogenic amines, amine - oxydase inhibitors, and other agents on chromatophorus of squid, *Loligo pealii*, Proc. Soc. Exp. and Med., 100, 448 - 454
- 33 — Euler, U. S. Von., 1961, Occurrence of catecholamines in acrania and invertebrates., Nature, 190, 170 - 171
- 34 — Uvnäs, B., 1960, Mechanism of action of a histamin-liberating principle in jellyfish (*Cyanea capillata*), Ann. N. Y. Acad. Sci., 90, 751 - 759
- 35 — Ghiretti, F., 1960, Toxicity of *Octopus saliva*, Ann. N. Y. Acad. Sci., 90, 726 - 741
- 36 — Fänge, R., 1960, The Salivary gland of *Neptunca antiqua*., Ann. N. Y. Acad. Sci., 9-, 689 - 694

- 37 -- Asano, M., Itoh, M., 1960, Salivary poison of a marine gastropod, *Nepitunea arthrica*, and the seasonal variation of its toxicity., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **90**, 674 - 688
- 38 — Keyl, M. J., Whittaker, V. P., Some pharmacological properties of murexine (urocanylcholine), *Brit. J. Pharmacol.*, **13**, 103 - 106
- 39 — Whittaker, V. P., 1960, Pharmacologically active choline esters in marine gastropods., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **93**, 695 - 705
- 40 — Dettbarn, W. D., Higman, H., Rosenberg P., Nachmansohn, D., 1960, Rapid and reversible block of electrical activity by powerful marine biotoxins, *Science*, **132**, 300 - 301
- 41 -- Gaddum, J. H., 1959, *Pharmacology*, fifth ed., Oxford University Press, London
- 42 — Jackson, E. D., 1939, *Experimental Pharmacology and Materia Medica*, Second ed., the C. V. Mosby Company., St Louis

AVRUPA, ÇOCUK FELCİ VE BENZERİ HASTALIKLAR

XI. SYMPOSIUM İNTİBALARI

9 - 12 Ekim 1966, Roma

Dr. A. Arı, MPH

Viroloji ve Virus Aşıları Şb. Müdürlüğü

Türkiye'nin de üyesi bulunduğu «Avrupa Çocuk felci ve Benzeri Hastalıklar Cemiyeti» XI. toplantısını 9-12 Ekim 1966 tarihleri arasında Roma'da yapmış bulunmaktadır. Avrupa devletlerini temsil eden eksperlerin verdikleri kısa epidemolojik bilgiler ve aşı tatbikatlarına ait rakamları ihtiva eden yazıları, Dünya Sağlık Teşkilâtı (DST) mümessillerinden Dr. M. R. Radovanoviç toplu bir rapor halinde kongreye sunduktan başka, ilgili konularda DST olarak görüşleri özetlemeğe çalıştı. Bu özetin bazı parçalarını işin önemini belirtmesi ve aynı görüşleri paylaşmamız icabedeceği anlayışı içerisinde aynen almakta fayda görüyoruz.

Tablo — 1

Avrupa Ülkelerinde Son Yıllara Ait Paralitik polio vak'a Durumu

Hernekadar Avrupa memleketlerinde ihbar edilen polio vak'aları, umumiyetle azalmakla beraber, uluslararası seyahatların artması, (Turizm, amele hareketleri v.s.) gelişmekte olan ülkelerde büyüyen poliomyelitis problemi ve nihayet toplu aşı tatbikatından sonra, topluma karışan çok sayıdaki hassas çocukların aşılanamaması neticesi, gittikçe büyüyen bir rezervuarın teşekkülü gibi sebepler, istatistiki rakamların iyimsarlik verecek bir istikamette inkişafına rağmen Çocuk felci probleminin Avrupa için henüz geçmediğinin ve potansiyel bir tehlike olmakta devam ettiğinin aşikâr delilleridir.

Tablo — I

Ü L K E	Parazitlik vak'a sayısı			Ü L K E	Parazitlik vak'a sayısı		
	Y i l l e r				Y i l l e r		
	1963	1964	1965		1963	1964	1965
AVUSTURYA	19	6	1	Malta ve Gozo	7	1	—
BELÇİKA	38	2	1	HOLLANDA	33	16	3
ÇEKOSLOVAKYA	—	—	—	NORVEÇ	47	14	12
DANİMARKA	6	2	—	POLONYA	27	14	13
FINLANDIYA	2	4	—	PORTEKİZ	213	225	280
FRANSA	761	533	290	Anavatan Adalar	1	41	2
ALMANYA Doğu	—	—	—	İSPANYA	1967	196	64
Batı	241	62	44	İSVEÇ	2	1	1
B. Berlin	1	4	2	İSVİÇRE	12	6	—
YUNANİSTAN	427	179	7	TÜRKİYE	954	244	629
MACARİSTAN	3	3	4	B. BİRİTANYA	51	50	110
İZLANDA	2	—	—	İngiltere	1	—	4
İRLANDA	20	17	7	K. İrlanda	16	17	12
İTALYA	2855	919	262	İskoçya	33	21	11
LÜKSEMBURG	13	—	—	YOGOSLAVYA	—	—	—

Gelişmekte olan ülkeler için DST'nin yardımcılarıyla yapılacak, çok maksatlı immünolojik taramaların, bahse konu ülkelerin hastalıklarının ve bunlara karşı humoral antikor durumunu tanımaya yardım edeceği gibi, tatbik edilen veya edilecek aşılamalara esas teşkil etmek gibi ikinci bir önemli fonksiyonu olacaktır. Bulaşıcı hastalıkların kontrolünde, toplumu devamlı taramaların rolü büyüktür. Burada klinikçi, epidemiyolog ve Laboratuvarcının müşterek çalışmaları neticesi elde edilecek bulgular, tatbik edilmekte olan aşılama müessesesinin ve zararsızlıklarını gösterebileceği gibi, daha hangi aşılara hangi yaş gruplarının ihtiyaçları bulunduğunu ortaya koyacak ve ayrıca, yeni ele alınmış aşılama varsa bunların imal ve tatbikatlarının inkişafı için bilgiler elde edilmiş olacaktır.

Yurdumuz imkânları sınırlı olduğuna göre, çocuk felci hastalık durumu ve kontrolü konularına ışık tutacak bilgileri de içinde toplayacak çok yönlü tarama programları hazırlamak icap edecektir. Bu maksatla, bulaşıcı hastalıklarla mücadele yukarıda sayılan klinik, epidemiyolojik ve Laboratuvar çalışma fonksiyonlarını başara- racak potensde müesseselerin kurulması ve yurt sathına serpilmesi ihtiyacı kendini gösterir.

Dr. Radovanoviç yazısında, halk sağlığı virus teşhis laboratuvarlarının lüzum ve önemi üzerinde durmuş ve DST'nin bir yıl önce Londra'da tertipledeği bir toplantı sonunda hazırladığı «Halk Sağlığı Virus Teşhis Laboratuvarlarının Rolü» konulu yazıdan bazı parçaları aynen okumuştur. Aynı şekilde, yine DST 1966 da Moskova'daki bir toplantıda da aldığı «Avrupa'da Virus Hastalıklarının Kontrolü» adlı konudan pasajlar vererek DST'nin bu mevzulardaki görüşlerini özetlemeye çalışmış, muhtelif kuruluşlar arasındaki koordinasyonun önemine işaret etmiş ve DST'nin muhtemel yardımlarının neler olabileceğini söylemiştir. Netice olarak Dr. Radovanoviç yazı ve konuşmasını şöyle tamamlıyor : Her ne kadar Avrupa'da çocuk felci hastalığının önünün alınabileceğine dair bilgiler elde olmakta beraber konu henüz fetholunmamıştır. Hastalığın, fertlerde bütün hayat boyunca süren sekeller bırakması, ve toplumda bu tip kimsele- rin her yıl kümülatif bir artışla çoğalması, durumun tıbbi olmak- tan ziyade sosio-ekonomik bir problem olarak ele alınmasını icabet- tirir. Bu problem, takdir edileceği gibi ihbar edilen sekelli hasta sa- yı rakamlarının çok üstündedir ve önemlidir. Böylece konu, ihbar edilen rakamlar ile kümülatif rakamlar ve buna bağlı olarak sosio -

ekonomik ve fertle, ailenin psisik yıkıntıları ile beraber ele alınması halinde mücadele için her vasitadan istifade yoluna kolayca gidilmek icabeder. Avrupa'da Çocukfelci ile mücadelede büyük adunlar atılmıştır. Hastalık yok edilme yolundadır. İşin bu safhasında her ülkede olacağı gibi uluslararası tarama yani surveyyans programları, daha büyük bir önem kazanmış bulunmaktadır. Her bir toplumda mevcut olması muhtemel hastalık ocaklarının ortaya çıkarılması küçümseñiyerek aranmalı, dışarıdan gelecekler ise zamanında yakalanarak derhal elimine edilmelidir.

Toplantının bir diğer özelliği Dr. A. B. Sabin'in aramızda bulunmasıydı. Dr. Sabin 2 defa söz alarak, canlı attenue polio aşısı hakkındaki görüşlerini açıklamaya çalıştı. Bunlar arasında aşının verilışı konusu, stabilite meselesi ve revaksinasyonla beraber Tip/3 aşısı virüsü gibi konular vardı.

Aşısı virüslerini birer ay arayla ve evvelâ Tip/1 sonra sırayla Tip/3 ve nihayet Tip/2 şeklinde ayrı ayrı vermek en ideal tatbik şekli olmakla beraber, pratikte kolaylık sağlamak bakımından 5-3-1 oranında ve bol miktarda ($10^{2.7}$ - 10^5 - $10^{4.5}$) karıştırılmış üçlü polio aşısının 6 hafta yerine sekizer hafta arayla 3 defa verilmesinin ikinci ideal alternatif olacağına işaret ettikten sonra, aşının şişe kapağı açıldıktan sonra pH'sının kalaviye dönmeye başlamasıyla beraber, canlı jerm sayısının sür'atle düştüğünü belirtti. Tatbikatta mas kampanyalar dışında, açılmış şişeyi uzun zaman kullanmayı azaltmak bakımından 10-20 dozluk ambalajlardan istifade etmek, şişe kapaklarını kullanma aralarında sıkı kapaklı tutmak lüzumuna işaret edildi. Pratikde 3-12 aylık çocuğun Çocukfelci aşısı ile iyi ve tam bir şekilde aşılınması sağlandıktan sonra, tıpkı tabii enfeksiyonu geçirmiş bir çocukta olacağı gibi, hüömorale antikorlar ve barsak mukavemeti, çok büyük bir ihtimalle çocuğu bütün hayatı boyunca koruyacaktır. Ancak, böyle bir düşünceye yer verebilmek için aşısı tatbik edilen bölgede ve ilgili çocuklarda serolojik çalışmalar yapılarak yukarıda işaret edilen tam bir immünizasyonun kullanılan metod ve çevre şartları içerisinde husule gelmiş olmasından emin olmak icabeder. Nitekim, bilhassa geri kalmış ve iklim şartları bakımından tropikal ve subtropikal ülkelerde iyi bir aşılama umumiyetle sağlanamadığı müşahade edildiğinden böyle ülkelerde çocukların aşılamağın itibaren bir yıl sonra ve bir defaya mahsus olmak kaydı ile revaksinasyonları tavsiye edilmek icabeder; Rusya'da çocuk 5 ya-

şını dolduruncaya kadar her yıl bir defa aşısı tekrarlanmaktadır. Yine bahse konu ülkelerde, çeşitli enterovirusların bol miktarda bulunuşu, aşı tatbikatından evvel yapılacak çalışmalarla, aşının en müsait verilme zamanının iyi seçilmesinin önemi ortaya çıkar. Niha-yet, canlı attenuue polio Tıp/3 virusunun çocuklarda milyonda bir, büyüklerde yüzbinde bir oranda da olsa paralitık vak'alara sebebi-yet vermesiyle ilgili olarak yeni Tıp/3 attenuue suşlarla yapılan ve yapılmakta olan çalışmaların ciddiyetle takibinin önemini belirtti. Bu arada meseleyi tam bir açıklığa kavuşturacak rakam bolluğunun lüzumuna işaret ederek, belki daha uzun yıllar şimdiki Tıp/3 tohum virusla (Leon 12 a,b) çalışmak icap edecektir dedi.

İnaktive aşuların tercih edilen aşı olması tezinin uzun zamandır savunucusu, İsveçli ilim adamı Dr. S. Gard, İsveç ve diğer İskandin-av ülkeleriyle Hollandadaki müsbet neticelere işaret ederek hiçbir komplikasyonu olmayan, yüksek antijenik potensli inaktive Gard aşısı ile ve bunun üçlü aşıya yani, D.B.T. karmasına ilavesiyle elde edilen 4'lü aşularla çocuk immünizasyonunda en iyi neticelerin, her-hangi ilave bir aşılama mesaisine girişmeden alınabileceğine tekrar dikkatleri çekmeğe çalıştı. Fakat bu görüşün savunucuları bu ülke-lerin dışına çıkamamıştır.

Toplantının evsahipliğini yapan İtalya, 1964 yılından bu yana ağızdan Çocukfelci aşı tatbikatını benimsemiş ve mevcut laboratu-var ve diğer imkânlarını kullanarak, yazımızın sonuna koyacağımız sempozyum programında görüleceği gibi toplantıya pek çok sayıda ve enteresan çalışmalar getirmiştir.

Çocukfelci aşulamalarının başarı sağlaması için, çiçek aşılama-sında olduğu gibi, mecburi bir aşılamanın lüzumu aşikârdır. Nitekim, İskandinav ülkelerinde bu durum bilgili bir uygulama ile yani, hükü-met ve halkın el ele verip çalışması ile sağlanmıştır. Durum Doğu Avrupa ülkelerinde de aynı şekildedir. Bu toplantıda Belçika delege-sinin, Çocukfelci aşılmasının bir kanunla Belçikada da Çiçek aşıla-masında olduğu gibi mecburi hale konduğunu ifade etmesi çok mani-dar bulunmuştur.

İsviçreli ilim adamlarının, 1958'den 1966'ya kadar takip etmek fırsat ve imkânını buldukları ağızdan aşılı çocuklardaki antikor tra-seleri aradan 7 - 8 yıl geçmiş olmasına rağmen titrede düşüklükle be-raber çocukların kanlarında halâ antikor tesbit edilmesi hali, bahsi

geçen toplumda hastalık amili Çocuk felci hastalık mikropları bulunmadığına göre Dr. Sabin'in, aşının uzun zaman koruma sağladığı ve sağlayacağı tezini desteklemede ve kuvvetlendirmektedir.

Symposium'a getirilen 50 yi müteceviz mesailer canlı ve inaktif ve aşuların, tatbikat şekillerinin inkişafına yardım edecek bulguları veya bunların ana prensiplerini çizerken şimdilik akademik vasıfta olanlar da symposium programının tetkikinde görülecektir.

İlmî rapor ve tebliğlerin görüşülmesi bittikten sonra Cemiyetin idare heyet toplantısı yapıldı.

Genel Sekreter P. Reçt cemiyetin 2 yıllık faaliyet raporunu okumuş, Başkan S. Gard bu rapor ile blançoyu ve murakıplar raporlarını okutarak heyetin tasvibine sunmuş müsbet oylama alındıktan sonra, önümüzdeki yıllarda cemiyet faaliyetlerinin daha geniş sahalara teşmil edilmesi hususundaki dilekleri idare heyetinin gözden geçirerek olgunlaştırmasına ve Romanya delegasyonunun teklifi üzerine 1968 Symposium'unun Romanya'da yapılması üzerinde ihzari karara varılmıştır.

SİMPOZİUM PROGRAMI

Birinci gün sabah :

9.30 : Resmi açılış, İtalya Sağlık Bakanı ve ilgililerin konuşmaları.

SESSION 1 :

Avrupada Poliomyelitis Epidemiolojisi

Report : Dr. M. R. RADOVANOVİC (W.H.O.) : National poliomyelitis surveillance programmes in Europe.

Dr. L. ROBERTSON et al. (U. K.) : Laboratory Findings in two outbreaks of Poliomyelitis in the North - West of England in 1965.

Dr. F. L. PETRILLI and P. CROVARI (Italy) : Present state of the epidemiology of poliomyelitis in Liguria.

Prof. S. GARD (Sweden) : Aspect on poliovirus epidemiology and surveillance in Sweden.

Dr. A. LECCESE et V. A. DI LEO (Italie) : Considérations sur une épidémie de poliomyélite par virus type 2 survenue à Tarente durant l'hiver 1965.

SESSION 2 :

Poliomyélite karşı aşılama ;

A. İnaktiv aşılamlar :

Dr. K. LAPINLEIMU (Finland) : Seroimmune pattern in a population vaccinated only with inactivated vaccine.

Prof. W. HENNESSEN, Dr. W. BOMMER, Dr. E. VOGEL (Germany) : Epidemic investigations on the potency of inactivated poliomyelitis vaccine.

Dr. BÖTTIGER (Sweden) : Duration of immunity and booster responses after inactivated poliovirus vaccination.

B. Canlı aşılamlar :

Dr. G. LESITO, B. BRUNELLI, A. CHICCEHALLA (Italie) : Epidémiologie de la poliomyélite en Italie avant et après la vaccination Sabin.

Dr. V. MONACI et al. (Italy) : Status of immunity one year after anti-polio revaccination by trivalent attenuated vaccine (Sabin) in some zones of Northern Italy.

Dr. F. L. PETRILLI and P. (Italy) : Research on duration of the immunity induced by oral vaccination against poliomyelitis.
Dr. W. V. BELIAN (G.D.R.) : Serological investigation for antibodies to polioviruses in the population of GDR after five years 1960 - 1965 systematic immunization with live vaccine type Sabin - Tschumakow.

Dr. M. JUST and G. RITZEL (Switzerland) : The immune-state of school children against polio six and four years after vaccination with live poliovirus vaccine.

Dr. F. BUSER and Cl. FLEURY (Switzerland) : Study on antibody persistency following vaccination with live poliovaccine.

Dr. W. HENIGST (Germany) : Virological and serological investigations in connection with a vaccination campaign with two doses of a 5-1-3 balanced oral poliovaccine.

Dr. R. DEBRE, V. DROUHET, J. CELERS (France) : Etude expérimentale de la vaccination par vole nasale chez l'enfant.

Dr. V. VONKA et al. (Czechoslovakia) : Present status of the USOL - D bac type 3 attenuated poliovirus.

Dr. N. S. GALBRAITH, J. M. BARNES, C. S. HEYMANN, G. R. C'MCORE (U. K.) : A trial of the glenn strain of type 3 attenuated poliovirus.

SESSION PLENIERE :

Rapport : Prof. MONTICELLI et al (Italie) : Orientations actuelles du traitement chirurgical orthopédique des séquelles de poliomyélite, en vue de la réhabilitation.

Report : Dr. F. BERGAMINI (Italy) : The enteroviruses in the community.

SESSION 3 :

Respiratuvar paralizii vak'alarda reediikasyon.

Dr. M. GOULON et al. (France) : Traitement des scolioses poliomyélitiques avec insuffisance respiratoire sévère. Méthodes et résultats à propos de 20 cas.

Dr. BERTOYE et al. (France) : La régression tardive de la fonction respiratoire chez les enfants atteints de séquelles poliomyélitiques.

Dr. CECCARELLI, POLIMANTI, BRUNELLI (Italie) : Résultats et considérations sur les problèmes de réhabilitation de la paralysie respiratoire d'origine poliomyélitique.

*Dr. F. BONNET (Belgique) : L'étude de la ventilation durant le temps de sevrage chez les grands paralysés respiratoire chroniques.

Films :

Dr. M. GOULON (France) : Assistance respiratoire des poliomyélitiques scoliotiques.

Prof. LEROY (France) : La rééducation des paralysés respiratoires.

SESSION 4 :

Enteroviruslar :

Dr. E. BELLELI et la. (Italy) : Behaviour of the poliomyelitis viruses and of the other enteroviruses in some areas of Northern Italy during the campaigns of the oral anti-poliovaccination and revaccination with attenuated Sabin's viruses.

Dr. J. B. WILTERDING and H. T. WELLAND (Netherlands) : Enteroviruses in children's homes and sewage.

Dr. W. A. Belian (GDR) : Enterovirus - Situation in the GDR 1965.

Dr. F. M. FAFA (Italy) : Enteric cytopathogenic viruses in Lombardy before and after the mass poliovaccination campaign with Sabin vaccine.

Dr. S. G. DROSTOV (W.H.O.) : Circulation of poliovirus and non-polio cytopathogenic enteroviruses in population of Estonian SSR on the background of mass immunization with live poliomyelitis vaccine
Dr. M. L. PROFETA (Italy) : Characteristics of some strains of Coxsackie and ECHO viruses isolated from patients with acute CNS diseases and from healthy subjects.

SESSION 5 :

Cerrahi tedavi ve rehabilitasyon :

Dr. CECCARELLI, POLIMANTI, BRUNELLI (Italie) : Le fonctionnement actuel d'un centre de réhabilitation pour poliomyélitiques.

Dr. CECCARELLI, MEONI (Italie) : Résultats et considérations sur l'activité d'un centre de réhabilitation pour poliomyélitiques à caractère ambulatoire.

Prof. GARDEMIN (Allemagne) : Le traitement chirurgical du pied bot talus.

Prof. S. MARCONI et P. MIRABELLA (Italie) : L'opération de Grice sur la pied valgus poliomyéлитique.

Dr. J. RICHTER (Germany) : Le devenir professionnel et social des poliomyéлитiques.

Dr. OTTE (Germany) : Factors influencing the growth and circulation disturbance in poliomyelitic paralysis.

Dr. CECCARELLI, MEONI (Italie) : Contribution à la connaissance du psychisme des enfants poliomyéлитiques à travers l'évaluation des tests de personnalité.

Film :

Prof. J. HARFF (Germany) : Rehabilitation of hand-walker.
SESSION 6 :

Viroleijk etidler :

Dr. CECCARELLI, BRUNELLI, POLMANTI (Italie) : Signification des indices sériques et urinaires chez les sujets ayant été atteints de paralysie poliomyéлитique.

Dr. P. B. STONES (U. K.) : Expériences avec la production et le contrôle du vaccin vivant antipoliomyéлитique.

Dr. N. CAJAL et al. (Rumania) : Certain data concerning the influence of prolonged cold storage on attenuated polioviruses (Sabin strains).

Dr. N. CAJAL et al. (Rumania) : On the behaviour of polioviruses in human embryo fibroblasts.

Dr. KUWERT, LENNARTZ (Germany) : Intratypic serodifferentiation of poliovirus strains, type 1-3, by quantitative complement fixation as compared with the results of the Mc Bride and Wecker technique.

Dr. D. SARATEANU et al. (Rumania) : Cultivability of poliovirus Sabin 1 strain in the embryonate hen egg and human embryo cell cultures.

Dr. D. SARATEANU et al. (Rumania) : Pathogenicity of poliovirus Sabin 1 for the embryonate hen egg and chickens hatched from eggs infected with this virus.

Dr. M. SIMON and I. DÖMÖK (Hungary) : Enhancing effect human erythrocyte extracts on the susceptibility of monkey kidney cells to certain enteroviruses.

Dr. D. I. MAGRATH, L. R. BOULGER, E. G. HARTLEY (U. K.) : A reappraisal of the rct 40 marker test for type 1 strains of poliovirus.

SESSION 7 :

Virolojik Çalışmalar :

Dr. Y. E. COSSART (U. K.) : Genetic marker studies of polioviruses isolated in England and Wales.

Prof. GLEES, Prof. HENNESSEN, Dr. R. MAULER (Germany) : A comparison between a live poliovaccine and excreted vaccine - virus based on their neurovirulence and laboratory markers.

Dr. J. D. VAN RAHMORST (Netherlands) : Some aspects of the determination of poliomyelitis D antigens.

Dr. O. DRESS (Germany) : Studies on the physical and antigenic properties of nucleic acid free poliovirus antigens.

Dr. THOMSEN (Germany) : Determination of equine serum inhibitors by the gel - adsorption technique.

Dr. V. VONKA, H. ZAVADOVA, L. KUTINOVA (Czechoslovakia) : Virological and serological studies With SV - 40 virus.

Dr. M. L. PROFETA (Italy) : Intratypic serodifferentiation of polio-viruses according to Mc Bride and its application during the mass vaccination campaign with Sabin vaccine (1964)

→ ENF H

**INCIDENCE OF PARALITIC POLIOMYELITIS (*)
AND
VACCINATION PROGRAMME IN TURKEY**

By Azmi ARI

Director, Virology Dept. Refik Saydam Institute

Recent Epidemiological trend in the Incidence of Paralytic Poliomyelitis :

On the following table, the reported paralytic cases and rates per 100.000 inhabitants for the clinical poliomyelitis were presented for the last ten years :

Table — 1

**Reported cases and rates per 100.000 inhabitant for
paralytic poliomyelitis**

Years	Reported cases	Rates /100.000
1956	335	1.4
1957	200	0.82
1958	130	0.72
1959	365	1.4
1960	475	1.6
1961	374	1.3
1962	1193	4.2
1963	954	3.2
1964	244	0.8
1964	244	0.8
1965	629	2.0
1966	661 (*)	

(*) for the first six months

This paper presented at the XI Symposium of European association Poliomyelitis and Allied Diseases in Rome at 9 - 12 October 1966

From the table and figures it was observed that the disease becomes important from the public health view point after the year 1962 onward. In the same time, the reporting system of paralytic cases become accurate and reliable after having a mass oral poliomyelitis vaccination programme in 1963 - 1964. The results of this programme was partly presented at the last symposium in Warsaw, 1964. The final figures comprising the whole country will be presented under its separate section.

Laboratory Studies :

In 1965 - 1966 the laboratory diagnosis of the disease partly introduced to the routine procedure. The result of this studies are given at the following table :

Table — 2

Stool specimens from paralytic cases and result of isolation studies

Number of stools studied	Positive isolation			Negative	Cont.
	T/1	T/2	T/3		
101	17	13	1	31	4

The specimens under study mostly came from two large cities, Istanbul and Adana. Typ/1 and type/2 polio viruses are equally seems responsible from the paralytic cases, during 1965 polio season. The only one, typ three polio virus isolation made from thre paralytic case in eastern Anadolia. The positive isolation ratio was found 31 % which is rather low when it is compared with other investigators findings.

The serological investigation results of polio antibodies from clinical cases presented at the next table :

Table — 3

Serum specimens from paralytic cases and antibodies
for three types of poliomyelitis viruses

Number of serum studied	Positive antibodies for			Positive antibodies for			Neg.	Not studied
	T/1	T/2	T/3	T/1 - 2	T/1 - 3	T/2 - 3		
109	35	26	9	2	3	2	20	10

The stool and serum samples studied are taken from paralytic cases who were under 2-3 years of age children are almost over 95 %. As it is seen from the last table 70 children, 71 % have only one type antibodies and 20 other, 20 % have none, and children having two types antibodies are altogether seven. Type one poliovirus circulation in the population concerned, seems to be most prevalent, this is followed by type two virus, whereas, type/3 virus is rather less prevalent during 1965 polio season in the studied area. There is no doubt of course of the effectiveness of the live attenuated polio oral vaccine, but, after I may say, a successful vaccination campaign the important point seems to be the proper application of vaccine schedule, to the susceptible group introducing to the population every year, time of the year to be chosen and interval between the vaccine doses and composition as well, and the most important of all the continuity of the vaccination scheme covering over 80 % of the susceptible group and finally, the efficiency of the organization and personal in quantity and quality are necessary for further success. Another important point is, using laboratory facilities if possible for an epidemiological follow up to know the right time and composition of vaccine to be used for revaccination in a given population. Public health education is of course one another important point to be achieved in all different socioeconomic group.

No one, vaccination campaign, and follow up can be really successful until all the points to be described above to be completely solved.

Future Proposals

Continuation of the vaccination campaign in early spring or late Autumn in the newborn children (4 - 12) months.

Propaganda

- a) Radio announcements,
- b) Mobile calling, by public health unit.

S T A T E M E N T

Country : **TURKEY** — Population : 31.000.000

Paralytic Polomyelitis rates per 100.000	1963	1964	1965	1966
	3.9	0.8	2.0	—
Million doses of vaccine used :				
Inactivated Salk type:	n o t u s e d			
Other types :				
Attenuated, live :	0.287.246	6.523.948	7.151.903	1,5 - 2 mill. for the first Six months
Acceptance rate (full course, any vaccine) % of population in age groups :				
4 months-6 years	63.4 - 39	84	90.30	not known yet
7-14 years	—			
15 + years	—			
% population vaccinated	—	11.40	11.00	—

Propaganda. method
used :

Clinic, visits	—	—	—
Journalism	yes	yes	—
Radio, etc.	yes	yes	yes
Mobile teams	yes	yes	—
others	—	—	—

Approximate decimal pro- portion provided by :	Vaccine	Propaganda
Central government	yes	yes
Local »	partly	yes
Individual purchase		
Other agencies		

Date of report : August 1966

Name of author : A. ARI

National Committee : Committee for poliomyelitis

Address : Refik Saydam Central Institute of Hygiene, Ankara /
TURKEY

TÜRK HİJİYEN ve TECRÜBİ BİYOLOJİ DERGİSİ

Vol : 26 (1966)

YAZAR İNDEKSİ

(AUTHOR INDEX)

AKMAN, M.	234, 241
ALKIŞ, N.	5, 10, 144, 146, 147, 150
ALTINKURT, O.	178
ARI, A.	130, 278, 289
BAYSAL, F.	170, 270
CİCİOĞLU, R.	40, 72, 84
ONAN, V.	151, 160
ONUR, E.	163, 169, 245, 247
ÖZLÜARDA, D.	260, 266
ÖZLÜARDA, E.	110, 126, 180, 183, 215, 231, 260, 266
ÖZÖRGÜCÜ, G.	248
ÖZSAN, M.	12, 21, 24, 30, 32, 38
SERTER, F.	248
SARP, N.	260, 266
SEVÜK, N.	24, 30
SİPAHIOĞLU, Ü.	87, 92
TATLIOĞLU, N.	87, 92
TUNA, İ.	5, 10, 105, 193, 204
YALÇINDAĞ, O.	93, 98, 163, 169, 245, 247

TÜRK HİJYEN ve TECRÜBİ BİYOLOJİ DERGİSİ

Vol : 26

1 9 6 6

KONU İNDEKSİ

Alfa Stafilolizin, İstihşâlinde modifiye bir besi yeri	24
Antistafilolizin (ASTA), Stafilokok Enfeksiyonu şüphesi olmayan hasta serumlarında bulunan	12
Antithyroid Maddeler	170
ECG ve Çiçek aşularının aynı zamanda uygulanması konusundaki pilot çalışmalardan alınan sonuçlar	260
Çocuk Felci ve Benzer Hastalıklar XI. Avrupa symposium intibaları (9 - 12 Ekim, 1966)	278
Enstitü Yayınları	99
Escherichia coli, patojen, suşlarının biyolojik ve serolojik vasıfları	40
Escherichia coli, patojen, suşlarının Antibiyotik ve Kemoterapötiklere karşı hasssâsiyet durumlarının araştırılması	72
İnflüenza ve İnflüenzaya - Benzer hastalıklar durumu, 1964 - 1965 mevsiminde, Dünyada ve Türkiye'de	110
İnflüenza ve İnflüenzaya - Benzer hastalıklar durumu, 1965 - 1966 mevsiminde, Dünyada ve Türkiye'de	215
Kimya Şubesi Müdürü emekliye ayrıldı	109
Kızanuk, Canlı attenüe virus aşuları ve Memleketimizdeki küçük ölçüde uygulama sonuçları	130
Lobelini Hydrochlorici, açık su buharında sterilizasyona tahammülü ve miktar tâyini	93

Methylamine - Methylheptane (Octine) tuzlarının mikrokristalloskopik isbatlanması	245
Mikrobiyoloji Cemiyetleri Kongresi, IX. Uluslararası, Moskova	183
Pyrimido Pyrimidine (Persantin) türevinin mikrokristalloskopik ve kimyevî tanınması	163
Refik Saydan M. H. Enstitüsü 1966 Yılı çalışmaları	193
Romanya Ziyareti intibaları ve bazı temenniler	178
Soğukkanlıların farmakolojisi	270
Stafilokok'larm, patojen, Antibiyotiklere direnç oranlarında- Ei artış	234
Streptokok, Döğfrizde uzun bir süre saklanan A grubundan iki suş	32
Su, İçme sularının bakteriyolojik kontrolleri hakkında muka- yesei bir çalışma	5
S. typhimurium enfeksiyonu, elevaj kobaylarında	147
Dr. Tahsin Ş. Berkin'in emekkiye ayrılışı ve vefatı	105
Tetanoz Neonatorum ve memleketimizdeki önemi	87
Tüberkülez, kemik tüberkülezunda farklı metodlarla antibi- yogram sonuçları	151
Tüberkülez basili kültüründe Tarshis ve Löwenstein vasatla- rının karşılıklı değeri	248
Vibrio Cholera'nın izolasyonu için yeni bir besi yeri	144
Virus Nomenkölatur komitesi, Uluslararası (ICVN) birinci toplantısı (Moskova)	180

TÜRK HİJİYEN ve TECRÜBİ BİYOLOJİ DERGİSİ

Vol : 26

1966

SUBJECT INDEX

Alpha Staphylolysin , A modified Broth Medium for obtaining, Antistaphylolysin , titres in the sera of patients who were suspected of having diseases other than Staphylococcal Infection	30
BCG and Smallpox vaccines , results of the study on the simultaneous administration	21
Cholera vibrio , a new medium for the isolation of	266
Drinking Water , bacteriological control, a comparative study	146
Escherichia coli , enteropathogenic, in - vitro response to various antibiotics and chemotherapeutics	10
Influenza and other ARD , prevalence, all over the World and in Turkey, during 1964 - 1965 season and results of laboratory studies	84
Influenza Season, 1965 - 1966 , and results of the laboratory studies	126
Lobelin Hydrochlorici , injectable, stability to sterilization with steam, and assay in these solutions	231
Octine Hcl , microcrystalloscopic identification	98
Paralytic Polomyelitis , incidence, and vaccination programme in Turkey	247
Pyrimido - Pyrimidine derivative (Persantine) , microcrystalloscopic and chemical identification	289
Staphylococci , pathogenic strains, increase in the rates of antibiotic resistance	169
Streptococci (A) , longterm maintenance of two toxigenic strains, in deep - freezer	241
S. typhimurium , infection in a guinea - pig population	38
Tetanus Neonatorum , and its importance in Turkey	150
Tuberculosis , in bone, results obtained by different methods used for determination of drug resistance	92
Yearly Activities of the Refik Saydam Central Institute of Hygiene on 1966	160
	204