

T. C.

Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı  
Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha  
Enstitüsü

TÜRK  
HİJİYEN ve TECRÜBÎ  
BİYOLOJİ DERGİSİ

Cilt : XXVI — Sayı : 2

(1966)

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

REVUE TURQUE D'HYGIENE ET DE BIOLOGIE EXPERIMENTALE

TÜRKISCHE ZEITSCHRIFT FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE BIOLOGIE

TÜRK. HİJ. TEC. BİYOL. DERG.

Vol : XXVI — No. 2

**ISSUED BY  
PUBLIÉ PAR  
HERAUSGEGEBEN VOM**

**REFİK SAYDAM MERKEZ HİFZISSİHHA ENSTİTÜSÜ (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

	<u>Sayfa</u>
<b>1 — Dr. İrfan TUNA</b>	
Enstitü Müdürü Dr. Tahsin Ş. Berkin'in Emekliye ayrılışı ve Vefatı .....	105
<b>2 — Kimya Şubesi Müdürü Emekliye Ayrıldı .....</b>	<b>109</b>
<b>3 — Dr. Elhan ÖZLÜARDA</b>	
1964 - 1965 Mevsiminde Dünyada ve Türkiyede İnfluenza ve İnfluenzaya Benzer Hastalıklar Durumu ve Laboratuvar Bulgularımız .....	110
Influenza and Other ARD Prevalence All Over the World and in Turkey During 1964 - 1965 Season and Results of the Laboratory Studies .....	128
<b>4 — Dr. Azmi ARI</b>	
Canlı Attenue Kızamık Virus Aşuları ve Memleketimizdeki Küçük Ölçüdeki Uygulama Sonuçları .....	130
<b>5 — Dr. Necmettin ALKIŞ</b>	
Vibrio Cholera'nın İzolasyonu için Yeni Bir Besi Yeri	144
A New Medium for the Isolation of Cholera Vibrios ...	146
<b>6 — Dr. Necmettin ALKIŞ</b>	
Elevaj Kobaylarında Salmonella Typhimurium Enfeksiyonu .....	147
Salmonella Typhimurium Infection in a Guinea-Pig Population .....	150
	105

<b>7 — Dr. Vedat ONAN</b>	
Kemik Tüberkülozunda Farklı Metodlarla Antibiyogram Sonuçları .....	151
The Results Obtained by Different Methods used for Determination of the Drug-Resistance in Bone Tuberculosis. ....	160
<b>8 — Dr. Orhan N. YALÇINDAĞ — Ecz. Erten ONUR</b>	
Bir Pyrimido Pyrimidine Türevinin Mikrokristalloskopik ve Kimyevi Tanınması (Persantin) .....	163
Microcrystalloscopic and Chemical Identification of A Pyrimido-Pyrimidine Derivative (Persantin) .....	169
<b>9 — Dr. Firuz BAYSAL</b>	
Bazı Antithyroid Madeler .....	170
<b>10 — Dr. Orhan ALTINKURT</b>	
Romanya Ziyareti İntibaları ve Bazı Temenniler .....	178
<b>11 — Dr. Elhan ÖZLÜARDA</b> .....	
Uluslararası Virus Nomenklatür Komitesi (ICVN) Birinci Toplantısı (Moskova) .....	180
<b>12 — Dr. Elhan ÖZLÜARDA</b>	
IX. Uluslararası Mikrobiyoloji Cemiyetleri Kongresi (Moskova) .....	183



**Dr. Tahsin Şevket BERKIN**

1901 - 1966

## Enstitü Müdürü Dr. Tahsin Ş. Berkin'in Emekliye Ayrılışı ve V e f a t ı

Dr. Tahsin Ş. Berkin 1901 yılında Yanya'da doğmuştur. Merhum Şevket Beyin oğludur. Lise eğitimini Kabataş Lisesinde tamamladıktan sonra, 1919 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesine girmiş ve buradan 1924 yılında mezun olmuştur. Askerlik ödevini yedek subay tabip olarak yapmış, iki yıl Çıldır ve Ardahan ilçelerinde Hükümet Tabibi olarak çalışmıştır. Bunu müteakip, Ankara Numune Hastanesinde Dahiliye ihtisasını tamamlamış ve ileride açılması düşünülen Merkez Hıfzassıhha Enstitüsünde çalıştırılmak ve bu alanda yetiştirilmek üzere Bakanlıkça, 1929 yılında Amerika'ya gönderilmiştir.

Dr. T. Berkin, Amerika'da Johns Hopkins Üniversitesine bağlı Hıfzassıhha Okulunda, Epidemiyoloji, Bakteriyoloji ve Hijyen kurslarını başarıyla bitirerek sertifika almış, bir süre de Paris'te Claude-Bernard Bulaşıcı Hastalıklar Hastanesinde staj gördükten sonra, 1931 senesinde yurda dönmüştür. Bu arada, Bakteriyoloji ihtisas sınavını da vererek Bakteriyoloji Müttehassısı olmuştur.

Aralıksız 35 yıl Refik Saydam Merkez Hıfzassıhha Enstitüsünde büyük bir feragatle hizmet etmiş bulunan Dr. T. Berkin, sırasıyla Müttehassıs Muavini, Müttehassıs, Genel Sekreter, Müdür Muavinliği, Bakteriyoloji Şubesi Müdürlüğü görevlerinde bulunmuş, 1/Mart/1961 tarihinde Enstitü Müdürlüğüne atanmış ve yaş haddi dolayısıyla 13/Temmuz/1966 tarihinde emekliye ayrılincaya kadar bu vazifede başarıyla kalmıştır. Dr. T. Berkin bu arada, Hıfzassıhha okulunda Bakteriyoloji ve Epidemiyoloji hocalığı da yapmıştır.

Kendisi, Johns Hopkins Üniversitesi Alumni üyesidir; buna ilâveten, Uluslararası Mikrobiyolojik Standardizasyon Cemiyeti ve Dünya Sağlık Teşkilâtı, Zührevî Hastalıklar ve Serolojik Teâmüller Eksperler Komitesi üyesi bulunmaktaydı.

Almanca'dan başka, Fransızca ve İngilizceyi de çok iyi bilen Dr. T. Berkin, Avrupa, Amerika ve Afrika'nın muhtelif yerlerinde toplanan bilimsel kongre ve seminerlerde, memleketimizi başarıyla temsil etmiş ve tebliğlerde bulunmuştur.

Dr. T. Berkin, Sağlık alanında yapmış olduğu araştırma ve yayınları dolayısıyla, Fransız hükümeti tarafından « Officier » nişanı ile taltif edilmiş bulunmaktadır.

Fâziletli ve çalışkan bir hoca, toleranslı ve iyi kalpli hassas bir insan olan Dr. T. Berkin, bugün Üniversitelerimizde görev almış bir çok kıymetli öğretim üyeleriyle, Enstitümüzde ve yurdumuzun çeşitli bölgelerinde feragatle çalışmakta olan mütehassıs hekimlerimize yıllarca hocalık etmiştir.

1943 - 1945 yılları arasında, üç sene süre ile asistan olarak yanında çalıştığım Dr. Tahsin Berkin'den yalnız bilgi değil, insanları sevmek, herkese güler yüze muamele etmek ve işlerini süratle neticelendirmek gibi hasletleri de öğrenmiş bulunduğum için, kendimi çok mutlu hissetmekteyim.

Yerinin doldurulması çok güç olan değerli hocamız Dr. T. Berkin, emekliye ayrıldıktan sonra uzun çalışma senelerinin verdiği yorgunluğu dinlendirmek üzere gittiği İstanbul'da hastalanmış ve 2/Eylül/1966 da Ankara Numune Hastanesine yatırılmıştı. Yapılan bütün tedavi ve ihtimama rağmen kalp yetersizliği düzelmemiş ve 23/Eylül/1966 günü hayata gözlerini yummuştur. 24 Eylül günü hastaneden alınan mübarek naaşı, çok sevdiği ve çok emek verdiği Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsüne getirilerek son ihtiramı yapıldıktan sonra Hacı Bayram Camiine, oradan da ebedi istirahatgâhına götürülmüştür.

Ulu Tanrı'dan kendisine rahmet, ailesine ve bütün Tıp camiasına baş sağlığı dilerim.

**Dr. İrfan TUNA**

Enstitü Müdürü

#### Y A Y I N L A R I

- 1 — Gotschlich, E., Berkin, T., 1938, «1936» yılında Trakya'da Tularemiye ait yapılan Epidemiyolojik ve Bakteriyolojik Araştırmalar (Epidemiologische und Bakteriologische Untersuchungen Über die Tularemie in Thrazien im Sommer 1936), Türk Hij. ve Tecr. Biol. Derg., 1/1, 115 - 134.
- 2 — Sagun, M., Berkin, T., 1939, Ankarada Fussl Zatürri, Bronkopnomoni ve sâlim şahıslarda Pnömonokok tipleri (Über die Pneumokokken Typen bei Lappenpneumonien, Bronchopneumonien und bei Gesunden in Ankara), Türk Hij. ve Tecr. Biyol. Derg., 1/2, 75 - 84.
- 3 — Gotschlich, E., Golem, B. S., Berkin, T., 1940, Virusiyetli Azaltılmış Tularemi Bakterisi ile Lâboratuvar Hayvanları üzerinde Muâfilyet Tecrübeleri (Versuche an Lâboratoriumtieren über Immunisierung lebenden Schwachvirulenten Staemmen des Bacterium tularense), Türk Hij. ve Tecr. Biyol., Derg., 2/1, 133 - 156.

- 4 — Berkin, T., İstanbullu, A., 1945, Ankarada (1943 - 1944) kışı Difteri Epidemisi Münasebetiyle (Über die Diphtherie Epidemie in Ankara Während des Winters 1943 - 1944), Türk Hij., ve Tecr. Biyol. Derg., 19, 406 - 417.
- 5 — Berkin, T., Berke, Z., 1950, Bilharzia Hastalığı Hakkında (A Study on Bilharziasis), Türk Hij. ve Tecr. Biyol. Derg., 10, 145 - 167.
- 6 — Berkin, T., 1950, Cardiolipin'li Antijen ile Frengi Teâmülleri, Türk Hij., ve Tecr. Biyol. Derg., 10, 3, 1 - 8.
- 7 — Berkin, T., 1951, Kahn Teâmülleri, Türk Hij., ve Tecr., Biyol., Derg., 11, 265 - 274.
- 8 — Berkin, T., Ataöz, T., 1954, Wassermann ve Kahn Teâmülleriyle Cardiolipin'li Kolmer ve V. D. R. L. Teâmülleri arasında umumî bir Mukayese (Comparaison Generale Entre Les Reactions Wassermann et Kahn d'un part, et les Tests Kolmer et V.D.R.L. à Cardiolipine, de l'autre), Türk Hij., ve Tecr. Biyol., Derg., 14, 86 - 91.
- 9 — Berkin, T., Ataöz, T., 1954, Cardiolipin'li ve Lecithin'li Antijenlerin Enstitümüzde İstihşâll, Türk Hij. ve Tecr., Biyol., Derg., 14, 128 - 138.
- 10 — Berkin, T., Ataöz, T., 1954, Kolmer Teâmülü, Türk Hij., ve Tecr., Biyol., Derg., 14, 139 - 147.
- 11 — Berkin, T., 1954, Dünya Sağlık Teşkilâtı İmmünizasyon Konferansı, Türk Hij., ve Tecr. Biyol. Derg., 14, 153 - 157.
- 12 — Berkin, T., 1955, Frengi Serolojik Teâmülleri, Türk Hij. ve Tecr. Biyol., Derg., 15, 328 - 358.
- 13 — Berkin, T., Alkuş, N., 1959, Bakteriyel Gıda Zehirlenmelerinde Micrococcus Pyogenes var. Aureus'un Önemi, Türk Hij. ve Tecr. Biyol. Derg., 19, 20/3, 10 - 13.
- 14 — Berkin, T., Tuna, İ., Alkuş, N., 1960, Normal ve Klinikman Tifo Şüpheli Serumlarında Vİ Antikoru Araştırılması, Türk Hij. ve Tecr. Biyol. Derg., 20, 115 - 122.
- 15 — Berkin, T., Alkuş, N., 1960, Memleketimizde İlk defa Tespit Olunan Shigella Boydii tip II (P 288) vakası, Türk Hij., ve Tecr. Biyol. Derg., 20, 227 - 228.
- 16 — Berkin, T., Arı, A., 1963, Uluslararası Mikrobiyoloji Cemiyeti Mikrobiyolojik Standardizasyon Devamı Komitesinin «İnsan Diploid Hücre Suşu» Karakterizasyonu ve Kullanılması Hakkındaki Sempozyum İntibaları, Türk Hij. ve Tecr. Biyol. Derg., 23, 378 - 383.
- 17 — Berkin, T., 1964, Dokuzuncu Uluslararası Mikrobiyolojik Standardizasyon Kongresinden İzlenimler, Türk Hij., ve Tecr., Biyol., Derg., 24, 347 - 357.
- 18 — Berkin, T., Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsünün 1960, 1961, 1962, 1963, 1964, 1965 Yılları Faaliyetleri, Türk Hij., ve Tecr. Biyol. Derg.
- 19 — Berkin, T., Ankara Hıfzıssıhha Okulu Epidemiyoloji Dersleri (Basılmamış).
- 20 — Berkin, T., Ankara Hıfzıssıhha Okulu Bakteriyoloji Dersleri, (Basılmamış).



## **Kimya Şubesi Müdürü Kimyager Nüzhet Çelim Emekliye Ayrıldı**

Kimyager Nüzhet Çelim 1901 yılında İstanbul'da doğmuştur. Lise tahsilini 1922 yılında İstanbul Lisesinde tamamladıktan sonra 1924 yılında İstanbul Üniversitesi Kimya Şubesine girmiş ve 1927 senesinde Kimyager olarak mezun olmuştur.

Askerî Fabrikalar Genel Müdürlüğünün İstanbul ve Ankara teşkilâtında yedi sene kimyager olarak çalıştıktan ve askerlik ödevini yaptıktan sonra, kendi arzusuyla, 23/6/1934 tarihinde Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü Kimya Tahlil ve Kontrol Şubesi asistanlığına tâyin edilmiştir.

1956 yılında ihtisas sınavını başarı ile vererek Tıbbî Kimya Mütahassısı olmuş ve senelerce Enstitü Kimya Şubesi Mütahassıslığında vazife görmüş, 28/1/1955 tarihinde adı geçen şubenin müdürlüğüne atanmıştır. Kimyager Nüzhet Çelim, yaş hâddi dolayısıyla 13/ Temmuz/1966 tarihinde emekliye ayrılincaya kadar, onbir yılı aşkın bir süre ile bu vazifede kalmıştır.

Aralıksız 32 yıl Enstitümüzde çalışmış olan Kimyager Nüzhet Çelim'e bundan sonraki hayatı için de başarılı ve mutlu yıllar dileriz.

**D e r g i**

**1964 - 1965 MEVSİMİNDE DÜNYADA VE TÜRKİYE'DE  
INFLUENZA VE INFLUENZAYA - BENZER HASTALIKLAR  
DURUMU VE LABORATUVAR BULGULARIMIZ**

**Dr. Elhan ÖZLUARDA**

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

1964 - 1965 mevsiminde Influenza Avrupada ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) nde hemen aynı zamanda, 1965 başlarında görüldü. Müteakip haftalarda heriki bölgede gelişen genel epidemi-yolojik özellikler bariz şekilde birbirine benzemektedir :

Salgınlar Ocak ayı ortalarına doğru müşahede edildi ve sonraki iki ayda yeni yeni bölgelere yayıldı. Tesbit edilen vak'alar Mart sonuna kadar azaldı ve Nisan ayında yeni odaklar görülmedi.

Salgınlar ilk olarak okullarda, askerî birliklerde veya buna benzer topluluklarda görüldü. Çocuklar yetişkinlerden evvel atake oldular.

Hastalığın halk içinde yayılması, tek bir coğrafî bölgede dahi değişiyordu ve üniform yayılmaya hemen hiç rastlanmadı. Birçok memlekette yalnız dağınık sporadik salgınlar olup birbiri ile alâkası bariz şekilde görülemiyordu.

Genel olarak hastalık selim seyretmekteydi.

Avrupa ve ABD dışında dünyada pek az memlekette Influenza epidemileri görüldü.

Virus izolasyonları ve serolojik idantifikasyonlar Influenza A tipinin hakim olduğunu gösteriyordu. Bununla beraber, laboratuvarla teyid edilmiş influenza ihbar eden 14 Avrupa memleketinin 6 sında (% 43) Tip B salgınları da tesbit edildi. Hiçbir memlekette Tip B

enfeksiyonu tek başına görülmedi ve A ve B tiplerinin her ikisi ile enfeksiyonlar, coğrafi yakınlığı olan memleketlerde sık sık görüldü. Son zamanlarda izole edilen suşların, evvelki suşlardan devamlı olarak farklı oldukları, WHO Influenza Merkezleri tarafından tesbit edildi (1).

1964-1965 mevsiminde dünyadaki influenza durumu şöyle idi (2) :

ABD de, Puerto Rico'da Ağustos 1964 ortalarında geniş influenza salgını olmuş ve Ekim ayı sonlarına kadar devam etmiştir. Hawai'de Eylül, Oregon ve Main'de Ekim ayında odaklar halinde salgınlar olmuştur. Puerto Rico ve Oregon'da A virus, Hawai ve Main'de B virus enfeksiyonuna ait serolojik bulgular elde edilmiştir. Puerto Rico'da A2, Hawai'de B virus izole edilmiştir. 1964 Aralık ayı sonlarından Mart 1965 ayı sonlarına kadar durum şöyledir: Enfeksiyon kuzeydoğu eyaletlerinde başlamış, Mountain ve Pasifik bölümleri hariç memleketin büyük bir kısmına yayılmıştır. Salgınların çoğu yerel olmakla beraber, hastalığın yaygın olduğu bölgeler de mevcuttur. Mortalitenin fazla (pnömoni ve influenzadan ölümler) olduğu illerin sırası, influenza veya influenzaya-benzer hastalık salgınlarının görüldüğü iller sırasına paraleldir. Hastalığın amilinin genel olarak A virus, bazı bölgelerde ise A ve B viruslar olduğu serolojik olarak gösterilmiştir. Çoğunlukla A2 virus, Kaliforniya'da B virus, bazı eyaletlerde ise A2 ve B viruslar izole edilmiştir (1-14).

Kanada'da Şubat 1965 ortalarından Mart ortalarına kadar bazı bölgelerde A2 salgınları, muhtelif eyaletlerde de etyolojisi teyid edilmiş influenzaya-benzer epidemiler görülmüştür (1, 2).

Brezilya'da 1965 Nisan ayında, Venezüela'da Mart ayında A virus salgınları olmuştur (1, 2, 14).

Avustralya'da Ağustos - Eylül 1964 aylarında mortalitesi yüksek geniş salgınlar olmuş, seroloji ve izolasyonla enfeksiyon amilinin A2 virus olduğu tesbit edilmiştir. Doğu ve Güney bölgelerinde B virusa ait serolojik bulgu elde edilmiştir. 1965 Ocak - Mart aylarında, seroloji ve izolasyonla teyid edilen geniş fakat mutedil B virus epidemileri olmuştur (1, 2, 4, 15).

Rusya'da Ocak 1965 başından Şubat sonlarına kadar süren geniş fakat klinik olarak mutedil A virus epidemisi olmuş ve A2 virus izole edilmiştir. Salgın önce Leningrad'da başlamış, Ocak ayının ikinci yarısında Moskova ve bazı kuzey illerine atlamıştır. Ocak ayı so-

nunda güneye doğru yayılmış ve Kafkasya'ya kadar varmıştır. Sovyet Rusya'daki bu A2 influenza dalgası, Finlandiya, Macaristan, Polonya, Romanya, İsveç ve Hollanda'ya da sıçramıştır. İzolasyon çalışmalarında, 169 A2 ve 7 B virus susuna ilâveten, 43 adenovirus, 46 sitopatojenik ajan, 16 HA virus bulunmuş, 122 suş ta idantifiye edilmemiştir (1, 2, 6, 7, 9, 10, 16).

Doğu Almanya'da Ocak 1965 ayında bilhassa Baltık sahili bölgesinde dağınık A2 virus salgınları olmuştur (1, 2, 6, 7, 16).

Fransa'da Ocak 1965 ayı ortalarından Nisan'ın ilk haftalarına kadar görülen salgınların çoğu okullar, yaşlılar gibi mahdut guruplara inhisar etmiş, birkaç ilde mutedil şekilde yayılmıştır. Seroloji ve izolasyonla çoğunlukla A2 virus ve az olarak B virusla enfeksiyonlar tesbit edilmiştir. Hastalık klinik olarak selim seyretmiştir (1, 2, 6, 10, 13, 17, 18, 19).

İngiltere'nin güney bölgesinde Ocak 1965 sonlarından Mart ayına kadar lokal ve küçük çapta B veya A2 virus salgınları (Londra'da A2) ve B virusla sporadik vak'alar olmuştur (1, 2, 8, 12, 13, 14, 17).

Finlandiya'da Şubat 1965 başlarından Nisan ortalarına kadar süren yaygın (Helsinki halkının % 25'i, ordunun % 35'i) ve büyük epidemiy olmuş, güney ve doğuda başlamış ve Mart ayında kuzeye doğru yayılmıştır. Hastalık klinik olarak selim seyretmiş, en çok A2 ve daha az olmak üzere B virus izole edilmiştir. Adenovirus Tıp 3 enfeksiyonlarına da rastlanmıştır (1, 2, 8, 9, 10, 12, 19).

Norveç'in güneyinde Şubat başlarından Mart ortalarına kadar süren yer yer orta şiddette epidemiler olmuş, Mart ortalarında morbidite artmıştır. A2 virus izole edilmiştir (1, 2, 12).

İsveç'te, Norveç'le aynı zamanda, fakat yaygın ve büyük nisbette A2 epidemileri olmuş ve gittikçe bütün memlekete yayılmıştır. Hastalığın kliniği selim geçmiştir. Bu arada Adenovirus enfeksiyonları da tesbit edilmiştir (1, 2, 10, 12, 18, 20).

Danimarka'da Şubat ortalarından Nisan ortasına kadar orta şiddette epidemiler olmuş ve bütün memlekete yayılmıştır. A2 virus izole edilmiş, ayrıca Adenovirus ve bilinmeyen amilli enfeksiyonlar görülmüştür (1, 2, 11, 12, 20).

Polonya'da Şubat başlarından Mart başına kadar süren geniş A2 epidemileri olmuştur. Varşova'da 165.000, Gdansk'ta 55.000 vak'a tesbit edilmiştir (1, 2, 8, 9, 17).

Batı Almanya'da Mart başlarından Nisan ortasına kadar devam eden küçük ve kliniği selim salgınlar görülmüş, A2 virüsüne ait serolojik delil bulunmuştur (1, 2, 13, 14, 17, 19).

İsviçre'de Mart 1965 te A2 vak'aları görülmüştür (1, 2, 11, 12, 13, 14, 18).

Romanya'da Şubat sonundan Mart sonuna kadar, okullarda ve askerî kâmplarda orta şiddette (% 5 - % 15 morbidite) dağınık A2 enfeksiyonu odakları görülmüş, kliniği selim geçmiştir (1, 2, 9, 11, 13).

Bulgaristan'da Mart 1965 içinde iki küçük odakta influenza salgını olmuş ve serolojik olarak A2 ye ait bulgu elde edilmiştir. Kliniği mutedil geçmiştir (1, 2, 18).

Japonya'da Ocak 1965 ayı ortasından Şubat ortalarına kadar küçük sporadik A2 salgınları olmuştur (1, 2, 6).

Mongolistan'da Şubat ortalarından Mart sonuna kadar süren büyük çapta Influenzaya-benzer hastalık epidemisi görülmüştür (2).

1964 - 1965 influenza mevsiminde dünyanın muhtelif bölgelerinde izole edilen A ve B influenza virüsleri, daha evvel izole edilmiş olan suşlardan antijenik varyasyon gösterdikleri gibi, izolasyonlarda ve serolojik testlerde kullanılışlarında büyük zorluklar arzettiler (1).

İzole edilen bütün A tipi virüsler A2 alttipine aittiler. İzolasyonları, gerek embriyonlu yumurtada ve gerekse rhesus maymun böbrek hücrelerinde çok zorlukla yapıldı; genel olarak hemaglütinin titreri de çok düşük bulundu (1).

1964 - 1965 mevsiminde izole edilen A2 virus suşları ve bilhassa A2/Leningrad/29/65, A2/Singapore/1/57 den ziyade A2/England/12/64'e yakın bulunmuşlardır. Yalnız istisna olan 4 suş A2/Singapore/1/57 ye benzemekteydi; bunlardan biri Güney Afrika'da (A2/South Africa/40/65); diğer biri ABD de (A2/New Jersey/3/65) ve ikisi Moskova'da (A2/Moscow/1019/65 ve A2/Moscow/1071/65) izole edilmişlerdi; bununla beraber bu üç memlekette de izole edilen A2 virüslerin çoğunluğu A2/England/12/64'e yakındı.

1964 - 1965 mevsiminde izole edilen A2 virusların çoğu çok güçlükle üretilebiliyordu (2).

1964 - 1965 mevsiminde izole edilen B tipi influenza virusları kendi aralarında olduğu kadar, evvelki senelerde izole edilenlerden de antijenik olarak farklı bulundu. Gerek embriyonlu yumurtada, gerekse rhesus maymun böbrek hücresinde kolay ürüyorlardı. Bununla beraber Singapur, Yeni Gine ve Kolorado'da izole edilen suşlar, serumlardaki, ısı, tripsin ve potasyum periyodat'la bertaraf edilemeyen non-spesifik inhibitörlere çok hassastılar. Bu inhibitörler yalnız karbon dioksitle bertaraf edilebilmektedir. Bu özellik 1940 tanberi izole edilmekte olan B tipi influenza viruslarında hiç bulunmamıştı. RDE ancak yüksek konsantrasyonda kullanıldığı zaman bu virusların hassas olduğu inhibitörleri bertaraf edebilmektedir.

Serumların karbon dioksitle muamelesi, inhibitörlerin bertaraf edilmesinde tamamen tatminkâr bulunmuştur ve bu, hassas olmayan suşlarla ölçülebilen spesifik antikor titresini düşürmemektedir (1).

1964 - 1965 mevsiminde izole edilen hemen bütün B virus suşları B/Johannesburg/33/58, B/Amakusa/1/64 (Japonya) ve B/Singapore/3/64 ile temsil edilen üç varyanttan birine veya diğerine yakındı. Bu üç suş, karşılıklı çapraz reaksiyon vermekle beraber birbirlerinden önemli derecede farklıydılar. 1964 - 1965 mevsiminin hiçbir suşu B/Taiwan/62 ye yakın bulunmadı. B/Colorado/2/65, B/Taiwan/62 dahil, evvelce izole edilen bütün B viruslarından farklı bulundu. B/Taiwan/62 ve B/Colorado/2/65 viruslarının hiçbirisi, orijinleri olan coğrafi bölgelerden dışarı yayılmamışlardır.

1964 - 1965 mevsimi B virusları genel olarak inhibitörlere karşı çok hassas bulunmuştur (2).

Dünya Influenza Merkezi (WIC) nde, 1964 - 1965 mevsiminde izole edilen A ve B virusları üzerinde yapılan tetkiklerde şu sonuçlar alınmıştır :

Sidney'de izole edilen A2/Australia/51/64 ve A2/Australia/52/64 suşları, A2/Netherlands/65/63 veya A2/England/12/64 ten ziyade A2/Singapore/1/57 ye yakındır. A2/New Zealand/13/64 ve A2/New Zealand/14/64 suşları ise A2 virusun daha evvelki varyantlarından ziyade A2/England/12/64 e yakındır (15).

A2/Hong Kong/1/63, A2 virusun evvelki varyantlarından ziyade A2/England/12/64 e yakın bulunmuştur (5).

A2/South Australia/1/64, A2/Victoria/2/64 ve A2/Victoria/12/64 suşları, A2 virusun daha evvelki varyantlarından ziyade, A2/England/12/64'e yakındırlar. Sidney'de izole edilen ve A2/57 ye yakın bulunan suşlar, Mayıs 1964 başlarından itibaren Güney Avustralya ve Victoria'da hüküm süren salgın esnasında, A2/England/12/64'e benzeyen bu son iki suş ise, Haziran 1964 ortalarından itibaren New South Wales'te görülen epidemide izole edilmişti (21).

A2/Puerto Rico/1/64, A2/Taiwan/1/64 ve A2/Washington/1/64 suşları, A2 virusun daha evvelki varyantlarından ziyade A2/England/64 e yakındırlar (8).

B/Hong Kong/1/64 ve B/Hong Kong/2/64 suşları birbirinden farklıdır ve B/Hong Kong/2/64, Taiwan suşuna doğru bir değişiklik göstermekle beraber, muhtemelen B/Taiwan/4/64 ten ziyade B/Johannesburg/33/58 e yakındırlar. İngiltere'de bir kasabada bilhassa çocuklar arasında vukubulan kısa süreli bir solunum hastalığı salgınında Influenza B virus suşları üretilmiştir (10 Ocak 1965). Bu suşlar, İngiltere'de ve Japonya'da 1964 te izole edilen B/Johannesburg/58 den biraz değişik olan suşlarla aynıdır. Influenza suşları halen çok plastik ve değişebilir bir durum arz etmektedirler ve bu durum bunların münasebetleri hakkında kat'î bir sonuca varmayı güçleştirmektedir (8).

Finlandiya'da 1965 epidemileri esnasında izole edilen A2/Finland/1/65 ve A2/Finland/3/65 suşları, A2/England/12/64 ve A2/Leningrad/29/65 suşlarına çok benzemektedir. 1965 Şubatında İsveç'te görülen lokalize salgınlarda izole edilen A2/Stockholm/12/65 suşu, A2/England/64 e benzeyen A2/Leningrad/29/65 e müşabih-tir (17).

A2/Moscow/51/65 ve A2/Leningrad/29/65 suşlarının herikisi A2/England/12/64 e benzemektedir. Bu iki suş, Ocak ve Şubat 1965 te Leningrad ve Moskova'da görülen epidemide izole edilmişlerdir (11).

İngiltere'de Cambridge'de iki yatılı okulda Şubat ortasında ve sonunda başlayan salgınlarda izole edilen A2/England/7/65 ve A2/England/8/65 suşları, evvelki A2 varyantlarından ziyade, belki çok hafif bir antijenik değişiklikle A2/England/12/64 e yakındırlar. Macaristan'ın güneyinde Şubat ayındaki salgında izole edilen A2/Hungary/1/65 antijenik olarak A2/England/7/65 e çok yakındır. Romada Şubat ayında bir hastadan izole edilen A2/Rome/1/65, A2/England/7/65 ve A2/England/12/64 e yakındır (13).

Okullarda salgınlara ve sporadik vak'aların görüldüğü, İngiltere'nin güney yarısında Şubat 1965 te izole edilen B/England/3/65 ve B/England/5/65 virusları, laboratuvar testlerinin verdiği sonuçlar çok sarıh olmamakla beraber, muhtemelen, B/Johannesburg/33/58 ve B/Amakusa/1/64 e yakın görünmektedir. Şubat ortası - Mart sonu arasında Hollanda'dan bildirilen salgınlar esnasında izole edilen B/Netherland/71/65 ve B/Netherland/72/65 virusları, teste dahil edilen diğer viruslardan, bilhassa, B/Taiwan/4/62 ve B/Hong Kong/2/64 ten ziyade B/Johannesburg/33/58 e yakındırlar. Testlerin verdiği intibaa göre, B/Hong Kong/2/64, B/Taiwan/4/62 ye doğru bir değişme gösterebilir; bu temayül iki Hollanda suşunda görülmüştür. B/Hong Kong/2/64 ile hazırlanan ferret serumu geniş bir aktivite sahası göstermiştir. Bu üç farklı ferrette hazırlanan serumlarda teyid edilmiştir ve B/Hong Kong/2/64 ün aşu hazırlamak için iyi bir suş olduğı fikrini vermektedir (14).

A2/Poland/1/65 (Şubat - Martta 200.000 den fazla şahsın hastalandığı epidemide izole edilmiştir), A2/Sweden/1/65, A2/Netherlands/69/65, A2/Netherlands/70/65, A2/Florence/1/65 (İtalya), A2/Lyons/1/65 (Fransa) ve A2/Lyons/3/65 suşlarının, A2 virusun evvelce idantifiye edilen varyantlarından ziyade, A2/Leningrad/29/65 ve A2/England/12/64 e antijenik olarak daha yakın oldukları görülmüştür (20).

Influenza epidemisi bulunmayan Batı Berlin'de izole edilen A2/Berlin/1/65 in A2/Singapore/1/57 ye benzediğı görülmüştür (2).



1964 - 1965 mevsiminde idantifiye edilen influenza viruslarını,  
benzedikleri tipe göre şu şekilde sıralayabiliriz :

A2/Singapore/1/67 ye benzeyenler	A2/England/12/64 e benzeyenler
A2/Australia/51/64	A2/South Australia/1/64
A2/Australia/52/64	A2/New Zealand/13/64
A2/Moscow/1019/65	A2/New Zealand/14/64
A2/Moscow/1071/65	A2/Puerto Rico/1/64
A2/Benli/1/65	A2/Washington/1/64
A2/New Jersey/3/65	A2/Leningrad/29/65
A2/South Africa/40/65	A2/Netherlands/68/65
	A2/Netherlands/69/65
	A2/Netherlands/70/65
<b>B/Johannesburg/33/58 e benzeyenler</b>	<b>B/Singapore/3/64 e benzeyenler</b>
B/Netherlands/33/65	B/New Guinea/1/65
B/Netherlands/72/65	B/England/4/65
B/Hong Kong/2/64	B/England/5/65
	B/Lyons/2/65
	<b>B/Amakusa/1/64 e benzeyenler</b>
	B/England/3/65
	B/England/5/65

B/Taiwan/4/62 ve B/Colorado/2/65 e benzeyen bulunmamıştır.

Memleketimizde influenza ihbarı mecburî bir hastalık olmadığından 1964 - 1965 mevsimindeki vak'alara ait elimizde 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 enfeksiyonları şüpheli hastalardan alınmış olan boğaz çalkantı suları (BÇ) ve kan serumları tetkik edilmiştir. Ayrıca normal şahıslardan alınmış kan serumlarında influenza antikoru araştırılarak ve tesbit edilenler, elimizde mevcut reagenlerin imkân verdiği nispete idantifikasyon testlerine tabi tutularak, 1964 - 1965 mevsiminde vukubulmuş olması muhtemel sporadik influenza vak'alarında hakim olan virus tiplerinin tayinine çalışılmıştır. Yapılan testlerden alınan sonuçlar aşağıda verilmiştir.

### **Virus izolasyon çalışmaları :**

Eylül 1964 ten Haziran 1965 e kadar laboratuvarımıza usulüne uygun olarak gönderilen ve gripal enfeksiyon veya virütik pnömoni teşhis edilmiş hastalardan alınmış olan 13 adet BÇ numunesi embriyonlu yumurtalara ekim suretiyle influenza bakımından tetkik edildi. İlk iki amniyotik 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 278 hastadan alınmış tek veya çift serumlarda (akut ve nekahat safhalarında alınmış) kompleman birleşmesi (CF) testi ile influenza A ve B viruslarına karşı antikor araştırıldı (259 tek, 19 çift serum olmak üzere 297 serum). Çift serumlardan yalnız 2 sinde Influenza A tipine karşı hafif bir artma görüldü. Bunlardan biri Ankara, diğeri Van'dan gönderilmişti. 1965 başlarında Rusya'da başlayan Influenza A epidemisinin Kafkasya'ya inmesinden sonra Van ilinde görülen influenza şüpheli hastalardan alınmış serumlarda genel olarak A tipi antikorlar yüksek bulundu. Serumlarda genel olarak % 23 oranında A tipine (297 serumdan 68 inde) ve % 9 oranında B tipine (297 serumdan 27 sinde) karşı antikorlar tesbit edildi. A antikorlarına ait minimum litre ortalaması 15.6, B antikorları minimum titre ortalaması 12.4 bulundu (Tablo 1).

Table 1 — 1964 - 1965 mevsiminde Türkiye'de akut solunum sistemi hastaları ve sıhhatli şahısların serumlarında İnfluenza antikorları seviyesi ve titre ortalamaları

Table I — Level and mean titres of CF antibodies to influenza in the sera of ARD patients and among the healthy population in various provinces of Turkey during 1964 - 1965 season.

S E R U M L A R S E R A		Olumsuz serum adedi Number of negative results	Positif serum adedi ve titreleri of which, numbers with titres of								
Cinsl Source	Adedi Number examined		İnfluenza A antibodies			İnfluenza B antibodies					
		reciprocals of titres	Positive results %	Mean titre	reciprocals of titres	Positive results %	Mean titre				
Hasta serumları ARD patients	297	213	8	16	≥ 32	8	16	≥ 32	27	9	≥ 12,4
Normal serumlar Healthy population	423 (A), 412 (B)	140	29	26	13	68	23	≥ 15,6	6	3	≥ 14
<b>TOTAL</b>	<b>720</b>	<b>353</b>	<b>146</b>	<b>98</b>	<b>31</b>	<b>270 *</b>	<b>98</b>	<b>≥ 18,5</b>	<b>78</b>	<b>21</b>	<b>≥ 13,7</b>

\*) Bu rakamlara, her iki çözülür antijene (Flu A ve B) karşı CF antikorları ihtiva eden serumlar dahildir.

\*) These numbers include the sera containing antibodies against both Influenza A and B viruses.

Memleketimizin 42 ilinden Wassermann tetkiki için Enstitü'ye gönderilen 423 adet normal şahıs serumunda, epidemiyolojik bakımdan, Influenza A ve bunların 412 sinde Influenza B antikörleri araştırıldı. CF testinde solübl antijenlerle karşılaştırılan bu serumların 140 adedi heriki antijene karşı olumsuz bulundu. 202 serumda Influenza A antikörleri (% 48), 164 serumda Influenza B antikörleri (% 40) tesbit edildi. Bazı serumlarda heriki tipe karşı antikor mevcuttu. Serumlarda A antikörlerine ait minimum titre ortalaması 13.5, B antikörlerine ait minimum titre ortalaması 13.7 bulundu (Tablo 1).

A antikörlerine en çok rastlanan serumlar Erzurum, Kars, Ankara, Yozgat, Çorum, Konya, Sinop, Samsun, Zonguldak, Balıkesir; B antikörlerine en sık tesadüf edilen serumlar Kayseri, Sinop, Kastamonu, Bolu, Afyon, Erzurum, Sakarya illerinden gönderilenlerdi.

CF testinde Influenza A antikörlerinin 1/16 veya daha yüksek titrede bulunduğu serumlardan 11 adedi HAI testinde A2/Türkiye/1/60, A2/Singapore/1/57 ve A2/Taiwan/1/64 tipleri ile karşılaştırıldı. Serumların hepsinde antikörler A2/Taiwan/1/64 e daha fazla yakınlık gösterdiler (Tablo 2).

**Tablo 2 — Influenza A positif bulunan serumlarda yapılan HAI testi sonuçları**

Table 2 — Results of HI tests made on influenza A positive sera

Serum No.	HAI titreleri		
	HI titres (reciprocals) to viruses of		
	A2/Turkey/1/60	A2/Singapore/1/57	A2/Taiwan/1/64
1	—	—	> 640
2	< 10	—	> 640
3	—	20	640
4	10	40	> 640
5	—	20	320
6	—	< 10	320
7	—	20	320
8	—	—	160
9	—	—	160
10	—	—	160
11	—	—	160

Ortalama titreler

Mean titres of antibodies to viruses

1.8

10

≥ 378

CF testinde Influenza B antikorlarının 1/16 veya daha yüksek titrede bulunduğu 15 serum HAI testinde B/Lee, B/Johannesburg/33/58 ve B/Singapore/3/64 tipleri ile karşılaştırıldı. Serumlardaki B antikorları çoğunlukla (10 unda) B/Singapore/3/64 e, 3 serum B/Johannesburg/33/58 e daha ziyade yakınlık gösterdiler. Yalnız 1 serumda bu iki tipe de aynı seviyede reaksiyon görüldü (Tablo 3).

**Tablo 3 — Influenza B pozitif bulunan serumlarda yapılan HAI testi sonuçları**

Table 3 — Results of HI tests made on Influenza B positive sera

Serum No.	HAI titreleri		
	HI titres (reciprocals) to viruses of		
	B/Lee	B/Johannesburg/33/58	B/Singapore/3/64
1	—	40	> 640
2	—	80	> 640
3	10	20	> 640
4	—	< 10	320
5	< 10	20	320
6	40	80	320
7	—	10	160
8	20	40	160
9	20	80	80
10	40	160	80
11	20	20	40
12	20	160	20
13	20	40	20
14	10	—	20
15	—	20	10
Ortalama titreler			
Mean titres of anti-			
bodies to viruses	14	52	≥ 231

**Diğer virütik solunum sistemi enfeksiyonlarına ait laboratuvar bulgularımız :**

**Virus İzolasyonu Çalışmaları :**

Gripal enfeksiyon veya virütik pnömoni teşhis edilmiş hastalardan alınarak laboratuvarımıza gönderilmiş olan 13 adet boğaz çalkantı suyu adenovirusler bakımından Helâ hücreсі doku kültürlerine ekilerek tetkik edildi. Virus izolasyonu mümkün olmadı.

**Serolojik Çalışmalar :**

Eylül 1964 ten Haziran 1965 sonuna kadar gripal enfeksiyon veya virütik pnömoni şüpheli hastalardan alınarak laboratuvarımıza gönderilen 237 serum Q-humması (19 çift serum dahil; birinde titre yükselmesi görüldü), 153 serum Psittacosis (14 çift serum dahil; birinde titre yükselmesi tesbit edildi) ve 423 serum Adenovirus (19 çift serum dahil; 2 serumda titre artması mevcut) enfeksiyonları bakımından CF testine tabi tutuldu. Bu serumlarda % 7 oranında Q-humması, % 12 oranında Psittacosis ve % 43 oranında Adenovirus antikorları tesbit edildi. Q-humması antikorlarına ait minimum titre ortalaması 11.3, Psittacosis'e ait ortalama 15.2 ve Adenovirus antikorları titre ortalaması 16.7 bulundu (Tablo 4).

Normal şahıslardan alınmış 423 serum Q-humması ve Adenoviruslar, bunlardan 413 ü Psittacosis enfeksiyonları bakımından CF testi ile tetkik edildi. Bu serumların % 14 ünde Q-humması, % 33 ünde Psittacosis ve % 28 inde Adenoviruslara ait antikor bulundu. Minimum titre ortalamaları Q-humması için 10.5, Psittacosis için 14.8 ve Adenoviruslar için 15.4 tü (Tablo 4).

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

Tetkik edilen normal şahıs serumlarında Q-humması antikorlarına en sık rastlananlar Bursa, Manisa, Niğde illerinden, Psittacosis antikorlarının en çok görüldüğü serumlar Konya, Niğde, Balıkesir, Uşak, Kastamonu ve Adenovirus antikorlarına en çok tesadüf edilenler Tokat, Uşak, Gaziantep, Çorum, Sakarya illerinden gönderilmiş olanlardı.

## Ö Z E T V E S O N U Ç

1964 - 1965 mevsiminde Influenza Avrupa'da ve ABD de aynı zamanda, 1965 başlarında görüldü. Salgınlar Ocak ayı ortalarına doğru müşahede edildi ve sonraki iki ayda yeni yeni bölgelere yayıldı. Tesbit edilen vak'alar Mart ayı sonuna kadar azaldı ve Nisan ayında yeni odaklar görülmedi. Salgınlar ilk olarak okullarda, askerî birliklerde veya diğer sınırlı topluluklarda meydana çıktı; çocuklar yetişkinlerden evvel atake oldular. Hastalık genel olarak selim seyretmekteydi.

Virus izolasyonları ve serolojik idantifikasyonlar Influenza A tipinin hakim olduğunu gösteriyordu. Bununla beraber, laboratuvarla teyid edilmiş Influenza ihbar eden 14 Avrupa memleketinin 6 sında B tipi salgınları da tesbit edildi. Son zamanlarda izole edilen suşların, evvelki suşlardan devamlı olarak farklandıkları, WHO Influenza Merkezleri tarafından tesbit edildi.

1964 - 1965 Influenza mevsiminde dünyanın muhtelif bölgelerinde izole edilen A ve B influenza virusları, daha evvel izole edilmiş olan suşlardan antijenik varyasyon gösterdikleri gibi, izolasyonlarda ve serolojik testlerde kullanılışlarında büyük zorluklar arzettiler.

İzole edilen bütün A tipi viruslar A2 alt tipine aittiler ve izolasyonları, gerek embriyonlu yumurtada ve gerekse rhesus maymun böbrek hücrelerinde çok zorlukla yapıldı. Bunlar çoğunlukla A2/Singapore/1/57 den ziyade A2/England/12/64 e yakın bulundular.

1964 - 1965 mevsiminde izole edilen hemen bütün B virus suşları B/Johannesburg/33/58, B/Amakusa/1/64 ve B/Singapore/3/64 ile temsil edilen üç varyanttan birine veya diğerine yakındı.

Memleketimizde 1964 - 1965 mevsiminde bir influenza epidemisi görülmemiştir. Sporadik vak'aların bazılarında alınıp laboratuvarımıza gönderilmiş olan materyeller (13 adet BÇ, 297 adet serum) tetkik edilmiş, virus izolasyonu mümkün olmamış, 19 çift serumun yalnız 2 sinde Influenza A antikorlarına ait hafif bir titre artması tesbit edilmiştir. Hasta serumlarında 1963 - 1964 mevsimine nazaran, A tipi antikorları minimum titre ortalamasında bariz artma, B antikorları titre ortalamasında azalma görülmüştür (23).

Epidemiyolojik yönden bilgi sağlama için normal şahıslardan alınmış serumlarda yaptığımız tetkiklerde (bu serumlar 42 ilimizden

Wassermann tetkiki için Enstitü'ye gönderilmiş serumları) % 48 oranında Influenza A, % 40 oranında Influenza B antikoru tesbit edilmiştir (Tablo 1). Bu rakamlara göre, geçen mevsime nazaran her iki tipe enfeksiyon daha fazla olmuştur. Her iki tipe ait titre ortalamalarında da biraz artma görülmüştür.

CF testinde Influenza A ve Influenza B olumlu bulunan serumlarda, elde mevcut virüsleri kullanarak yapılan HAI testlerinde, A antikoru A2/Singapore/1/57 den ziyade A2/Taiwan/1/64 tipine, B antikoru B/Johannesburg/33/58 den fazla B/Singapore/3/64 tipine yakın oldukları tesbit edildi. Bu suretle geçen mevsimde vuku bulmuş vak'aların çoğunlukla A ve B virüsünün yeni varyantları ile meydana gelmiş oldukları anlaşılmaktadır.

Akut solunum sistemi hastalıklarından Q-humması, Psittacosis ve Adenovirus enfeksiyonları bakımından gerek hasta ve gerekse normal şahıs serumlarında yaptığımız tetkiklerin sonuçları Tablo 4 te gösterilmiştir. Bulunan olumluluk oranları geçen yıllardaki (23) ile kıyaslanacak olursa, hasta ve normal şahıs serumlarında Q-humması antikoru çok daha seyrek olarak tesadüf edilmiştir; ortalama titreler de, hasta serumlarında değişmemekle beraber, normal şahıs serumlarında düşmüştür. Bu durumdan, geçen mevsimde Q-humması vak'alarının son üç seneye nazaran çok azalmış olduğu kanaati uyanmaktadır. Psittacosis antikoru ise hasta serumlarında daha az görülmüş, epidemiyolojik taramada daha yüksek olumluluk oranı tesbit edilmiştir. Bu fark, hasta serumlarının daha ziyade il merkezinde yaşayan şahıslara ait olması, normal şahıs serumlarının ise, kanatlı hayvanlarla daha çok yakınlığı olan küçük il, ilçe veya köy halkından alınmış olması ile izah edilebilir. Adenoviruslara ait olan antikoru ise, hem hasta hem de normal şahıs serumlarında, gerek yüzde oranı gerekse ortalama titreler bakımından, geçen mevsime nazaran yüksek seviyede bulunmuştur.

1964 - 1965 mevsiminde ARD şüpheli hasta serumlarında en sık (% 43) adenovirus, sonra sıra ile, Influenza A (% 23), Psittacosis (% 12), Influenza B (% 9) ve Q-humması (% 7) antikoru rastlanmıştır. Bu serumların bir kısmında birden fazla antijene karşı antikoru mevcuttu. En yüksek titre ortalaması yine adenovirus antikoru aitti (16, 7). Sonra yine aynı sıra ile Influenza A (15.7), Psittacosis (15.2), Influenza B (12.4) ve Q-humması (11.3) gelmektedir. Normal şahıs serumlarında en sık Influenza A (% 48) ve Influenza B (% 40) antikoru, sonra sıra ile Psittacosis (% 33),



Adenovirus (% 28) ve Q-humması (% 14) na tesadüf edilmiştir. En yüksek titre ortalaması ise, hasta serumlarında olduğu gibi Adenovirus antikorlarına aitti (15.4).

Bütün bu laboratuvar bulgularımızdan şu sonuçlara varılabilir:

1 — 1964 - 1965 mevsiminde memleketimizde Influenza veya buna benzer hastalık epidemisi görülmemiştir.

2 — Sporadik Influenza vak'aları çoğunlukla A ve kısmen B virusları ile meydana gelmiştir ve amil olan alttipler bu virusların son varyantlarındanır.

3 — Influenzaya-benzer hastalık tablosu yapan enfeksiyonlardan Q-humması geçen yıllara nazaran çok daha az olmuş, Adenovirus enfeksiyonları ise oldukça yüksek oranda vukubulmuştur. Psittacosis enfeksiyonu da geçen yıllara nazaran daha fazladır.

4 — Influenza ve buna benzer enfeksiyonlar memleketimizin her bölgesinde az veya çok olarak mevcuttur. Bununla beraber, geçen mevsim, muhtemelen, Influenza A enfeksiyonu en çok Erzurum, Kars ve Zonguldak, Influenza B Afyon ve Kayseri, Q-humması Bursa ve Manisa, Psittacosis Konya ve Uşak, Adenovirus enfeksiyonları en çok Balıkesir, Sakarya ve Tokat illerinde vukubulmuştur.

5 — Van, Erzurum ve Kars illerindeki infiuenza A vak'alarının, Ocak 1965 ayında Rusya'da başlayıp Kafkasya'ya kadar inen influenza epidemisi ile ilgisi olabilir; fakat memleketimizde yaygın bir epideminin başlamasına sebep olmamıştır.

# **INFLUENZA AND OTHER AIRD PREVALENCE ALL OVER THE WORLD AND IN TURKEY DURING 1964 - 1965 SEASON AND RESULTS OF THE LABORATORY STUDIES**

**Dr. Elhan ÖZLÜARDA**

Specialist, Virus Vaccines Dept. and W. H. O. Influenza Centre,  
Refik Saydam Central Institute of Hygiene

## **SUMMARY AND CONCLUSION :**

In 1964 - 1965 season Influenza was recognized in Europe at about the same time that it was reported in the United States. Outbreaks were first observed in early to mid-january with additional regions reporting influenza during the succeeding two month. Most of the cases had diminished by late March and no entirely new foci were recognized in April. Initial outbreaks were commonly observed in schools, military establishments of other confined populations Children were usually affected earlier than adults. Clinical illnesses were generally mild.

Virus isolations and serological identifications showed type A influenza to be most generally prominent, although type B outbreaks were also demonstrated in 6 of the 14 European countries reporting laboratory confirmed influenza. Recent isolates being characterized by the W.H.O. Influenza Centres generally show continued variation from earlier strains and difficulties have been encountered in their isolation and use in serologic procedures.

All type A viruses isolated during 1964 - 1965 season have been clearly of the A2 sub-type and their isolations have been made with considerable difficulty both in rhesus monkey kidney tissue cultures and in embrionated eggs. Most of these A2 strains were found to be closer to A2/England/12/64 than to A2/Singapore/1/57.

Almost all strains of Virus B isolated during 1964 - 1965 season are closely related to one or another of three variants represented by B/Johannesburg/33/58, B/Amakusa/1/64 and B/Singapore/3/64.

No influenza outbreak occurred in this country during last season. 13 throat washings taken from some of the patients suffering from ARD and sent to our laboratory in proper condition have been investigated in embrionated eggs and in HeLa cell tissue cultures. No isolation of virus could be accomplished.

259 single and 19 paired sera taken from ARD patients have been examined by CF test for antibodies to influenza A, influenza B, psittacosis, adenovirus and Q-fever infections. Of 19 paired sera, 2 showed slight rise in titre of antibodies to influenza A, 1 to psittacosis, 2 to adenoviruses and 1 to Q-fever. If compared with the results of previous year, the mean titre of antibodies to influenza A was higher, while the minimum mean titre of influenza B antibodies was lower (23).

We have examined sera taken from healthy population of 42 provinces of Turkey (these sera had been sent to the Institute to be tested by Wassermann test). The proportions of sera with influenza A and B antibodies have been found out as 48 % and 40 %, respectively (Table 1). These figures show that the rates of infection with both A and B viruses have been rather high during last season. The mean titres of antibody to both type were slightly higher as well than they were last year.

The sera found to be influenza A or B positive in CF tests were subjected to HI tests for identification of antibodies. Both types of antibodies were found to be closer to later variants of influenza viruses than to the earlier ones (Tables II and III).

The results obtained from CF tests carried out on the sera of ARD patients and healthy population for antibodies to psittacosis, adenovirus and Q-fever infection are shown on Table IV. The proportion of sera containing antibodies to Q-fever infection was lower than that it was previous year, the mean titre being also lower in normal sera. The ratio of sera with antibodies to psittacosis infection was less than it was last year in ARD patients, while it was found to be much more in the sera of normal persons. That contrast can be explained in the following manner: The ARD patients from whom sera could be obtained are usually residence of larger cities, e.g.

Ankara, İzmir, while the sera tested as normal sera of non-ARD cases had been taken from the population of smaller towns or villages, where people had the chance of closer contacts with fowls and birds. The antibodies to adenoviruses have been found to be much higher either in the sera of ARD patients or healthy population, in proportion and in the level of mean titre.

In 1964-1965 season the order of the frequency of positive findings in the sera of ARD patients was as follows : 43 % adenovirus, 23 % influenza A, 12 % psittacosis, 9 % influenza B and 7 % Q-fever, the highest mean titre of antibody being due to adenoviruses (16.7). In normal sera influenza antibodies were most frequent among the others.

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

1 — No influenza or other epidemics of ARD occurred in Turkey during 1964 - 1965 season.

2 — The sporadic cases of influenza might be caused by mostly A and partly B viruses, causal sub-types being possibly the latest variants of these agents.

3 — Adenovirus and psittacosis infections were more frequent than that they were in previous years, while Q-fever infection occurred less frequently.

4 — Influenza, psittacosis, adenovirus and Q-fever infections exist all over Turkey with different frequencies; however, there are some provinces where some of these infections was experienced probably more than the others, e.g. influenza A in eastern provinces, influenza B and Psittacosis in central regions, adenovirus and Q-fever infections in western provinces of Turkey.

5 — The influenza A cases occurred in the eastern part of Turkey (Erzurum, Kars and Van) might have had a connection with the epidemic which spread from Leningrad to the south of Russia and Caucasus; but these cases did not cause an epidemic in Turkey.

## L I T E R A T Ü R

- 1 — Communicable Disease Center, U. S. Dept. of Hlth, Education and Welfare, 1965 : *Influenza - Respiratory Disease Surveillance*, Report No. 81, June 7, 1965.
- 2 — *Weekly Epidemiological Record*, 1965 : WHO, Geneva, 30 July 1965, No. 30.
- 3 — *Ibid.*, 16 October 1964, No. 42.
- 4 — *Ibid.*, 20 November 1964, No. 47.
- 5 — *Ibid.*, 18 December 1964, No. 51.
- 6 — *Ibid.*, 5 February 1965, No. 5.
- 7 — *Ibid.*, 12 February 1965, No. 6.
- 8 — *Ibid.*, 19 February 1965, No. 7.
- 9 — *Ibid.*, 26 February 1965, No. 8.
- 10 — *Ibid.*, 5 March 1965, No. 9.
- 11 — *Ibid.*, 19 March 1965, No. 11.
- 12 — *Ibid.*, 26 March 1965, No. 12.
- 13 — *Ibid.*, 2 April 1965, No. 13.
- 14 — *Ibid.*, 15 April 1965, No. 15.
- 15 — *Ibid.*, 30 October 1963, No. 44.
- 16 — Zdanov, V. M. et all. 1965 : Report of the Regional Influenza Centre, Moscow, for the first quarter of 1965.
- 17 — *Weekly Epidemiological Record*, 1965 : WHO, Geneva, 12 March 1965, No. 10.
- 18 — *Ibid.*, 9 April 1965, No. 14.
- 19 — *Ibid.*, 30 April 1965, No. 17.
- 20 — *Ibid.*, 23 April 1965, No. 16.
- 21 — *Ibid.*, 29 January 1965, No. 4.
- 22 — WHO Technical Report Series, 170 : 40, 1959.
- 23 — Özlüarda, Elhan., 1964 : 1963-1964 mevsiminde dünyada ve Türkiyede Influenza ve diğer akut solunum sistemi enfeksiyonları durumu ve bu konudaki laboratuvar bulgularımız. *Türk Hij. Tec. Biol. Der. Cilt : XXIV*, 3.  
Influenza and other ARD prevalence all over the world and in Turkey during 1963-1964 season and results of the laboratory studies. *Bull. Turk. Hyg. Exp. Biol. Vol. 14*, No. 3.

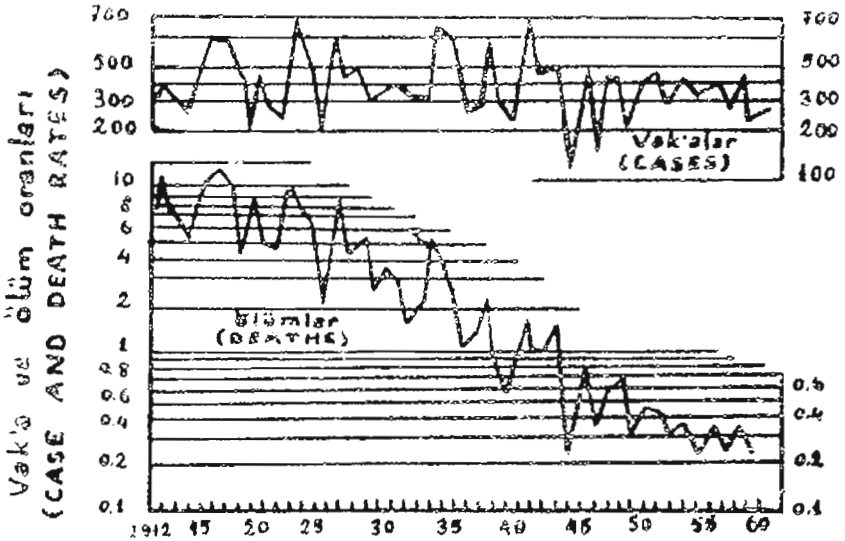
# CANLI ATTENUE KIZAMIK VIRUS AŞILARI VE MEMLEKETİMİZDEKİ KÜÇÜK ÖLÇÜDEKİ UYGULAMA SONUÇLARI

Azmi ARI MD, MPH.

Viroloji ve Virus Aşları Şube Müdürü

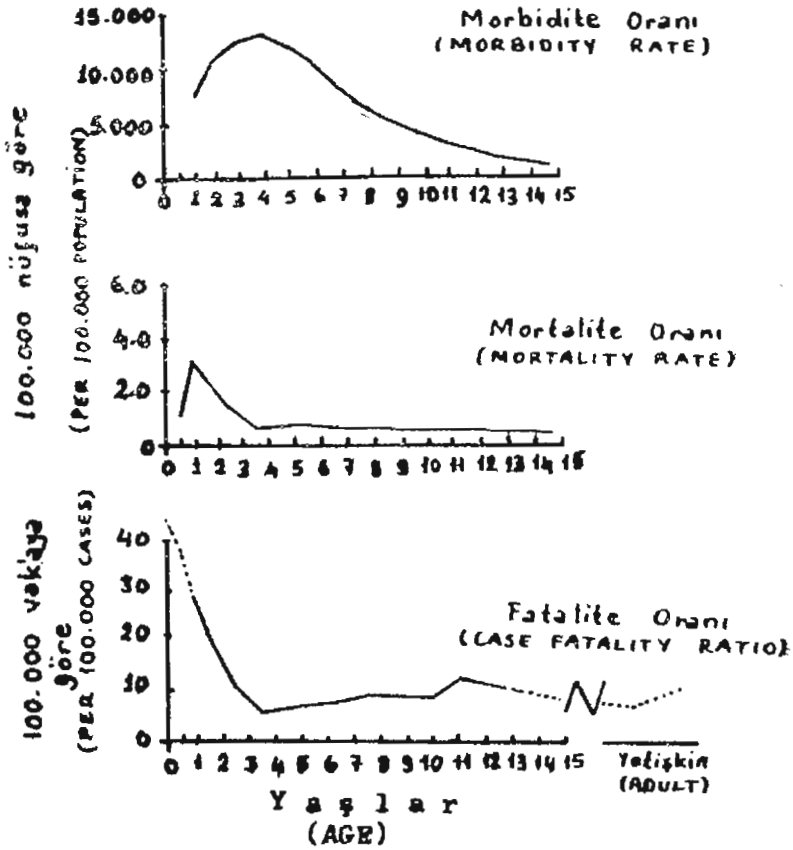
## GİRİŞ :

Enfeksiyozitesi yüksek olan kızamık hastalığını bütün toplumlarda andemik olarak devamlı mevcut olduğu, 2-4 yılda bir hafif artmalar göstererek hassas yaş guruplarını immün hale getirdiği bilinmektedir. Muhtelif memleketlerin istatistikleri gözden geçirildiği zaman, ihbar sisteminin iyi işlemesi halinde morbiditenin büyük bir oynama göstermeden aynı seviyelerde devam edegeldiği; buna mukabil, gelişmiş medeni memleketlerde, kızamık hastalığına bağlı ölümlerin tedricen azalmış olduğu ve ihmal edilir bir seviyeye düştüğü görülür (100.000/1) (8).



Not : Yazı, Mayıs 1966 tarihinde yayın heyetine verilmiştir.

Hastalık, büyük toplumlarda, çoğunlukla 7 yaş altında çocuklarda görüldüğü gibi kızamığa bağlı ölümler, % 90 0-12 ay ve 1-2 yaş gurubu çocuklar arasındadır (8).



Kızamık hastalığının, gelişmekte olan memleketlerde, mortalite ve fatalite rakamlarındaki yüksekliğe ilâveten umumiyetle her 250-300 [kızamıklı vak'ada bir zekâ geriliği, vak'aların % 50 sinde elektro ensefalogramda bozulma ve takriben her 1000 vak'adan birinde ansefalit teşekkül ettiği gösterilmiştir (4A, 7).

Yukarıda bahsedilen sebepler, gelişmekte olan toplumlarda aşıyla bir korunmanın kaçınılmaz bir zaruret olduğunu ortaya koyduğu gibi, gelişmiş memleketlerin de, meselenin üzerine itina ile eğilerek verilen son rakamların hakiki durumunu ortaya çıkarmalarını ve

neticeye göre aşılama politikalarını çizmeleri icap ettiği görüşü kendini hissettirir.

1958 den bu yana geliştirilen ve saha tatbikatları ile immünolojik kıymetleri değerlendirilmeğe çalışılan, inaktive ve attenué kızamık aşılıarı, bunların verilislerinde takip edilen metodlar, tesir mekanizmaları yerli literatürümüzde F. TEZOK, S. PAYZIN ve A. ARI (7, 4A, 4B, 1A) taraflarından yayınlanmıştır. Burada, aşının bahsi geçen özellikleri üzerinde durulmayacaktır.

Ancak, aşısı mevcut olan hastalıklarda toplum korunmalarını aşıyla yapmanın büyük faydaları hesaplanırken, aşı tatbikatının bir programa göre, evvelâ kampanya tarzında hassas bütün yaş guruplarını içine alacak nitelikte bir tatbikat ve arkasından, topluma katılan yeni hassas jenerasyonu devamlı ve % 80'in üzerinde bir çoğunlukla aşılatabilme imkânı sağlanmak icabeder. Bir toplumda evvelce eradike edilmiş bir enfeksiyon hastalığı için (yurdumuzda Çiçekde olduğu gibi) devamlı aşılama programında, yukarıda belirtilen nisbetlere götürülemeyen bir aşılama, sanki muvaffakmış gibi görünse bile, küçülmüş dünyamızda, mesafe ve zamanın, süratli taşıtlarla yeni bir anlam kazanması ve turizmin gelişmesiyle bollaşan seyahatların, eradike edilme mefhumunu kolayca zedeleyerek bir patlağa her an meydan verebileceğini düşünmek fazla kötümserlik sayılmaz.

Yurdumuzda tatbik edilen toplu Polio aşılamasında bu husus temin edilemediği takdirde vak'aların arkası alınmayacaktır. Kızamık enfeksiyonu gibi kolay bulaşan ve bütün dünyada andemik olarak seyreden bu enfeksiyon için aşılama düşünülürken aşağıdaki hususların hatırlanması ve bir programa bağlanması icabedecektir :

1. Yılın müsait zaman ve mevsimlerinde, bilhassa komplikasyon ve ölümlerin çok olduğu yaş guruplarını kapsayan bir mas aşılamanın ele alınması,
2. Çiçekde düşünüldüğü gibi devamlı bir aşılama programı hazırlanması,
3. Devamlı bir aşılama yapabilecek bir teşkilât bulunmadığı takdirde, her yıl veya her 2 yılda bir, yeni doğanları kapsayan küçük çapta kampanyaların tanzimi,



4. Her aşu tatbikatı için ayrı bir teşkilât kurulamayacağına göre mevcut veya kurulacak bir teşkilâtın bütün aşılama işlerini yürütecek bir kadro ve anlayışa göre hizmete arz edilmesi
5. Devamlı ihtiyaç duyulacak aşının, yurdumuzda imâlinin düşünülmesi ve bu hususu temin edecek lüzumlu ortamın hazırlanması ile işin derhal ele alınması (1B, 4A).

Mevzu yukarıda kısaca izah ettiğimiz şart ve imkânlar içerisinde ele alındığı takdirde, 5 yaş altındaki çocukların, % 5 veya daha fazlasının ölümüne sebebiyet verebilen kızamık hastalığı ile mücadelede toplumumuz için en uygun yol seçilmiş olacaktır.

1965 yılı ilk aylarında, Erzurum ilinin Tekman ilçesinde, pek çok sebeplerin bir araya gelmesi neticesi yüksek ölüm oranı ile seyreden kızamık epidemisi ile ilgili olarak, bazı firmalar ve Dünya Kızılhaçlar Birliği, epidemi bölgesinde tatbik edilmek üzere, sembolik miktarlarda, attenuue kızamık aşısı, inaktive kızamık aşısı ve Gamma Globulin (GG) yardımında bulundular. Bunların büyük kısmı bahsi geçen bölgeye gönderilmiş, attenuue aşuların bir miktarı da kontrolümüz altında Ankara ve çevresi ile Konya'nın Karaman ilçesinde tatbik edilerek neticeleri reaksiyonları bakımından değerlendirilmeğe çalışılmıştır. Bu yazımız, değişik firmaların imâl ettikleri ve birbirinden attenuasyon dereceleri itibariyle farklı aşuların toplumumuzda meydana getirdiği reaksiyonları göstermesi itibariyle ilgi çekici ve fikir verici olacaktır.

## A Ş I L A R :

1. Amerika B.D.'de Merck Sharp ve Dohme firması Edmonston B suşu ile hazırlanmış her bir dozu ayrı Penicillin tipi şişede lyofilize halde plâstik şırıngaları ve ampullerde sulandırma mayileriyle 1000 doz attenuue aşuı AID aracılığı ile Bakanlığa vermiştir. Lyovac-Rubeovax isimli bu aşuıya ait müteakip bilgiler (No. 4570, Lot no. 764118, Fın no. 0239 E, Exp. Date: Dec. 1965) verilmiştir.

2. Amerika B.D.'de Pfizer firması yine Edmonston B suşu ile hazırlanmış her bir dozu ayrı penicillin tipi şişelerde, plastik şırıngaları ve ampullerde sulandırma mayileri ile 250 doz attenuue kızamık aşusunu Cumhurbaşkanına hediye etmiştir. (Pfizer-Vax., Measles-L, Live attenuated, Lot No. 40390-2A, Exp. Date Nov., 1965).

3. Amerika B.D.'de Philips-Roxane firması tarafından Edmonston-B suşu ile köpek böbrek hücrelerinde hazırlanan tek doz halinde ampullerde ve 5 doz için müsterek sulandırma mayii penicillin tipi şişelerde «Care Teşkilâtı aracılığı ile» hediye edilmiştir. (Measle Virus Vaccine, Live, Attenuated Philips Roxane, Lot No. 50 2B, Exp. Date July 22, 1966).

4. Yine Amerika B.D.'de Pitman - Moore firması, Swartz (daha attenuue) suşu ile hazırlanmış her bir dozu ayrı penicillin tipi şişelerde ve ayrı sulandırma mayileriyle 8234 doz aşığı Kızıl Haç Teşkilâtı aracılığı ile hükümetimize vermiştir. Lirugen adlı aşının Lot No. 185014, Exp. Date: 1.6.1965 idi.

Bütün aşular lyofilize olup, elimize geçtikleri 1965 yılı ilk 6 ayı içerisinde itibaren —20 C derecelik dipfrizlerde muhafaza edilmiş, tatbikata sevkedilmelerinden itibaren  $\pm$  (4 - 10) C derece suhunete konmuşlardır.

#### T A T B İ K A T :

Aşular, tercihan 9 ay - 5 yaş, evvelce kızamık intanı geçirmemiş çocuklara bir dozluk aşının kendi sulandırma mayii ile (0.7 cc) sulandırılmasından sonra, bulunması halinde, kendi, atılabilen hususi enjektörüne çekilerek (0.5 cc), çocuğa koldan cilt altına zerk edilir.



Aşılı çocuklar, 6 - 15 ci günler arası aşığı tatbik eden grup tarafından evlerinde ziyaret edilerek, bu süre içerisinde çocukta aşığı bağlanabilen belirtiler, ateş, döküntü, nezle hali, konjonktivit, konvülsiyon gibi haller not edilmişlerdir. 37.5 veya daha yüksek ateş halleri ateşli olarak vasıflandırılmış, yukarıda sıralanan arazları gösteren çocuklara sadece Beybipirin veya Aspirin verilmiş veya tavsiye edilmiştir. Bu tatbikat esnasında aşının sağlam görünüşlü çocuklara verilmesi tercih edilerek, muhtemel bazı diğer faktörlerin tecrübeye tesiri önlenmeye çalışılmıştır.

Aşı tatbikatında, diğer alternatifler yani, aşının Gamma Globulinle birlikte verilmesi, veya bir ilâ birkaç ay evvel İnaktive aşı sonra attenuue aşından tatbikat şekilleri üzerinde durulmamış, bilhassa memleketimiz şartlarındaki toplu bir tatbikatta kullanılacak en sade ve ekonomik usul denenmiştir. Neticelerin değerlendirilmesi yapılmadan önce, Ankara tatbikatında hizmet alan hekim arkadaşların çoğuyla toplantı tertiplenerek durum karşılıklı tartışılmıştır.

## NETİCELER :

Aşağıdaki tablolarda, Edmonston B suşu ile hazırlanmış attenuue aşuların tatbik edildiği değişik ünitelerle aşı tatbikini takip eden başlıca reaksiyonlar gösterilmiştir.

Tablo 3 gözden geçirildiği zaman Merck firma aşısının 7 ayrı elden tatbik edildiği görülür; kaydedilen reaksiyonlarda insicamsızlık dikkati çekmektedir. Bilhassa 1 ve 2'ci sıraların mukayesesi bu hususu göstermeye yeter. Birinci sırada, 106 aşıldan toplam olarak 3'ü yüksek olmak üzere 19 unda yani, % 18'de ateş yükselmesi görülmüşüne mukabil 2'ci sırada 11 aşıldan 11'nde de ve 7 sinde yüksek olmak üzere ateş yükselmesi görülmüştür. Toplam olarak bu tatbikatta hafif ateş yükselmeleri % 17, 38°C nin üzerinde ateş yükselmeleri % 6 olarak tesbit edilmiştir. Döküntü ve öksürük hali % 11, nezle % 16 vak'ada görülmüştür.

8 ay - 6 yaş arası 338 çocukta tatbik edilen MERCK firmasının «Edmonston B» suşu ile hazırladığı aşının 1 No. lu Ana Çocuk Yuvası tatbikatı hariç hafif reaksiyonlu geçtiği söylenebilir.

Tablo 4 de PFİZER ve PHILIPS - ROXAN firmalarından temin edilen ve daha az sayıda çocuğa tatbik edilen «Edmonston B» suşu ile hazırlanmış diğer iki aşığı neticelerini görüyoruz.

Keçiören Çocuk Yuvasında 75 çocuğa tatbik edilen PFIZER aşısında 7 si yüksek olmak üzere 9 çocukta hararet yükselmesi, 7 çocukta döküntü olmuştur. Çocuk yuvasına ait tatbikatları ayrı bir tabloda birbirleriyle mukayese etmek fırsatı faydalı olacaktır. PHILIPS ROXAN Firma aşısıyla Van ili Erçek Sağlık Ocağında 1966 Şubat ayında yapılan tatbikat neticeleri tablonun altındadır.

90 aşıldan 60 ında muhtelif derecelerde ateş yükselmiş (% 63) ve 67 vak'ada döküntü (% 70) görülmüştür. Bütün vak'alarda ateşin 2 - 4 gün sürdüğü, komplikasyon olmadığı ve ailenin telâşlanmadığı ifade edilmiştir.

Tablo 5 de, daha attenué olduğu ifade edilen SWARTZ suşu ile PITMAN - MOORE Firmasının hazırladığı aşıya ait 1519 çocuktaki tatbikat neticelerini görüyoruz. Değişik grupların, muhtelif aylarda yaptıkları bu aşı tatbikatında da birbiriyle çelişme halindeki bulgularını görüyoruz. Umumiyetle hafif ateş yükselmesi % 16, 38°C ateş çikmaları % 12, döküntü görülmesi çok düşük bulunmuştur.

Tablo 6 Keçiören Çocuk Yuvasında iki ayrı suş ve 3 firmanın aşısı tatbik neticeleri görülmektedir. Bu müessesedeki tatbikatı iki çocuk mütehasısı doktor hanım yapmış ve takip etmişlerdir. Kimse-siz çocukların barındıkları bu müessesede devamlı bir değişme olmaktadır. Neticeleri bir biri arasında mukayese etmek imkânı mevcuttur. Burada görüldüğü gibi SWARTZ suşu ile hazırlanan aşının pratik olarak hemen hiç reaksiyon yapmadığı, buna mukabil Edmonston - B suşu ile hazırlanan aşılarda da, 181 çocukta 18 hafif (% 10) ve 10 yüksek (% 5.5) ateşe sebebiyet verdiği, döküntünün her iki halde ihmal edilecek kadar az olduğu müşahade edilir.

## T A R T I Ş M A :

Swartz ve Edmonston B attenué suşlarıyla Pitman - Moore, Pfizer ve Philips - Roxan firmalarının hazırladıkları aşılarda tahminen 10 değişik elden tatbiki neticeleri gözden geçirildiği zaman, suş ve firma ile alakalı olmayan birbirinden çok farklı müşahadeler ortaya çıkmaktadır. Bunlara sebebiyet veren faktörler arasında mevsimin, aşının, tatbik edildiği toplumun sosyoekonomik hususiyetleri, tatbikatı yapan grubun mevzuat eğilme derecesi ayrı ayrı mühim rol oynamıştır. Bu itibarla, tatbikat, aynı bir firmanın değişik el ve toplum tatbikatlarında istatistikî incelemelere gitmeğe lüzum gösterme-

**TABLO — 3 —**  
**MERCK «EDMONSTON-B» ATTENUÉ KIZAMIK AŞISI**  
**TATBİK EDİLENLERDE 7 - 15'eİ GÜNKÜ BULGULARA GÖRE**  
**TASNİF**

Tatbik edilen ay	Aşı tatbik edilen		Ağıyı takiben arazılar						Tatbik eden Ünite	
	Sayısı	Yaş grubu	Ateş		Döküntü	Öksürtük	Nezle hali	Konj.		Diğer
			37.5-38	38 <						
Nisan/1965	106	8 ay - 6 yaş	16	3	—	10	10	2	—	Keçören Çocuk Yuvası
Nisan/1965	11	1 - 6	4	7	2	4	3	9	—	1 No. lu Ana - Çocuk Sağ. Mer
Nisan/1965	2	1 - 2	1	1	1	—	2	—	—	Ardkara, şahsi
Mayıs/1965	120	1 - 6	24	2	10	24	24	14	—	İstanbul Sağlık Müdürlüğü
Mayıs/1965	8	1 - 6	1	6	5	—	5	4	—	Haydarpasa Hastanesi
Haziran/1965	71	1 - 6	8	—	13	—	8	—	—	Karaman İlçesi
Haziran/1965	20	1 - 4	3	3	7	—	1	1	—	2 Nolu Ana - Çocuk Sağ. Mer.
<b>Toplam</b>	<b>388</b>	—	<b>57</b> % 17	<b>22</b> % 6	<b>38</b> % 11	<b>38</b> % 11	<b>53</b> % 16	<b>30</b> % 9	—	—

**TABLO — 4 —**  
**EDMONSTON-B KIZAMIK AŞISI TATBİK EDİLEN ÇOCUKLAR.**  
**DA 7 - 15'ei GÜNKÜ BULGULARA GÖRE TASNİF**

Yapıldığı ay	Aşı tat- bik edil- meler	Yaş gurubu	A t e ş		Döktantü	Nezle	Diğer	Yapıldığı yer
			37-38°C	38° C Z				
PH.	28	6 - 12 ay	2	6	7	—	—	Keçören Çocuk Yuvası
			—	1	—	—	»	
<b>TOPLAM</b>	<b>75</b>		<b>2</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	
PF.	90	8/12 ay - 4 yaş	—	60	67	3	49 öksürük 16 ishal	Van III Ocağı
			—	—	—	—	—	
<b>TOPLAM</b>	<b>90</b>		<b>—</b>	<b>60</b>	<b>67</b>	<b>3</b>	<b>—</b>	

TABLÖ — 5 —

PITMAN - MOORE SWART ATTENUÉ KIZAMIK AŞISI TATBİK  
EDİLEN ÇOCUKLARDA 7 - 15'ci GÜNÜK BULGULARA GÖRE  
TASNİF

Yapıldığı ay	Aşılana n		Aşılı Takiben Arzlar				Yapıldığı yer	
	Sayısı	Yaş grubu	A t e ş		Dokünitli	Nözle		Diğer
			37-38°C	38°C Z				
Temmuz/1965 ten önce	28	1 - 5	10	—	—	2	—	Çocuk Çocuk Hastanesi ve Sağlık Kliniği
Temmuz/1965	1.127	1 - 5	181	150	—	—	57 İstihsal	Karaman İlçesi
Ekim/1965	79	1 - 5	3	6	4	5	4 Konj.	Hifzıssıhha Okulu
Kasım/1965	100	6 ay-5 yaş	3	—	3	5	5 Konj.	Kaçören Çocuk Yuvası
Aralık/1965	76	1 - 4	9	28	14	18	18 Konj. 1. Konv	2 No. lu Ana - Çocuk Sağlığı Merkezi
Ocak/1966	19	1 - 6	7	8	3	5	—	—
Ocak/1966	90	—	30	—	2	—	—	Kırşehir köyleri
<b>TOPLAM</b>	<b>1.519</b>	—	<b>243</b> % 16	<b>192</b> % 12	<b>26</b> % 0.017	<b>85</b> % 0.02	<b>85</b> % 0.05	—

TABLO — 6 —

KEÇİÖREN ÇOCUK YUVASINDA MUHTELİF FIRMA VE SUŞ  
KIZAMIK AŞILARI İLE ALINAN NETİCELER

Aşı Firma ve suş adı	A ş ı l a n a n		A ş ı y a t a k i b e n b a ş l ı c a a r a z l a r					Tatbikat zamanı
	Sayısı	Yaş grubu	A t e ş		Döküntü	Nezle	Diğer	
			37-38° C	38° C <				
Edmonston B MERCK	106	8 ay - 6 yaş	16	3	—	10	2	Nisan/1965
Edmonston B PFIZER	75	6 ay - 6 yaş	2	7	7	—	—	Ocak//1966
Swartz PITMAN - MOORE	100	6 ay - 5 yaş	3	—	3	5	5	Kasım/1965



yen büyük varyasyonlar göstermiştir. Bu neticeleri dünya rakamları ile mukayese etmeğe imkân olmamakla beraber, Keçiören Çocuk Yuvasındaki tatbikat, iki değişik suşun başlıca reaksiyonlarını mukayese etmek imkânını vermiştir. Burada, Swartz suşu ile hazırlanan aşının ihmal edilecek kadar az reaksiyon vermesine mukabil Edmonston-B suşu ile hazırlanan aşılardan % 5.5 yüksek olmak üzere toplam olarak % 15.5 ateş yükselmelerine sebebiyet verdiği görülmektedir.

Tatbikatçılarla yaptığımız tartışmalı toplantı sonunda aşağıdaki noktalarda birleşmiştir :

1. Swartz suşu ile hazırlanan aşı her toplumda rahatça tatbik edilebilecek, niteliktedir. Aşı reaksiyonları, çocuğuna düşkün çevrelerde bile hekime müracaat ettirecek derecelere çıkmamıştır.
2. Edmonston-B suşuyla hazırlanan aşılardan, toplu tatbikatlarda toplumun ve çevrenin hususiyetlerine göre anne - babanın çok değişik psikik reaksiyonlarına sebebiyet vermiştir. Tatbikatlarda bu husus nazarı itibara alınmak icap edecektir.
3. Aşı daima ve tercihan Mayıs - Kasım ayları içerisinde, çocuklarda teneffüs yolu enfeksiyonlarının az olduğu mevsimlerde tatbik edilmelidir.
4. Köy tatbikatlarında, doktora güvenen, ana - baba reaksiyonları az olan bir toplumla karşı karşıya bulunduğumuz göz önüne alınarak immünite süresinin uzun olduğu ifade edilen Edmonston-B (3) aşılardan rahatça kullanılabileceği anlaşılmaktadır.

Çalışma ve yazımız, Türkiye'de Attenue kızamık aşısının ilk tatbikati olmak orijinalliğini taşımaktadır; buna ilâveten saha tatbikatlarındaki değerlendirmede rolü olacak bulguların tesbitinde görev alanların görüş birliğine ne kadar ihtiyaçları bulunduğunu göstermesi itibariyle dikkat çekicidir.

### Ö Z E T V E K A R A R :

Yukarıda, başlıca iki attenue suşla (Edmonston-B ve Swartz) muhtelif Amerikan firmaları tarafından hazırlanmış kızamık aşısıyla 2000 kadar çocukta yapılan mahallî aşılama neticeleri verilmiştir.

Bunların, umumî olarak incelenmesi neticesinde :

1. Aşı tatbikat zamanının,

2. Aşı tatbik edilen çocukların sosyo-ekonomik çevre şartlarının

3. Toplu ve disiplinli yaşama halinin,

aşı reaksiyonları ve aile reaksiyonları olarak değişik tablolar ortaya koyduğu müşahade edilir.

Münhasıran aşılarla bağlı reaksiyonlar bakımından iyi bir analiz yapmak için, güzel plânlanmış, kontrol guruplarını havi, eğitilmiş belli bir ekibin takip edeceği bir saha tatbikatının tertiplenmesi icap etmektedir. Buna küçük ölçüde Van sosyalize bölgesinde teşebbüs edilmiştir.

Üç ayrı (Merck, Pfizer «Edmonston-B» ve Pitman - Moore Swartz) firma aşlarının Keçiören Çocuk Yuvası tatbikatını birbiriy-le mukayese etmek bizi daha insicamlı bir neticeye götürebilmektedir (Tablo - 6).

Burada görüleceği üzere, hakikaten daha attenué Swartz suşu ile hazırlanan aşı, 100 aşıdan sadece 3'nde hafif ateş yapmış olmasına mukabil, Edmonston-B suşu ile 181 aşıdan 28'nde, 10'u ağır olmak üzere ateş yükselmesi müşahade edilmiştir.

Swartz suşu ile hazırlanan aşının, hiç bir tedbir almadan şehir ve köylerde, tercihan yaz aylarında olmak üzere tatbiki mümkün olmasına mukabil, bizim toplumumuzda, Edmonston-B suşu ile hazırlanan aşıları köylerde rahatça tatbik etmek kabildir. Halk doktora inanmıştır; sözünü tutar, neticeleri telaşsız karşılar ve kabul eder. Şehirli ve bilhassa memur topluluğu, aşının bu ilk tatbik yıllarında çocuğunda aşuya bağlı veya ona atfedilebilecek her değişikliği bütün uyarma ve telkinlere rağmen bir sağlık teşekkülüne veya hekime götürme temayülü göstermektedir.

Toplu attenué kızamık aşı tatbikatı düzenlenirken yukarıdaki hususların nazarı itibara alınması lâzımdır.

Teşekkür : Eu çalışmada hizmet alan bütün arkadaşlarıma bu vesile ile teşekkürlerimi sunarım.

## L İ T E R A T Ü R

- 1 A — Arı, A., 1962, Kızamık Aşısı Hakkındaki Son Çalışmalar ve Aşının İstikbalı, Türk Hij. Tecr. Biyol. Derg., XXII, 89
- 1 B — Arı, A., Kızamık Aşısı İstihsalı Hakkında Müşahedeler, Türkiye'de İnnali İnkânları, Bakanlığa Arzedilen Rapor.
- 2 — Endera, J., F., Measles Virus, Diagnostic Procedure for Viral and Rickettsial Diseases, Am. Pub. Health. Ass., 1964, Third Edition, Chapter 18
- 3 — Krugman, S., and coworkers, 1965, Studies on Immunity to Measles, J. Pediatrics, 66, 471
- 4 A — Fayzın, S., 1965, Kızamığın Zararları ve Kızamık Aşısı, Cumhuriyet Gazetesi, 9 Mart.
- 4 B — Fayzın, S., 1964, Kızamık Aşısı Hakkında, Dünya Sağlık Teşkilâtı Bilimsel Grup Raporu (Geneva, 15-20 Temmü, 1963), Çocuk Sağ. Hast. Dergisi, 7/3, 171
- 5 — Rey, M., et Collaborateurs, 1965, La Vaccination Contre La Rougeole Par Vaccins Vivants, Press. Med., 73/48,729.
- 6 — Stokes, J., 1961, Immunologic Studies of Measles, Am. J. of Hyg., 74/3
- 7 — Tezok, F., Kurtar, K., 1965, Kızamık Aşısı ve Toplum Profilaksisindeki Önemi, Deniz Tıp Bülteni, XI/3,1
- 8 — Live Measles Virus Vaccine; Recent Clinical, Laboratory and Epidemiological Findings, 1962, Supplement to Am. J. Pub. Health, 52/2 Part: II.
- 9 — Medical Research Council, Advisory Committee on Safety Tests for Virus Vaccines, STC/212/4
- 10 — Public Health Service Publication, Measles Virus Vaccine Inactivated, 1962, 473 - 3
- 11 — Therapeutic Substances (Manufacture of Vaccines, Toxins and Antigens) Amendment Regulations, Statutory Instruments, 1965, 1005.

## VIBRIO CHOLERA'NIN IZOLASYONU İÇİN

### YENİ BİR BESİ YERİ «\*»

Bakt. Dr. Necmettin ALKIŞ

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü  
Bakteriyoloji Şb. Md.

Bugün tatbikatta *Vibrio cholera*'nın izolasyonu için çeşitli selektif besi yerleri mevcuttur (1), (2), (3), (4). Genel olarak bunlar vibriyolar için uygun olan yüksek pH esasına istinat etmiş olup; sodyum iyonlarının yüksek konsantrasyonu ve safra tuzlarının inhibe edici etkilerinden istifade ederler. Bu gün emin bir cholera diagnostiği için TCBS agar, katı Mansur besi yeri veya Oxoid Cholera besi yerlerinden asgarî ikisinin bir arada kullanılması öngörülmektedir.

Hazırlamış olduğumuz besi yerinde ise, diğer enterobakterilerin üremelerine mani olmak üzere, bir taraftan yüksek pH derecesinden istifade ederken diğer taraftan da *Vibrio cholera*'nın maksimal şartlar altında üreyebilmesine engel olmamak üzere muhtelif safra tuzlarından istifade edilmiştir. Bu besi yerinde gerek potasyum tellürit ve gerekse sakkarozun redüksiyonundan yararlanılmıştır. Böylece tek besi yeri ile izolasyon şansı en yüksek seviyede tutulmağa çalışılmıştır.

Besi yerinin formülü :

Tryptone «Difco»	10 gr.
Bile salts No : 3 «Difco»	5 gr.
Yeast extract «Difco»	3 gr.
Sodyum klorür	10 gr.
Sodyum karbonat	1,5 gr.
Agar agar «Difco»	17 gr.
Phenol rot	0,0025 gr.
Destile su	1000 ml.

(\*) Bu araştırma Nisan 1966 da tamamlanmıştır.

Yukarıda verilen maddeler su banyosunda eriyinceye kadar tutulur. pH  $9 \pm 0,2$  ayarlanır. Otolavda 120 derece santigratta 15 dakika tutularak sterilize edilir. Besi yeri takriben 70 - 80 dereceye kadar soğduktan sonra aseptik şartlar altında :

% 1 lik Potasyum tellürit mahlülünden 2,5 ml.

% 30 luk Sakkaroz mahlülünden 150 ml. ilâve ettikten sonra Petri kutularına dökülür.

Bu besi yeri ile yaptığımız deneylerde :

Test bakterisi	37 Derecede Enkü- basyon			Kolonilerin şekilleri
	24 S.	48 S.	72 saatte	
S. typhi	--	--	--	
S. PB	--	--	--	
E. coli	--	--	--	
Proteus	--	--	nadiren +	Şeffaf koloniler, Tell. red. yok veya geç.
Kleb. pneumonia	--	--	--	
Sh. flexner	--	--	--	
Str. faecalis	--	--	--	
Vib. ch. ogawa	+			Sakkarozdan asit teşkil ettirdi. Sarımsak yeşil renkte ortaları siyah renkte, etrafları haleli koloniler. Enkübasyon süresi ilerledikçe redüksiyon daha şiddetlenmektedir.
Vib. ch. inaba	+			Aynı tipte koloniler.
Vib. ch. El-Tor	+			Aynı tipte koloniler.
Galta	--	--		
Galta + V. Chol.	+		--	V. cholera ogawa da tarif edilen tipte koloniler teşekkül eder. Cholera dışında koloniler üremez.

# A NEW MEDIUM FOR THE ISOLATION OF CHOLERA VIBRIOS (\*)

Dr. Necmettin ALKIŞ

Refik Saydam Central Institute of Hygiene  
Dept. of Bacteriology, Ankara

Recent studies at our laboratory show that the following medium is particularly suitable for the isolation of Cholera vibrios. This new medium utilise the ability of vibrios to ferment saccharose and to reduce the tellurite.

It is inhibitory to enterobacteria although Proteus species grow as small colonies. Cholera vibrio grows abundantly on this plate and gives typical colony morphology, permitting easy identification.

The composition of the medium :

Tryptone (Difco)	10.0 g.
Eile Salts No : 3 (Difco)	5.0 g.
Yeast Extract (Difco)	3.0 g.
Sodium chloride	10.0 g.
Sodium carbonate	1.5 g.
Agar - Agar (Difco)	17.0 g.
Phenol Red	0.0025 g.
Distilled Water	1 litre

Mix all ingredients and dissolve by gentle heating, adjust to pH  $9.0 \pm 0.2$  and sterilise by autoclaving at  $120^{\circ}$  C for 15 min. After the medium is cooled 2,5 ml. of 1 per cent. Potassium tellurite solution and 150 ml. of 30 per cent. of saccharose solution are added with sterile precautions. Plates are poured.

## L I T E R A T Ü R

- 1 — Felsenfeld, O., 1965, Review of Recent Trends in Research and Control of Cholera, Wld. Hlth. Org., Geneva
- 2 — Pollitzer, R., 1959, Cholera, Wld. Hlth. Org., Geneva
- 3 — Alkiş, N., 1966, Kolerada Bakteriyolojik Teşhis Metodları, Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü, Yayın No : 26
- 4 — Cholera Information, WHO, 5, 65

(\*) Received for publication April, 1966

## ELEVAJ KOBAYLARINDA SALMONELLA TYPHIMURIUM ENFEKSİYONU

Bakt. Dr. Necmettin ALKIŞ

Pefik Saydam Merkez Hıfzıssahha Enstitüsü Bakteriyojoloji  
Şubesi Müdürü

Salmonella typhimurium, fare, kobay, tavşan, koyun, sığır, domuz, güvercin, papağan, kanarya, ördek, kaz ve hindi gibi sıcak kanlı hayvanlarda tabii olarak patojendir ve insanlarda da gıda zehirlenmelerine sebep olur. S. typhimurium bu özelliği dolayısıyla laboratuvar hayvanları, özellikle kobaylar arasında, zaman zaman epizootilerin çıkmasına sebep olarak, laboratuvarlar ve yetiştiricilik işleriyle uğraşan müesseseler için ciddi sayılabilecek güçlüklerin ortaya çıkmasında çok önemli rol oynar (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7).

Enfeksiyon, klinik yönden kobaylarda, akut, latent ve kronik olmak üzere üç şekilde seyretmektedir.

Akut Salmonelloza yakalanmış kobaylarda, ateş, ürperme, kusma ve şiddetli bir meteorismus vardır. Dışkı sıvı halinde olup, mukozlu, kanlı ve kokuludur. İştihatsızlık dolayısıyla bir zayıflama vardır. Araz başladıktan 4 - 5 gün sonra, hayvan konvolsiyonlarla ölür. Bazı hayvanlar bu arazi göstermeden de ölebilirler.

Enfeksiyonun yavaş seyrettiği latent şekilde, devamlı bir zayıflama vardır. Dışkı normal görünüştedir. Hasta kobaylar, kafesin bir köşesine sığınmış durumda hareketsiz kalırlar. Tüyleri kabarmıştır, iştihaları yoktur. 15 - 20 gün sonra dispnö ile müterafık teneffüs arazi başlar ve hayvan birkaç saat içinde ölür.

Kronik şekilde de bir öncekinde olduğu gibi, intestinal araz yoktur. Bununla beraber hayvan süratle zayıflar, birkaç gün sonra ön ve arka bacaklarda felçler görülür. Hastalık jeneralize konvolsionlar-

la ve ölümle sonuçlanır. Bazan iki taraflı, irinli konjoktivit ve rinit müşahade edilir.

Akut şekilde patolojik bulgu olarak, periton boşluğunda seröz ve hemorajik bir sıvının toplanmış olduğu görülür. İnce bağırsaklar genişlemiş olup, sarımtırak - kanlı görünüşte bir sıvı ile doludur. Mükozada hemorajik infiltrasyonlar vardır ve Peyer plâkaları üzerinde, gelişmiş güzel dağılmış ülserasyon ve nekrotik odaklar müşahade edilir. Dalak normalin 3 - 4 misli kadar büyümüştür (4 - 5 cm. uzunlukta ve 2 cm. genişlikte olabilir). Dalağın yüzeyinde ve içinde, 2 - 3 mm. çapında nekrotik nodüller vardır. Dalakta görülen patolojik değişiklikler, karaciğerde de aynen mevcuttur. Mesenterik ve lomber lenf bezleri keza büyümüştür. Akciğerlerde ortası kazeifiye olmuş nekrotik odaklar vardır ve heriki organın kaidesi hepatize olmuştur. Yalnız dalakta müşahade edilen hipertrofi, kronik Salmonelloz teşhisini koymaya yeter gelmektedir.

Teşhis. akut şekilde kolaydır. Kronik şekillerdeki patolojik lezyonlar, Pseudo - Tuberculose ile karıştırılabilir. Heriki halde de bakteriolojik muayeneler teşhisi kesinleştirir.

Epidemiyolojik yönden konu ele alınırsa, elevaj kobayları arasında çıkan bir Salmonelloz epizootisinde morbidite 50 - 80 %, mortalite ise 15 - 50 % arasında değişiklikler göstermektedir. Hasta hayvanların idrar ve dışkılarıyla hastalık kolayca yayılabilir. Gebe kobaylarda görülen abortuslar hastalığın yayılmasında önemli rol oynar. Genel olarak, epizooti 3 - 12 hafta devam eder. Epizootinin sonunda sporadik vak'aların zaman, zaman görülmesi iki yıl kadar devam edebilmektedir (3). Epizootinin çıkışında bulaşık yemler ve portörler başlıca enfeksiyon kaynaklarıdır.

Profilâkside, hasta hayvanların izole edilmesi ve kafeslerle elevaj yerlerinin dezenfekte edilmesi başta gelen tedbirler arasındadır.

### **Materyel ve Metod :**

Bir ayı aşkın bir süredenberi, Enstitümüz Aşı Şubesinin çeşitli aşuların biyolojik kontrolleri için enjeksiyonlara tabi tuttuğu kobaylar arasında ve gözlem süresi içinde sık, sık ölümler ortaya çıkmış, deneylerin tekrarı aynı sonuçları vermiş, aşular üzerinde yapılan mükerrer bakteriolojik incelemeler ve kadavralarda müşahade edilen patolojik değişiklikler, hayvanlar arasında bir enfeksiyonun sey-



refmekte olduğu kanısını uyandırmıştır. Bunun üzerine, muhtelif kobaylardan alınan, kalp kanı, dalak ve ince bağırsak parçaları bakteriyolojik incelemeler için laboratuvarlarımıza verilmiştir (8).

Muhtelif kadavraların organ parçalarından, burada dalak ve bağırsak ve doğrudan doğruya kalp kanından Agar besi yerine, EMB ve SS Agar plâklarına tek koloni düşecek tarzda ekimler yapılmış, 24 saatlik kültürlerde laktoz menfi kolonilerin varlığı müşahade edilmiştir. Bu kolonilerden tekrar yatık agar besi yerlerine ekimler yapılmış ve burada üreyen saf koloniler Polivalan Salmonella Agglütinan serumuyla karşılaştırılmıştır. Elde edilen pozitif reaksiyonlarla Salmonella grubuna dâhil olduğu anlaşılan suşların «O» serumları karşısında antijenik yapıları incelenmiş ve «1, 4, 5» ve «1, 9, 12» ile süratle agglütinasyon verdikleri müşahade edilmiştir. Bundan sonra «9 + Vi» karşısında menfi kaldıkları görülerek, Sven - Gard besi yerinde doğrudan doğruya ve absorpsiyonla «H» antijeni (spesifik ve nonspesifik) incelenmiştir. Böylece izole edilen yedi suşunda ayrı ayrı antijenik yapılarının «1, 4, 5, 12 : i, 1, 2» olduğu anlaşılmıştır. Bu serolojik incelemelere paralel olarak bişimik araştırmalar sonuçları da Paratifo B niteliğine uygun sonuçlar vermiştir.

İzole edilen suşların patojenitesi kobay ve güvercinlerde araştırılmış ve zerke tâbi tutulan hayvanlar 48 - 72 saatte ölmüştür. Bunlardan izole edilen suşlar, zerkedilen suşlarla identik bulunmuştur.

## SONUÇ :

Yedi kobay ölüsünden izole edilen yedi suş, gerek serolojik ve gerekse bişimik karakterleri bakımından identiktir ve hepsi de Salmonella typhimurium'dur. Buna göre, Aşı Şubesinin Enstitü elevaj yerinden sağlayarak, biyolojik kontroller için kullandığı kobaylar arasında, deneyleri uzun bir süre aksatacak nitelikte, latent bir Salmonella typhimurium enfeksiyonu seyretmekte olduğu anlaşılmıştır.

## SALMONELLA TYPHIMURIUM INFECTION IN A GUINEA - PIG POPULATION

Dr. Necmettin ALKIS

Refik Saydam Central Institute of Hygiene  
Dept. of Bacteriology, Ankara

A natural outbreak of Salmonella typhimurium infection in a Guinea-pig population was studied. Postmortem examination of the guinea-pigs which died revealed lesions characteristic of Salmonellosis. Internal organs from affected animals were submitted for bacteriologic culture, and Salmonella typhimurium was recovered from the spleen and blood. Seven strains of Salmonella typhimurium were isolated with the antigenic formula «1, 4, 5, 12 : i, 1, 2».

### L I T E R A T Ü R

- 1 — Schoening, H. W., 1948, Manual of Veterinary Bacteriology, 293 - 294, «The Williams and Wilkins Company»
- 2 — Cohrs, P., Jaffé, R., Meessen, H., 1958, Pathologie der Laboratoriumstiere, II, 18 - 20 «Springer - Verlag»
- 3 — Dumas, J., 1953, Les Animaux de Laboratoire, 188 - 193 «Editions Médicales Flammarion».
- 4 — Nelson, J. B., Smith, Th., 1927, Studies on a Paratyphoid Infection in guinea - pigs. 1. Report of a natural outbreak of paratyphoid in a guinea - pig population., J. Exp. Med. 45, 353, (Bull. de Inst. Pasteur, 1927, 25, 428).
- 5 — Nelson, J. B., 1928, Studies on a Paratyphoid in guinea - pigs, V., The incidence of carriers during the Endemic stage, J. Exp. Med., 48, 647 (Bull. de Inst. Pasteur, 1929, 27, 86).
- 6 — Kauffmann, F., 1961, Die Bacteriologie der Salmonella Species, «Munsgaard, Kopenhagen».
- 7 — Tulga, T., 1966, Şahsi görüşme,
- 8 — Enstitü Aşı Şubesinin 2 - 8 - 1966 tarihli yazısı.

# KEMİK TÜBERKÜLOZUNDA FARKLI METODLARLA ANTİBİYOGRAF SONUÇLARI

Vedat ONAN

Baltalimanı Kemik Hastalıkları Hastanesi - İstanbul

## GİRİŞ :

Tüberküloz basilinin hassasiyetinin ölçülmesi için çeşitli memleket ve laboratuvarlarda kullanılmakta olan değişik tekniklerden hiçbirinin tam manasıyla sıhhatli sonuç vermediği hususunda görüş birliği vardır (1, 2). Usul ayrılıkları ve bunların herbirinin mahzurlu tarafları değişik ve yanıltıcı sonuçların sebepleridir. Laboratuvar imkânları yüksek memleketlerde dahi testlerin genel standardı düşük, sonuçların tefsiri ve kullanılması da yetersiz olmaktadır (2).

Memleketimizde esas antibiyogram metodlarından genellikle Konsantrasyon Absolu tekniği (3, 4, 5) ve Reistans Rasyo tekniği (6) kullanılmakta idi. Son yıllarda ise laboratuvar metodlarının standardizasyonu konusundaki önemli gelişmeler meyânında nispeten az mahzurlu telâkki edilen Proporsiyonlar tekniğinde karar kılınmıştır (3, 7, 8).

Biz de önceden kullandığımız mutlak konsantrasyon tekniğini (9) terkederek, birbuçuk yıldan bu yana Proporsiyonlar tekniğini kullanmaya başladık. Bu yazıda iki farklı teknikle bulduğumuz sonuçlar kendi aralarında ve ayrıca başka bir laboratuvarında (10) Reizistans Rasyo tekniği ile alınan sonuçlarla birlikte gözden geçirilecektir.

## MATERYEL ve METODLAR :

Endirekt olarak mukavemetleri t y n edilen suşlar hastanemize kemik - mafsals tüberkülozu klinik teşhisiyle yatırılan ve geşitli süre- de antibiyoterapiden sonra müdahale edilen hastaların soğuk abse materyelinden izole edilmişlerdir.

Sonuçları incelenen metodların anahatları kısaca aşağıdadır :

a) Konsantrasyon Absolü metodu (Concentration Absolu) : İlaç inkorpore edilmiş jensen vasatına nefolometrik usulle standardize ekim yapılır (3 milyon/ml. suspansiyondan 0,1 ml.). şahit tüpler esas tutularak üreme 2-4 haftada değerlendirilir. Sonuçlar üremeyi durduran minimal konsantrasyon ile ifade edilmektedir. Biz mukavemet  lus  olarak genellikle tatbik edilen SM 10, İNH 1, PAS 10 gama/ml. kritik konsantrasyonlarını kullandık (3, 4, 9). Tekniğin bilinen mahzuru standard inokulumlarda daha basil sayısının çok değişik olmasıdır.

b) Rezistans Rasyo metodu (Resistance Ratio) : Denenen suşun minimal inhibitör konsantrasyonunun, bir referans suşun (H 37 Rv) minimal inhibitör konsantrasyonuna oranı esassına dayanır. Bu oran 5 den k uk ise suş hassas, 5 veya daha büyük ise mukavimdir. İnokulum miktarı standardize edilmeli isede, referans suşla kontrol sağlandığı için kritik konsantrasyonun tayini gerekmez. Bu tekniğin evvelkine nazaran biraz daha az sıhhatli olduğu bildirilmiştir (2). Başlıca mahzuru deney ve referans suş suspansiyonlarını eşit şekilde hazırlamanın imk nsuzluğı ve dolayısıyla oran- tının yanlış çıkmasıdır.

Bu teknik İnstitut Calot da (10) kemik tüberkülozu menşeli suş- ların hassasiyetlerinin tayini için kullanılmış olup sonuçları ilerde verilecektir. Burada sıvı Bubos vasatına  $10^{-2}$  mg/ml suspansiyondan 0,25 ml ekilmekte, İlaçsız şahidin yarısı kadar gelişme üreme kabul edilmektedir. Kez  H 37 Rv normalde SM 0,2 İNH 0,01, PAS 0,2 de  rediğine göre SM 1, İNH 0,05, PAS 1 de  reme Hassasiyet azal- masını, daha yüksek konsantrasyonlarda üremeler rezistansı g s- termektedir.

c) Proporsiyonlar metodu (proportions) (11,14) :

Koloni sayabilmeyi temin maksadıyla  $10^{-3}$  ve  $10^{-5}$  mg/ml di- l syonlarında olmak üzere iki ayrı t p serisine 0,1 ml miktarında

ekim yapılır. Vasat jensen, okuma süresi 28 gündür. SM 5, İNH 0,2, PAS 0,5 kritik konsantrasyonlarında ilâcsız şahitlere göre asgari % 1 orantısında (kritik proporsiyon) koloni ürerse suş rezistandır. Her konsantrasyondan bir sonuç çıkarılabilir.

Teknik, bütün basil popülasyonunda rezistan basil nisbetinin, rezistan suşta hassasa göre çok daha yüksek olması esasına dayanmaktadır. Diğerlerine nazaran biraz daha sıhhatli olduğu bildirilmiştir (2).

636 kemik tüberkülozu patolojik materyelinde jensen vasatı ile alınan kültür sonuçları T a b l o I de gösterilmiştir.

**T a b l o I — Soğuk abse materyelinde tüberküloz kültürü sonuçları**

Y ı l	Materyel sayısı	K Ü L T Ü R		
		+	—	Kontamine
1960 (10 ay)	42	16	22	4
1961	77	30	46	1
1962	83	24	56	3
1963	94	31	55	8
1964	72	12	58	2
1965	187	77	87	23
1966 (4 ay)	81	25	54	2
<b>Toplam</b>	<b>636</b>	<b>215</b>	<b>378</b>	<b>43</b>
%		33,81	59,43	6,76

215 M. Tuberculosis suşu izole edilmiştir. (% 33,81).

Bunlardan 115 suşda (Grup I) major antibiyotiklere rezistans tâyini için Konsantrasyon Absolu tekniği kullanıldı. Antibiyogram sonuçları Tablo II A ve Tablo II B dedir.

**Tablo II A — Kemik Tüberkülozunda Konsantrasyon  
Absolu tekniği ile rezistans nisbetleri**

Yıl	Suş sayısı	R E Z I S T A N							Toplam ve %
		1 ilâca			2 ilâca			3 ilaca	
		SM	INH	PAS	SM INH	SM PAS	INH PAS	SM INH PAS	
1960 (10 ay)	16	1	1	—	—	—	—	—	12,50
1961	30	1	—	—	3	—	—	—	4 13,33
1962	24	1	3	—	1	—	—	1	6 25,0
1963	31	3	4	3	—	1	—	—	11 35,48
1964	12	2	1	1	—	—	—	—	4 33,33
1965 (1 ay)	2	—	1	—	—	—	—	—	1 50,0
Toplam	115	8	10	4	4	1	—	1	28
%		6,95	8,69	3,47	3,47	0,87	0	0,87	24,34

**Tablo II B — Kemik Tüberkülozunda Konsantrasyon  
Absolu tekniği ile antibiyotik cinsine göre rezistans nisbetle-  
leri (Grup I — 115 suş)**

	R E Z I S T A N		
	SM	INH	PAS
Tek	8	10	4
Müşterek	6	5	2
Genel	14	15	6
%	12,17	13,04	5,21

Proporsiyonlar tekniği kullanılan (Grup II) 100 suş ile alınan antibiyogram sonuçları da Tablo III A ve Tablo III B dedir.

Tablo III A — Kemik tüberkülozunda Proporsiyonlar tekniği ile rezistans nisbetleri

Yıl	Suş sayısı	R E Z I S T A N							
		1 ilâca			2 ilâca			3 ilâca	
		SM	INH	PAS	SM INH	SM PAS	INH PAS	SM INH PAS	Toplam ve %
1965 (11 ay)	75	1	4	1	2	—	2	1	11 14,66
1966 (4 ay)	25	—	2	2	—	—	—	—	4 16,0
Toplam %	100	1 1,0	6 6,0	3 3,0	2 2,0	— 0	2 2,0	1 1,0	15 15,0

Tablo III B — Kemik tüberkülozunda Proporsiyonlar tekniği ile antibiyotik cinsine göre rezistans nisbetleri (Grup II — 100 suş)

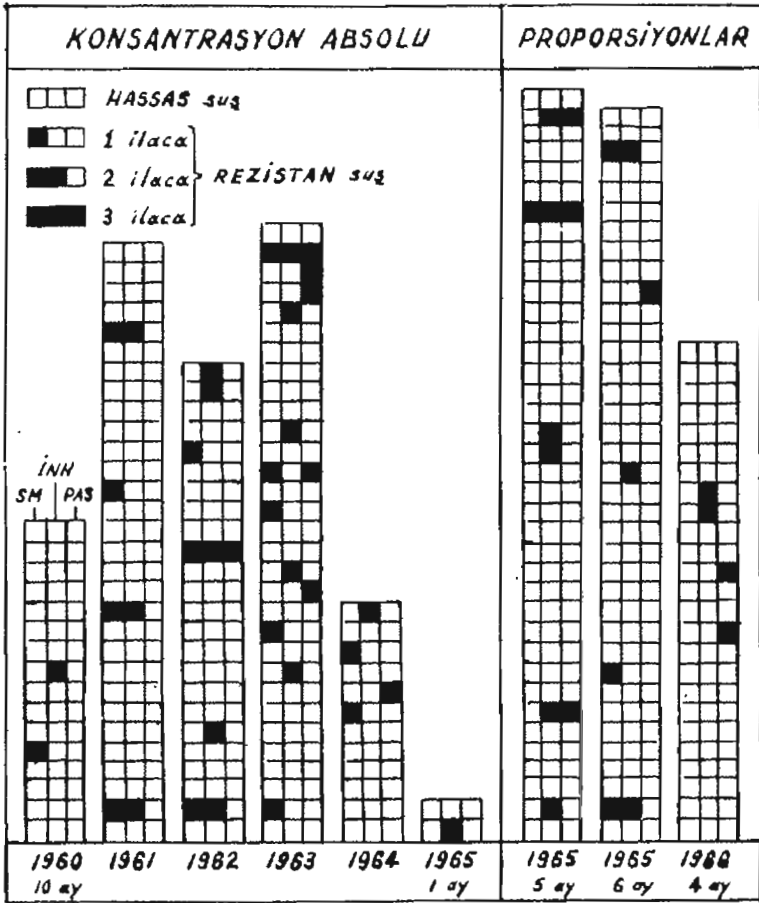
	R E Z I S T A N		
	SM	INH	PAS
Tek	1	6	3
Müşterek	3	5	3
Genel	4	11	6
%	4,0	11,0	6,0

### M Ü N A K A Ş A

Rezistan suş nisbeti Konsantrasyon absolu tekniği ile % 24,34, Proporsiyonlar tekniği ile % 15 bulunmuştur (Tablo II A ve III A).

Proporsiyonlar tekniği ile yapılan antibiyogramlarda rezistan suşların azlığı ve ayrıca iki ayrı materyel grubunda yıldan yıla re-

zistans nispetinin arttığı Şekil 1 ve Şekil 2 de açıkça görülmektedir.

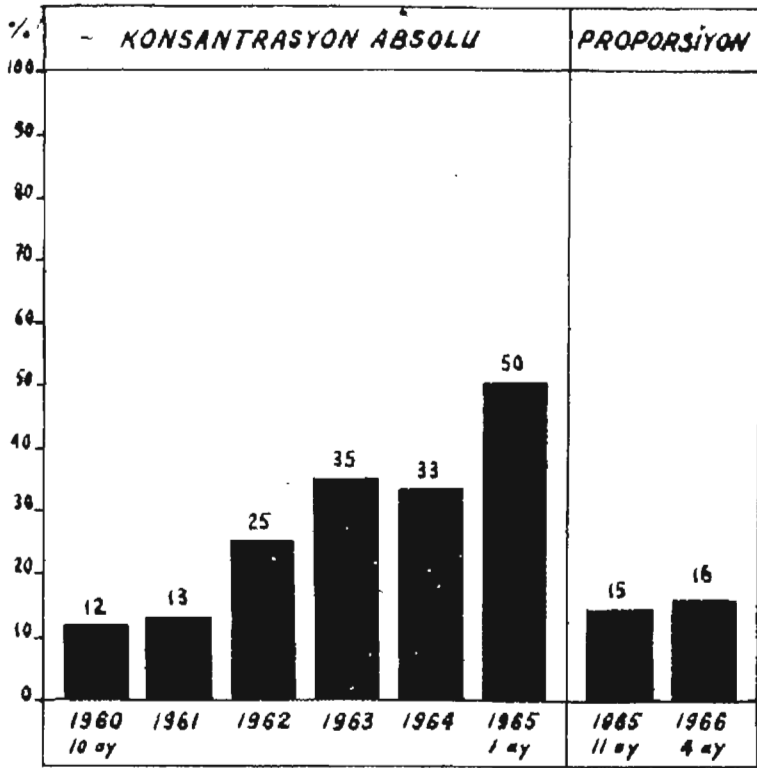


Şekil : 1 — Kemik Tüberkülozunda iki antibiyogram tekniği ile rezistan suşların görünüştü.

Yıldan yıla mukavemet artışı vuku bulmasaydı ikinci teknikle rezistans nispetinin daha da düşük bulunabileceği düşünülebilir. Diğer taraftan zamanla mukavimlerin artışı olayı göz önünde tutulursa, şayet bütün materyelde tek metod tatbik edilseydi veya başka bir deyimle, her iki metod benzer sonuçlar verseydi rezistans nispetinin ikinci suş grubunda daha yüksek bulunması beklenirdi.



Önceki yıllarda tatbik ettiğimiz Konsantrasyon Absolü metodu ile rezistans nispetinin, beklenenin aksine, yüksek bulunmasını



Şekil : 2 — Kemik tüberkülozunda iki antibiyogram tekniği ile yıllara göre rezistans nispetleri.

teknikğin bilinen yetersizliğine bağlamak gerekmektedir. Hakikaten bu teknikle, ekilen basil sayısı çok önemli olduğu halde standard ekim yapılamamakta ve dolayısıyla mesela sayı olarak  $10^6$  da  $10^6$  normal mukavim basil ihtiva eden hassas bir suş  $10^6 \times 10$  miktarındaki bol bir ekimle ilâçlı tüpte 100 koloni üreyince rezistan kabul edilmektedir. (1, 8).

Kemik tüberkülozunda Rezistans Rasyo tekniğinin durumuna örnek olarak Debeaumont'un sonuçlarının özetini vereceğiz (10). İnstitut Calot (berck) te on yıllık bir devrede çe-

şitli süre tedavi görmüş hastalardan izole 353 suşun hassasiyetleri bu metodla denenmiştir (Tablo IV A ve IV B).

**Tablo IV A — Kemik tüberkülozunda Rezistans Rasyo tekniği ile rezistans nispetleri (E. Calot)**

Y ı l	Suş sayısı	R E Z İ S T A N							
		1 ilâca			2 ilâca			3 ilâca	
		SM	İNH	PAS	SM İNH	SM PAS	İNH PAS	SM İNH PAS	Toplam ve %
1952	353	33	42	1	16	2	—	1	95
1962	%	9.35	11.90	0,28	4.53	0,57	0	0,28	26,91

**Tablo IV B — Kemik tüberkülozunda Rezistans Rasyo tekniği ile antibiyotik cinsine göre rezistans nispetleri (E. Calot — 353 suş)**

	R E Z İ S T A N		
	SM	İNH	PAS
Tek	33	42	1
Müşterek	19	17	3
Genel	52	59	4
%	14,44	16,71	1,13

Burada Rezistans Rasyo tekniği ile bulunan mukavemet nispeti % 26, 91 oldukça yüksek gözüküyor. Ancak bu nispete dahil bulunan ve Hassasiyet azalması tabiri ile ifade edilen (SM 1, İNH 0,05, PAS 1 de üreme) seviyelerin tedavi dozlarındaki invivo konsantrasyonların altında bulunduğu ayrıca ilâve edilmektedir. Gerçekten invivo konsantrasyonlar kanda SM 10 - 30, İNH 0,4 - 4, PAS 0,2 - 400 gama/ml (3, 12), kemik tüberkülozu lezyonunda SM 1 gama üzerinde, İNH 0,65 gama üzerinde, PAS 1 - 100 gama dır

(10). Geriye kalan zayıf ve kuvvetli rezistanların nispeti ise % 16, 74 olmaktadır.

Aynı Enstitüde 1954 - 1957 arasında 154 suşla % 7,14 nispetinde mukavemet bulunmuştu. (13).

Hastanemizde mutlak konsantrasyon ve proporsiyonlar teknikler ile alınan sonuçların münakaşası yukarıda yapılmıştı. Her ikisinin toplu sonucu % 20 kemik tüberkülozunun Türkiye'deki rezistans durumuna ait genel bir fikir verecektir.

Son olarak kemik tüberkülozunda farklı üç teknik ile yapılan antibiyogramlarda müşahade edilen bazı benzer sonuçları arz ediyoruz (Tablo V):

**Tablo V — Kemik tüberkülozunda üç antibiyogram tekniği ile rezistans nispetleri**

	E Z I S T A N S %						
	1 ilaca	2 ilaca	3 ilaca	Toplam	SM	INH	PAS
Rezistans Rasyo I. Calot 1952 — 1962 353 suş	21,53	5,10	0,28	26,91	14,44	16,71	1,13
Konsantrasyon Absolü Baltalımanı H. 1960 — 1964 115 suş	19,11	4,34	0,87	24,34	12,17	13,04	5,21
Proporsiyonlar Baltalımanı H. 1965 — 1966 1/3 100 suş	10,0	4,0	1,0	15,0	4,0	11,0	6,0

Tüberkülozun bu lokalizasyonunda tek ilâca rezistans en fazladır. Üçlü rezistans ise son derece nadir görülmektedir.

Rezistansın sıklığı bakımından İNH başta geliyor, sırasıyla SM ve PAS bunu takip ediyorlar. Müşahade edilen durum rezistans teşekkülünün İNH için çok süratli, SM için süratli ve PAS için de geç olmasına (12) uygun düşmektedir.

## Ö Z E T

610 Kemik tüberkülozu patolojik materyelinden izole 215 M. Tuberculosis suşunda başlangıçta Konsantrasyon Absolu tekniği (115 suş), müteakiben Proporsiyonlar tekniği (100 suş) kullanılarak yapılan antibiyogram sonuçları kıyaslanmıştır.

Rezistan suş nispetleri Konsantrasyon Absolu tekniği ile % 24, 34, Proporsiyonlar tekniği ile % 15,0 dir.

Yıldan yıla rezistan suşların artışı göz önünde tutularak bu nispetlerin birinci teknikde düşük, ikincisinde yüksek çıkması beklenirdi. Bu ters sonuç Konsantrasyon Absolu metodunun, standard ekim yapılamamasından ileri gelen, bilinen yetersizliğine bağlanmıştır.

Genel olarak bütün suşlarda mukavemet nispeti % 20,0 dir.

Ayrıca İnititut Calot'da Rezistans Rasyo tekniği ile alınan sonuçlar gözden geçirilmiştir. Bu methodla % 26,91 rezistans vardır.

Her üç teknikle aşağıdaki benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır :

Kemik tüberkülozunda rezistans genellikle tek ilâca karşı olmakta, üçlü rezistansa çok nadiren rastlanmaktadır.

İlaçların cinsi bakımından en fazla İNH rezistansı görülmekte, bunu sırasıyla SM ve PAS rezistansları takip etmektedir.

**The Results obtained by different  
methods used for determination of  
the drug-resistance in bone tuberculosis**

**Vedat ONAN**

Baltalımanı Bone Diseases Hospital - İstanbul

215 strains isolated from 610 bone tuberculous materials were tested as regards resistance to major antibiotics. At the beginning, first 115 strains were examined using the Absolute Concentration method and later on, the tests for 100 strains were made by the

method of proportions within the last two years. Results obtained were 24, 34 % for the first method and 15,0 % for second method.

The rate found by the absolute coccentration method is high when compared with other's. It may be possible to explain this fact by insufficiency of this method.

The average rate for both methods is 20,0 %.

On the other hand results of an other laboratory were reviewed.

In that study 353 sensitivity tests had been performed using Resistance Ratio method and resistance frequency had been found to be 26, 91 %.

Following similar observations are drawn from the results of these three methods :

In bone tuberculosis resistance to a single drug is mostly seen and INH resistance is more frequent than other drug - resistances.

#### L İ T E R A T Ü R

- 1 — 18. Uluslararası Tüberküloz Kongresi: Rezistans tayıni metodlarında aktüel gelişmeler «Panel toplantısı», 1965, Münich., (Özet: Ülgenalp, I., Tüb. ve Toraks, 1966, 14, 1).
- 2 — Canetti, G., ve ark., 1963, Dünya Sağlık Teşklātu Tüberküloz eksper komitesi toplantısı raporu, Bull. Wld. Hlth. Org., 29, 565.
- 3 — Gürsel, A., 1963, Tüberküloz Bakteriyolojisinde antibiyotik ve anibakteriyellere karşı rezistans tayıni testlerinin standardizasyonu lüzumu, Türk Hij., ve Tecr. Biyol. Derg., 23, 254.
- 4 — Özer, T., Türkiye'de Tüberkülozun bugünkü durumu ve Ankara çalışları Panel toplantısı, 1964, Ankara
- 5 — Engez, H., ve Ark., 1966, Akciğer hastalıklarında atıtipik mukavim basiller, Tüb. ve Toraks, 14, 2.
- 6 — Başkök, C., Baykal, Y., Çetin, B., Küçükoglu, T., Özsan, K. İren, Z., 1961, Ankara Hacettepe ve 1960 Ankara Topraklık Tüberküloz prevalansı Etüdları, Hıfzıssıhha Okulu Neşriyatı, 1961.
- 7 — Tüberküloz Lâboratuvarları Standardizasyonu Komitesi toplantı kararları, 1963 İstanbul, 1965 İzmir.

- 8 — Ülgenalp, I., 1965, Tüberkülozda Hassasiyet Testleri ve proportion metodu, Sanatoryumumuzda tatbik sonuçları, Tüb. ve Toraks, 13, 6.
- 9 — Onan, V., 1964, Kemik Mafsal Tüberkülozunda Antibiyotiklere rezistans. Türk Hij., ve Tecr. Biyol., Derg. 24, 174.
- 10 — Bebeaumont, A., Evolution Bacteriologique des Lesions de Tuberculose Osteo - Articulaire sous l'influence de Medications Associant l'isoniazide et la Streptomycine, These de Doctorat en Pharmacie, Lille, 1962 - 1963.
- 11 — Canetti, G., Rist, N., Grosset, J., 1963, Revue de Tuberc. et de Pneumologie, 27, 217.
- 12 — Walter, M. A., 1960, Classification of new Tuberculostatic Drugs according to their efficacy in the Laboratory, Bull. de L'Union Intern Tub., 366.
- 13 — Durlez, J., Debeaumont, A., 1957, A. propos du traitement antibiotique de la tuberculose osseuse, Revue de Chirurgie Orthopedique, 43.
- 14 — Canetti, G., Rist, N., Grosset, J., 1964, Primary Drug Resistance in Tuberculosis, Amer. Rev. Resp. Dis., 792.

# BİR PYRİMİDO PYRİMİDİNE TÜREVİNİN MİKROK-RİSTALLOSKOPİK VE KİMYEVİ TANINMASI (PERSANTİN)

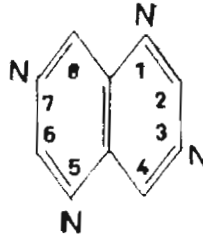
Doç. Dr. Orhan N. Yalçındağ

Eczacı Erten Onur

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü  
İlaç kontrol şubesi

1951 senesinde Fischer ve Roch ilk defa olarak, şimdiye kadar meçhûl azotlu bir halka sisteminin türevlerinin sentezini tarif etmişlerdir. (1)

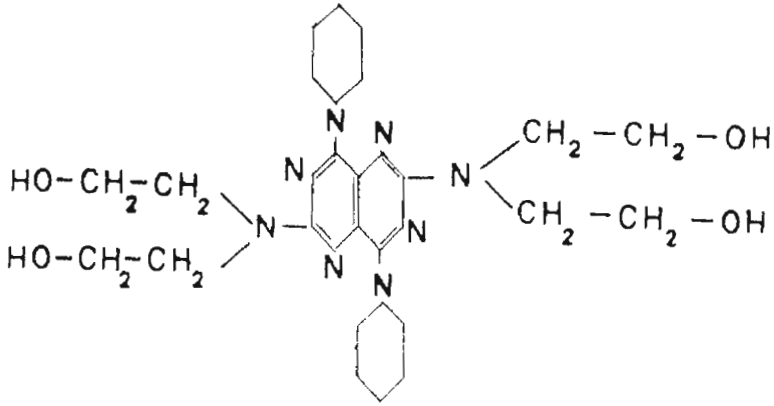
Bunda iki kondanse pyrimidin halkasından teşekkül eden bir çifte halka vardır :



Beynelmîlel nomenklatüre göre : Pyrimido (4,5 - d) pyrimidine ismini alır. Dr. Karl Thomae G. m. b. H. araştırma lâboratuvarlarında son zamanlarda bu iskeletin bir çok türevleri hazırlanıp farmakolojik deneylere tabi tutulmuştur. Bunlardan PERSANTİN adı verilen : 2,4 - Bis (diethylamino) 4,8 - dipiperidino - Pyrimido (5,4 - d) pyrimidine ehemmiyeti haizdir :

**Vasıfları** — Koyu sarı renkli, billuri, acı lezzetli, bir tozdur. Suda zor çözünür, Zayıf , iki asitlik baz olarak dilüe asitlerde ko-

layıkla çözünür. Metanol ve hususile etanolde kolay çözünür. Aseton aset esteri, benzolde zor çözünür.



Bütün çözeltileri sarı renklidir ve Kuvvetli mavimtrak - yeşil flüoresans gösterirler.

#### Çalışmamamızın gayesi :

Persantin'in gerek idantifikasyon gerekse miktar tayini için, literatür de bir bilgiye rastlanamadı. Bu sebeple gerek mikrokristaloskopik olarak, gerekse kimyevi yollarla persantin'in idantifikasyonu yapıldı. Diğer taraftan, miktar tayini için, susuz vasatlarda titrasyonu yapıldı.

#### Materyel ve metod :

Mikrobüret

Persantin (Dr. Karl Thomae G. m. b. H.)

Pikrik asit (Riedel de Haen A. G.)

Potasyum iodyür (Merck A. G. Darmstadt)

Amonyum thiocyanat (Schering A.G. - Berlin)

Perklorik asit (Merck A. G. Darmstadt)

Sodyum hidroksit (Chemapol Czechoslovakia)

Klorhidrik asit (Merck A.G. Darmstadt)



Nitrik asit (Merck A. G. Darmstadt)  
Süafürük asit (Merck A. G. Darmstadt)  
Chloroform (Merck A. G. Darmstadt)  
Reinecke tuzu (Fischer scientific co.)  
İyot (Merck A. G. Darmstadt)  
Eter sülfürük (Merck A. G. Darmstadt)  
Poatsyum permanganate (Merck A. G. Darmstadt)  
Cıva biklorür (Pfizer - USA)

### Ç ö z e l t i l e r

#### **Persantin çözeltisi % 1**

100 mgr. persantin üzerine 4 ml. n/10 HCl ilâve edilip çözüldü, distile su ile 10 ml. ye tamamlandı.

**Pikrik asit ;özeltisi :** Pikrik asidin, distile sudaki doymuş çözeltisi

#### **Amonyum thiocyanate çözeltisi % 5**

Amonyum thiocyanate'ın distile suda ki % 5 çözeltisidir.

#### **Potasyum iodür çözeltisi % 5 :**

Potasyum iodür Pro analysi'nin distile sudaki % 5 çözeltisidir.

#### **Sodium perkloratın suda % 10 luk çözeltisi :**

1,34 gr. % 70 lik Perklorik asit 10 ml. n. NaOH ile karıştırılarak elde edilir.

#### **Kobalto Sülfosiyanür Amonyum çözeltisi :**

1 gr.  $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  , 2,5 gr.  $\text{NH}_4\text{CNS}$  2 ml. suda çözümlenerek hazırlanır.

### **I — MİKROKRİSTALLOSKOPİK REAKSİYONLAR**

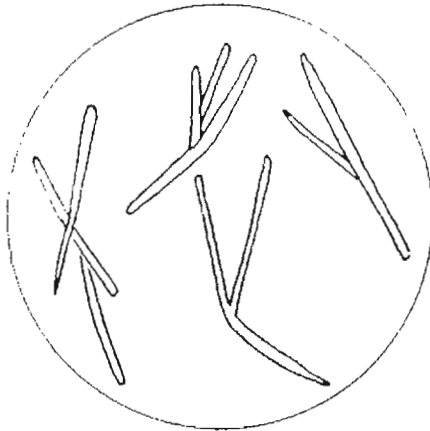
1 — Bir damla persantin çözeltisi, 1 damla amonyum thiocyanate çözeltisi ile bir lam üzerinde muamele edilirse, (şekil :

1) de görülen büyük dallı, sarı renkli kristalleri verir.

2 — Bir damla persantin çözeltisi, bir damla suda doymuş pikrik asit çözeltisi ile (Şekil : 2) de görülen kristalleri verir.

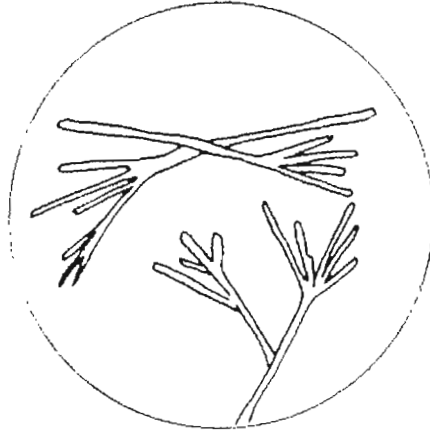


Şekil : 1



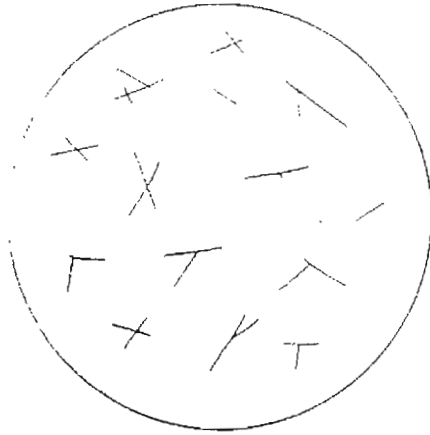
Şekil : 2

3 — Bir damla Persantin çözeltisi, bir lam üzerinde bir damla Potasyum iodür çözeltisi ile muamele de (Şekil : 3) de görülen büyük kristalleri verir.



Şekil : 3

4 — Bir damla persantin çözeltisi, bir lam üzerinde Sodyum perklorat çözeltisi ile muamele edilirse, (Şekil : 4) de görülen kristalleri verir.



Şekil : 4

## KİMYASAL REAKSIYONLARI

- 1 — Bir porselen kapsüle, ancak gözle görülebilecek kadar toz halinde **Persantin** konur. Üzerine bir kaç damla % 65 lik nitrik asit ilâve edilir, mor bir renk hasıl olur. Biraz sonra renk açılır, kirli açık yeşile döner ki, bir kaç damla konsantre sülfat asidi ilâvesile, menekşe renge geçer.
- 2 — % 1 Persantin çözeltisinden 5 ml. alınıp bir tecrübe tübüne konur. Üzerine 5 ml. kloroform ilâve edilir. Bir pipet yardımı ile n/10 İyot çözeltisi damlatılır. Sulu tabaka bulanık - esmer renk alır. Çalkanır, Kloroform tabakası bırak esmer renk alır, sulu tabaka ise açık sarı renktedir. n/10 İyot çözeltisi ilâvesine, sulu tabaka artık bulanmıyuncaya kadar devam edilir. Her bulanıklıktan sonra iyice çalkalanır. Sulu tabaka çok açık sarı renktedir. Kloform tabakası ise koyu esmer renktedir. Bu vaziyette, ultraviyole de hiç bir flüoresans görülmez.
- 3 — Bir kaç mgr. madde, bir kaç ml. eterle çalkanır, maddenin sadece küçük bir kısmı eterde çözülerek, çözeltinin kuvvetli yeşil-cam göbeği flüoresans göstermesine yol açar. Eter tabakası süzülür. Eter üzerine 1 damla n/10 KMnO<sub>4</sub> çözeltisi katılır, çalkanır, flüoresans nefti renge geçer, daha fazla KMnO<sub>4</sub> çözeltisi ilâvesi ve kuvvetle çalkama sonucu flüoresans kaybolur.
- 4 — Persantinin eterdeki doymuş çözeltisi üzerine Konsantre H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> den bir iki damla ilâve edilince, sarı flüoresans meydana gelir.
- 5 — % 1 Persantin çözeltisi üzerine gayet az K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> toz halinde ilâve edilirse, sarı renkli bir rüsup hasıl olur.
- 6 — % 1 lik Persantin çözeltisi üzerine bir damla % 5 Hg Cl<sub>2</sub> sulu çözeltisi konursa, sarı renkli rüsup hasıl olur.
- 7 — Reinecke tuzunun sudaki doymuş çözeltisi, Persantin çözeltisine konursa, kirli sarı renkli şekilsiz bir çökelek peyda olur.
- 8 — % 1 Persantin çözeltisinden 1 damla alınır, üzerine 1 damla Cobalto sülfosiyanyür amonyum çözeltisi konursa, önce açık yeşil renkli bir çökelek hasıl olur, durmakla çökeleğin rengi koyu yeşile döner.

### III — Glasiyal aset asidinde Perklorik asitle miktar tâyini

10 mgr. civarında madde dikkatle tartılıp 10 ml. glasiyal aset asidinde çözülür. II damla kristal viyole çözeltisi temasında N/200 HC10<sub>4</sub> ile koyu yeşil renge kadar ayarlanır :

1 ml. N/200 HC10<sub>4</sub> = 1,2615 mgr. Persantin  
kullanılan

Persantin mgr.	N/200 HC10 <sub>4</sub> ml.	Hesaplanan	Fark %
10,4	8,50	10,72	+ 3,8
12,8	9,95	12,56	- 1,9

### N E T İ C E

- 1 — Persantin'in NH<sub>4</sub>. CNS, Pikrik asit, Kİ, NaClO<sub>4</sub> çözeltileri ile mikrokristaloskopik reaksiyonları bulunmuştur.
- 2 — Persantin'in 8 adet spesifik reaksiyonu bulunmuştur.
- 3 — Persantin için Perklorik asitle, glasiyal aset asidinde bir titrasyon metodu bulunmuştur.

### MICROCRYSTALLOSCOPIC AND CHEMICAL IDENTIFICATION OF A PYRIMIDO - PYRIMIDINE DERIVATIVE (PERSANTİN)

Assist. Prof. Dr. O. N. YALÇINDAĞ

Pharmacist Erten ONUR

Reflık Saydam Central institute of Hygiene  
section of Drug control - Ankara

- 1 — İt has been found that Persantin gives microcrystalloscopic reactions with NH<sub>4</sub>. CNS (fig. 1), with Picric acid soln. (fig. 2) with Kİ soln. (fig. 3) with NaClO<sub>4</sub> soln. (fig. 4)
- 2 — İt has been established 8 charactertic chemical reactions of Persantin, namely with conc. HNO<sub>3</sub>, İodin, KMnO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> with K<sub>3</sub>Fe CN<sub>6</sub>, Hg Cl<sub>2</sub>, Reinecke salt, ammonium cobaltosulfocyanide solns.
- 3 — İt has been found a non aq. titration method of Persantin with Perchloric acid.

### L I T E R A T U R

- 1 -- Fisoher, Roch - Lieb, Anz. Chem, 572, 217, 1951

## BAZI ANTITHYROID MADDELER

Dr. Fıruz BAYSAL

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü İlaç Kontrol Şubesi

Thyroid bezindeki patolojik durumları thyroid'in normal fonksiyonlarını açıklamadan anlamak güçtür (1). Bu bezde iodürler depo edilmiştir. Ayrıca peroxidase'lar mevcuttur. Peroxidase'lar iodürlere tesir ederler ve bunlardan iodun açığa çıkmasını sağlarlar. Bu enerji isteyen bir olaydır. Sonra iod'la tyrosin birleşerek diiodotyrosine husule gelir ve bunun iki ünitesinin diğer enzimlerin tesiriyle birleşmesinden thyroxin teşekkül eder. Son işlem thyrotropin (TSH) tarafından yürütülür. Thyroxin thyroid glandının cisimlerinde thyroglobulin şeklinde depo edilmiştir, fakat proteolytic enzimler globulin kısmını parçalarlar ve thyroxin'in kan dolaşımına salgılanmasını sağlarlar. Normal vazife gören thyroid bezi günde ortalama 200 mg. kurutulmuş thyroid maddesine uygun hormon hasıl eder. Kan dolaşımında bulunan thyroxin :

- a. Doku aktivitesini tenbih eder ve bazal metabolizmayı yükseltir.
- b. Ön lobun aktivitesini inhibe ederek TSH ifrazını azaltır.
- c. Exophtalmus'u azaltır.

Vücutta tyrosin türevi, biri adrenalin diğeri thyroxin olmak üzere iki hormon vardır (2). Her ikisi de benzer tesirlere sahiptir. Fakat adrenalin'in tesiri birkaç dakikada geçer, thyroxin'in tesiri ise günlerce kalır. Toxic diffuse goitre (Graves hastalığı) veya toxic noduler goitre (Toxic adenoma) şeklinde seyreden thyrotoxicosis'te hastalık belirtileri thyroxin'in aşırı derecede husulü ve salgılanması neticesi ortaya çıkar (3). Aşırı hormon production'u iki esas mekanizmadan biri sonucudur :

1. Ön hipofiz'den salgılanan TSH'nin aktivitesinin veya miktarının artmasından dolayı thyroïd bezinin aşırı tembibi.
2. Primer olarak thyroïd bezinin hasta olması.

İlk mekanizma toxic diffuse goitre için bahis konusudur. TSH'nin aktivitesinin artması veya miktarının çoğalması çeşitli yollarla husule gelebilir :

- A. İod eksikliği, thyroxin sentezinin azalmasına ve dolayısıyla ön hipofizden TSH'nin husul ve salgılanmasını arttırır.
- B. Hypothalamus yoluyla ön hipofiz üzerine sinirsel tembihin artması.
- C. Hipofiz bozukluğu neticesi TSH ifrazında artma.
- D. Thyroxinin TSH salgılanmasını frenliyen etkisine hipofizin mukavim olması.
- E. Thyroïd bezi ifrazının hipofizin fonksiyonunu frenlemeye yetecek miktarda olmaması.

Thyroxin'in azalması şu hallerde vaki olabilir :

1. İod eksikliği.
2. Thyroidectomie.
3. X ışınlarıyla thyroïd'in tahribi.
4. Radioactif I la thyroïd bezinin tahrib edilmesi.
5. Thiocyanate gibi anionlarla thyroïd iod-serum iod gradient'inin inhibisyonu.
6. Thoiourea gibi antithyroid maddelerle thyroxin sentezinin inhibisyonu.
7. Thyroxin antagonistlerinin thyroïd bezi dışında thyroxin aktivitesini inhibe etmesi.

TSH aktivitesinin veya miktarının artmasının thyroïd üzerindeki tesirleri şöyledir :

- A. Thyroglobulin'in proteolysis'i artar ve thyroxin kan dolağına daha hızlı katılır.
- B. Thyroïd hormonunun depolanması azalır.

C. Thyroid iod-serum iod gradient'i ve iod'un thyroid tarafından kapılması artar.

D. Diiodotyrosin ve thyroxin sentezinde artma olur.

E. Acini hücrelerinde hypertrophy ve hyperplasy.

Toxic adenoma gibi hallerde bozukluk primer olarak thyroiddedir. Bu bozukluk thyroid hormon yapısında ve thyroid fonksiyonunda artmaya sebep olur.

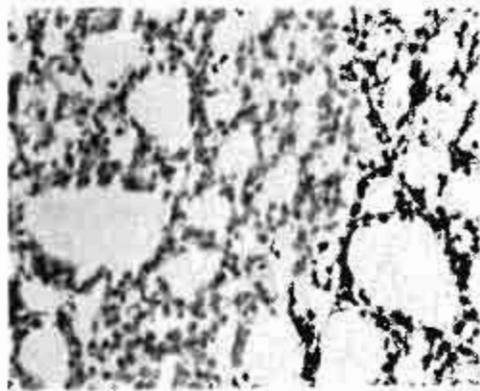
Thyrotoxicosis'te farmakolojik çare, bir veya diğer yoldan thyroxin sentezine müdahale eden ve depo edilmiş thyroxin kullanıldıktan sonra thyroxin glandının fonksiyonlarını frenliyen maddelerin kullanılmasından ibarettir. Thyroid fonksiyonunu etkileyen maddelerden bazıları şunlardır :

1. Thiocarbamidler : Prototype'i thiourea olan bu grup MacKenzie ve MacKenzie ve Astwood ve arkadaşlarının geniş çalışmaları sonucu geliştirilmiştir. Thiocarbamidlerin sıçanlarda guatrojenik tesir yaptıklarını ve bu tesiri gösterebilmeleri için hipofizin sağlam olması gerektiğini ortaya koydular. Thioureanın yedirilmesi intact hayvanda oxygen sarfiyatını azaltıyor, fakat verilen thyroid hormonunun kaloriyenik tesirini önleyemiyordu. Netice olarak bu maddeler thyroid hormonun istihsalini azaltıyordu (4). Bu inhibisyon in vitro thyroid parçacıkları üzerinde de gösterilmiştir. Evvelden thiouracil veya thiourea verilmiş sıçanlarda daha düşük oksijen talebinden ötürü atmoferik basıncın azalmasından mütevellit anoksiye veya carbon monoxide'e tahammül artmıştır (5).

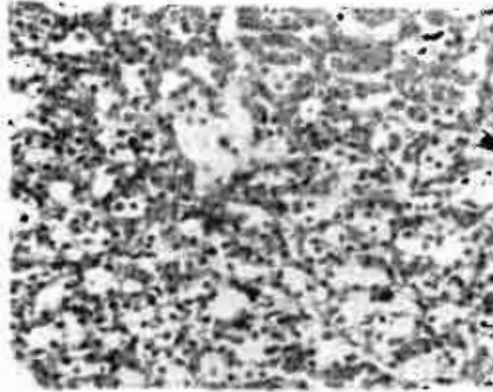
Thiocarbamidlerin 5 - 10 gün süre ile tavşanlara tatbiki thyroidde goitrogenic tesirin ortaya çıkmasına sebep oluyordu. Bezin histolojik muayenesinde foliküller gayri muntazam şekiller alıyorlar, pratik olarak colloid ihtiva etmiyorlar ve pek çok cuboid hücrelerle çevriliyorlardı (5, 6, 7, 8). Ayrıca bazal metabolizma düşüyor ve hayvanların kiloları artıyordu. Bu özelliğin teyidi için yaptığımız çalışmada tavşanlar 3 gruba ayrılmıştır. 1 inci grub kontrol hayvanlarını, 2 ci grub 10 gün 100 mg/gün propylthiouracil alan tavşanları ve 3 cü grub 10 gün 200 mg/gün propylthiouracil alan tavşanları ihtiva ediyordu. Onuncu günün sonunda her üç grub hayvanlardan alınan thyroidlerin histolojik incelenmesinde 1 ci grubta normal thyroid strüktürü, 2 ci ve 3 cü grubta diffuse goitre'a has bir strüktür ortaya çıkıyordu (Resim : 1, 2, 3).



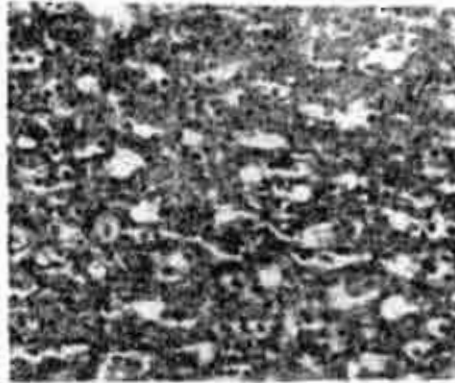
Thiocarbamidler thyroid'de tyrosil grublarının iodlanmasına müdahale ederler, ayrıca diiodotyrosin ve derivelerinin thyroxin teşkil etmek üzere birleşmelerini in vivo ve in vitro inhibe ederler (4). Bunların thyroid'de tyrosil grublarının iodlanmasına mani oluş mekanizması çeşitli görüşlerin ortaya atılmasına vesile olmuştur. Pitt-Rivers (9) thiocarbamidlerin iodu iodürlere indirgeyerek iodlanmayı önlediğini ileri sürdü. Astwood (10) antithyroid actionu, iodlanma reactionunda rol oynayan peroxidase'ın inhibisyonuna bağladı. Diğer bir düşünce sistemine göre (4) thyroid tarafından thiourea'nın metabolize edilmesi esnasında guddede meydana gelen metabolik değişiklikler antithyroid aktivitede rol oynayabilirler. Burada, thyroid'deki proteinlerin S-S köprüleri için I'la thiocarbamid arasında rekabet bahis konusudur. Prototype'i thiourea olan thiocarbamidlerin hepsinde -NH. CS. X- grubu mevcuttur (4, II). Bu grub antithyroid aktivite için esas kabul ediliyor. Thiourea'nın alkilation'u goitrogenic aktiviteyi kuvvetlendiriyor (12). Thiourea, thiocarbamidlerin pentacyclic thioimidazole (Carbimazole, Methimazole'de olduğu gibi) ve hexacyclic thiouracil (Methylthiouracil, Propylthiouracil'de olduğu gibi) halka sistemleri içinde yer alır. Bu substansların bir çoğu sıçanlarda aktif olduğu halde insanlarda tesirli bulunmayabilir veya bunun terside olabilir. Pratikte thiourea ve thiouracil kullanılmıyor. Bunların yerine daha az toxic, etkili ve ucuz bileşikler ikame edilmiştir (2). Propylthiouracil, methylthiouracil, methimazole carbimazole ve iothiuracil bu tip bileşiklerdir. Carbimazole methimazole'un 2 — Carboxyethyl türevidir ve vücutta methimazole'e dönüşür. Aktiviteleri, thiouracil 100 kabul edilirse aşağıdaki gibidir (13) :



Resim : 1. Kontrol tavşan thyroidinin histolojik görünümü: Normal



**Resim : 2.** 10 gün 100 mg/gün propylthiouracil alan tavşanın thyroidinin histolojik görünümü : Diffuse goitre



**Resim : 3.** 10 gün 200 mg/gün propylthiouracil alan tavşanın thyroidinin histolojik görünümü : Aşıkır Diffuse Goitre

Thiouracil	100
Thiourea	100
Propylthiouracil	75
Methylthiouracil	100
Methimazole	1000

Thiocarbamid'ler pratikte thyrotoxic hastaları ameliyata hazırlamak için kullanılıyor (14). Ameliyattan 7-8 hafta evvel verilmeğe başlanan ilaç ameliyata bir hafta kala kesiliyor ve iöod verilme-

ye başlamıyor. Cerrahlar preoperatif hazırlama için iothiouracil'i tercih ediyorlar. Iothiouracil'i 6 - 8 haftalık bir süre için vermek, thyrotoxicosis'i kontrol altına almada yeterli görülüyor. Terminal iod tedavisine de ihtiyaç kalmıyor. Bununla beraber hafif ve orta şiddetli thyrotoxicosis hallerinde uzun süreli tedavi sonunda bazen devamlı remisyon elde edilir (7). Nüks oranı % 55 dir. Thiocarbamidlerle tedaviye devam edildiği müddetçe hastayı toxic reaction'lar bakımından dikkatli bir müşahade altında tutmalıdır. Bilhassa tedaviye başladıktan sonra 2 - 3 ay kadar yakından takib edilmeli, her hafta kan sayımı yapılmalıdır. Lökopeni ve agranülositoz arazi birden ortaya çıkar, evvelden tahmine imkân yoktur. Bu bileşiklerin toxic tesirleri in vivo desulfuration dereceleriyle ilgilidir (4). Thiocarbonyl grubunun degradation'u neticesi hydrogen sulfide teşekkül eder. Diphenylthiourea tavşanlarda phenylthiourea'ya nazaran çok daha az toxic bulunmuştur. Çünkü diphenylthiourea in vivo desülfüre olmamıştır.

2. Aromatik bileşikler : Sulfonamidlerle yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda bu bileşiklerin tyrosil grublarının iodlanmasını inhibe ettiği, fakat thyroid tarafından iodun konsantre edilmesine müdahale etmediği gösterilmiştir (4). Bu durum thiocarbamidlerin tesirine benzerse de MacKenzie iki grub bileşiğin ayrı tip tesirleri olduğunu ileri sürmektedir. İodüre'lerin tatbiki sıçanlarda thiouracil'in goitrogenic ve hyperplastic tesirini önler, fakat sulfaguanidin'in etkisine tesiri yoktur. Hatta sulfaguanidin'in goitrogenic tesirini potansiyalize eder. En active sulfonamid sulfadiazine'dir. Sulfonamidler pratikte antithyroid olarak kullanılmıyor.

3. Hofmeister serisi anionlar : Bu grubtakiler, thiocarbamidlerden farklı olarak iodürlerin transportuna müdahale ederler.

a. Thiocyanate :

Thiocyanate thyroid'e iodürlerin transportunu önlemesi yanında, büyük dozlarda sıçanda ve yaşayan thyroid parçacıklarında iodlanmayı da inhibe eden tek aniondur (4). Thiocyanate çok toxic olduğundan pratik bir değer kazanamamıştır.

b. Diğer monovalent anion'lar :

Bunların içersinde iod transportunu inhibe etmekte en etkilişi perchlorate anionudur (4). Perchlorate iodürün T/S ratio'sunu deprese etmede equimolar dozda thiocyanate'a nazaran on defa daha

tesirli bulunmuştur. Perchlorate anion'u pratikte kullanılır. Potassium perchlorate şeklinde bilhassa çocuklarda tercih edilir. Perchlorate kanda iod konsantrasyonu yüksek olunca tesir etmez. Tedavi sırasında bu özelliğin göz önünde tutulması gereklidir. Propylthiouracil ile beraber kullanıldığında sinerjistik bir etkiye sahiptir.

4. Periferik tesirli çeşitli bileşikler : Primer olarak periferide değişiklik meydana getirmek suretiyle thyroid fonksiyonunu etkileyebilen bazı bileşikler vardır.

#### A. Thiocarbamidler.

Bazı thiocarbamidlerin perifer action'a sahip olduğunu gösteren deliller vardır (4). Propylthiouracil hariçten verilen thyroxin'in deiodination'unu inhibe eder, fakat bu tesirin antithyroid aktivite ile ilişkisi açıklık kazanamamıştır.

#### B. Estrogen ve androjenler.

İnsanda uygun dozda estrogen serum proteinine bağlı ioda bir artma, thyroxin bağlayan proteinin thyroxin bağlama kapasitesinde yükselme ve bir in vitro denemede radioactive iodlu thyroxin ve triiodothyronin'in erythrocyt'ler tarafından bağlanmasında bir azalma husule getirdi (4). Bu değişiklikler gebelikteki bulguları taklit ederler. Proteine bağlı iod seviyesinin yükselmesine rağmen radioactive iod uptake'i deprese edilmemiştir ve gebe hyperthyroid değildir. Bu durum muhtemelen serumdaki serbest thyroxin seviyesinin normal olmasından ileri gelir.

Androjenler estrogenlerin zıttı olan tesirleri husule getirirler (4). Federman ve ark. dört şahsa yedi hafta günde 100 mg. methyltestosteron tatbik ettiler. Radioactive iod uptake'inde azalma, protein'e bağlı serum iod seviyesinde hafif bir azalma, serbest thyroxin'de bir artma ve günlük thyroxin yıkımında bir artma müşahade edildi. Keitel ve Sherer ise methyltestosteron'u müteakip proteine bağlı serum iodunda bir düşme ve radioactive iod uptake'inde bir azalma gördüler.

#### C. Thyroxine bağlayan proteine bağlanan bileşikler.

2,4 dinitrophenol, salicylate'lar, DL - tetrachlorothyronin, diphenylhydantoin ve trypan mavisi gibi bileşikler proteine bağlı iod seviyesinde azalma yaparlar (4). 2,4 dinitrophenol ve salicylate'lar-

la yapılan denemelerden sonra, kısmen hipofizde veya daha yüksek seviyede TSH mekanizmasını inhibe ettikleri kismende muhtemelen serbest thyroxin seviyesinde bir artmaya bağlı olarak dolaşımdan thyroxin kaybını hızlandırmak suretiyle tesir ettikleri kanaatına varıldı. Wolff ve ark. bağlama ile ilgili bir seri çalışmalardan, serumda thyroxin bağlıyan major proteinlerin üzerindeki bağlanma yerleri kaybının, salicylate'lar, 2,4 dinitrophenol ve DL - tetrachlorothyronin tarafından husule getirilen proteine bağlı serum iodu düşmesini izah edebileceği sonucunu çıkardılar. Bir dereceye kadar benzer mekanizma trypan mavisi içinde ileri sürülebilir.

#### D. Reserpine.

Reserpine'in subcortical sahalara, bilhassa reticular sistem ve hypothalamus üzerine veya perifer olarak thyroxin metabolizmasına tesir etmek suretiyle direkt veya indirekt thyroid fonksiyonunu değiştirebileceği telkin edilmiştir (4). Reserpine dana thyroid parçacıklarında proteine bağlı iodonun in vitro teşekkülünü inhibe eder. Bununla beraber hyperthyroid hastalara 104 gün gibi uzun süre büyük doz reserpine tatbiki; serum proteinine bağlı iod seviyesini, bazal metabolizmayı veya radioactive iod uptake'ini değiştirmeksizin semptomların iyileşmesine yol açar. Yamazaki ve ark. farelere resepin tatbik ederek TSH ifrazının inhibe edildiğini ve bu sebepten thyroid fonksiyonunun deprese edildiğini gösterdiler.

### L I T E R A T  R

- 1 — Beckman H., Pharmacology. 1961.
- 2 — Gaddum J. H., Pharmacology. 1959.
- 3 — Sodeman A. W., Pathologic Physiology. 1961.
- 4 — Maloof F., Soodak M., 1963, Intermediary Metabolism on Thyroid Tissue and the Action of Drugs, Pharm. Rev. 15, 43 - 95.
- 5 — Sollmann T. A Manual of Pharmacology. 1957.
- 6 — Wilson A., Schild H. O., Applied Pharmacology. 1961.
- 7 — Tavat S., Farmakoloji ve Tedavide Tatbikati. 1961.
- 8 — Goodman L. S., Gilman A., The Pharmacological Basis of Therapeutics 1955.
- 9 — Pitt - Rivers R., 1950, Mode of Action Antithyroid Compounds, Physiol. Rev. 30, 194 - 205.
- 10 — Astwood E. B., 1955, Mechanism of Action of Antithyroid Compounds, Brookhaven Symposia in Biology No. 7, The Thyroid, pp. 61 - 73.
- 11 — Cheymol J., Pharmacodynamic Biochimiques. 1961.
- 12 — Sic J., General Pharmacology, 1962.
- 13 — Goth A., Medical Pharmacology. 1961.
- 14 — Howard M., Current Therapy. 1964.

## ROMANYA ZİYARETİ İNTİBALARI VE BAZI TEMENNİLER

Dr. Orhan ALTINKURT

Refik Saydam Enstitüsü Farmakodinami Mütahassısı

Romanya hükümetinin davetlisi olarak bir heyet halinde Bükreş'e gittik. Görmek fırsatını bulduğumuz sağlık kurumlarına ait müşahedelerimi, çalışmakta olduğum Refik Saydam Enstitüsü İlaç Kontrol Şubesindeki bir hekim gözüyle arzedeceğim.

Refik Saydam Enstitüsünde beraberce yürütülmekte olan Bakterioloji, viroloji şubeleri, ve aşı, serum hazırlanması fonksiyonları yanında ilaç kontrolü, Romanya'da ayrı bir teşkilât olarak çalışmaktadır. «Devlet İlaç, Kontrol ve Araştırma Enstitüsü» ismi verilen bu teşkilât ilaç kontrol fonksiyonu yanında araştırmanın da yapıldığı bir müessesedir. Bu müessesede ayrıca istihsalin de yapıldığını ve Romanya'nın ihtiyacı olan Ergot de Seigle = Çavdar mahmuzunun buradan temin edildiğini bildirdiler. Ergot istihsalinde toprağa hususi besi maddeleri koyarak içersinde yalnız ergotamin bulunan bir tür çavdar mahmuzunu yetiştirme gibi spesyalizasyon merhalesine ulaştıklarını beyan ettiler.

İlaç kontrolü günümüzdeki modern alet ve usullerle yapılmaktadır. Ruhsat almış yerli 417, ithal 250, total olarak 700 sayısı civarında ilaçları mevcuttur. İlaç imal eden 14 laboratuvarın kendi kendine olan kontrolü, devlet kontrol laboratuvarının da tetkikiyle tamamlanmaktadır. Yeni ithal edilecek bir ilaç devlet kontrol laboratuvarı emrinde 30 ar yataklı 3 klinikte denenmeksizin ve olumlu sonuç alınmaksızın memlekete ithâl edilmemektedir. Geniş teşkilâtlı bu merkez laboratuvarı yanında daha basit kontrol işini yapabilen küçük kontrol laboratuvarları da mevcuttur.

Devlet ilaç kontrol laboratuvarı arşivinin intizamı ilk nazarda göze çarpmaktadır. Her ilaç hakkında literatüre geçen yan ve tok-

sik tesirlerin dosyasına ilâvesiyle ilâcın bütün niteliklerini doküman-  
te edecek tarzda daha da kıymetlendirildiği takdirle müşahade edildi.

Bu laboratuardan ayrı bir müessese olan ve Romanya'ya hiz-  
metleri dokunmuş Dr. Cantacuzino'nun ismiyle anılan Cantocuzino  
Enstitüsünde polyomyelit (sabin) aşısından ihtiyaç duyulan diğer  
aşılara kadar her çeşit aşı yapılmaktadır. Dr. Cantocuzino Metchni-  
coff'un talebesidir. Pastör enstitüsünde yetişmiştir. Bu enstitüde el-  
de edilen aşularla bulaşıcı hastalıkların yok denecek kadar azaldığı,  
polyo aşısının 30 yaşındakilere kadar tatbik edilerek taramanın ta-  
mamlandığı öğrenildi.

Büyük Atatürk'ün Balkan memleketleri arasında kurmuş olduk-  
ları kardeşlik havasına Prf. Dr. Akil Muhtar Özden tarafından 1938  
yılında tesis edilen Balkan Tıp Birliği ile hekimler de faydalı olmaya  
çalışmışlardır. 400 seneye yakın Türk ve Romenlerin beraber yaşa-  
malarından dolayı milletler arasında mevcut olan dostluğun ziyare-  
timizde bu vesileyle yüze çıktığı müşahade edildi. Halen kullanılmak-  
ta olan Romence'de cam, masa, tütün, kibrit, çay, yatak, gibi aynen  
kullanılan kelimeler yanında tenekeci, çizmeci, köfte, fıstık ve diğer-  
leri gibi kısmen değiştirilmiş olarak kullanılmakta olan 3000'e yakın  
kelimenin temin ettiği kısmî dil yakınlaşmasıyla mevcut olan bu ze-  
min üzerinde turizm ve ticaret faktörleriyle kardeşlik çok çabuk geli-  
şebilir.

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Müessesesinin modern ben-  
zerleri gibi olması için bu gezi ışığı altında temennilerini şunlardır.

- 1 — Müessesemizin mevcut fonksiyonları arasına, araştırmanın  
da ithali,
- 2 — İlâç kontrol yanında toksik maddeler kontrolunun da mem-  
leket ihtiyacı olduğunun göz önünde tutulması,
- 3 — İlâçların daha kısa sürelerle sık kontrollerinin yapılması,
- 4 — Tecrübe hayvanları bakımından maymunlara kadar deği-  
şik türler üzerinde incelemelerin gelişebilmesi için değişik  
tecrübe hayvanlarının yetiştirilmesi,
- 5 — İlâçların yan tesirlerini, alâkahılara duyuracak haberleşme  
ve arşiv sisteminin tanzimi,
- 6 — İsmi enstitümüze verilmiş, memleketimizin kıymetlerinden  
olan Dr. Refik Saydam'ın biyografisini muhafaza eden bir  
mahallin enstitüde ayrılması.

## ULUSLARARASI VIRUS NOMENKLATÜR KOMİTESİ

### (ICVN) BİRİNCİ TOPLANTISI

22 - 23 Temmuz 1966, Moskova

Dr. Elhan ÖZLÜARDA

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü, Viroloji ve Virus  
Aşılı Şubesi Mütahassısı

Virus biliminin son yıllarda süratle gelişmesi ve varlığı tanımlanan virus sayısının gittikçe artmasına karşı, henüz uluslararası bir virus sınıflandırma ve isimlendirme sisteminin kurulmamış olması gözönüne alınarak, bu konuda, Uluslararası Mikrobiyoloji Cemiyeti'ne bağlı hazırlık komiteleri kurulmuş ve bir takım kararlar alınmıştı. Daha evvel teşekkül etmiş olan «Uluslararası Bakteriyolojik Nomenklatür ve Taksonomi Komitesi (ICBN)» ne müşabih, bir «Uluslararası Virus Nomenklatür Komitesi (ICVN) nin Temmuz 1966 da Moskova'da toplanması kararlaştırılmıştı. Bunu tahakkuk ettirmek üzere bütün memleketlerin Ulusal Mikrobiyoloji Cemiyetlerinden birer temsilci adı istenmişti. ICVN toplantısını takiben yapılacak olan Uluslararası Mikrobiyoloji Kongresi'ne iştirakim Sağlık Bakanlığınca uygun görülmüş olduğundan, ICVN toplantısına da Ulusal Mikrobiyoloji Cemiyetimiz adına benim katılacağım ilgililere bildirildi.

ICVN toplantıları 22 - 23 Temmuz 1966 günleri Moskova Tıp Bilimleri Akademisi binasında, 26 Temmuz Salı günü de, Moskova Devlet Üniversitesi auditoriumunda yapıldı.

22 Temmuz 1966 Cuma günü yapılan ilk toplantıda virus isimlendirmesinin latineze binominallerle veya bir kod - kriptogram sistemi ile yapılması hususları şiddetle münakaşa edildi. Uluslararası Mikrobiyoloji Cemiyetleri Başkanı Dr. A. Lwoff (Fransa) ve taraftarları, evvelce hazırlık komitesince de teklif edilen latineze binominal (LB) sistemini savundular. Esasen bu sistem Zooloji, Botanik ve Bakteri-



yalıjide'de de kullanılmaktadır. Dr. Maramoroshi (A.B.D.) ve taraftarları, virolojide şıradan kesini bir sınıflandırma ve nomenklatür sistemi kurmak doğru değilse bile, hiç olmazsa bir başlangıç yapmak ve latimize binicimalleri esas almak lüzumunu belirttiler. Dr. P. Wildy ve Dr. A. J. Gibbs (Birleşik Krallık) grubu ise LB sisteminin virolojiye tabikinin mahzarlarını belirterek bir kod sistemi kurulması hususunda ısrar ettiler. İddialarına göre, LB sistemi, virüslerin, önemli olduğu kabul edilen bazı özelliklerine göre yapılan bir sınıflandırmaya dayanıyordu. Halbuki, Adanson tarafından evvelce de bildirilmiş olduğu gibi, virüslerin bütün özelliklerinin aynı derecede önemli olduğu kabul edilmedi ve bu özellikler, virusun vernacular ismine eklenen bir kriptogramda gösterilmeliydi. LB sistemi, virüslerin, nükleik asit türü (RNA veya DNA), hücre yapısındaki simetri (helikal veya kübikal), zarflı veya çıplak oluşuna, kübik simetri varsa triangulasyon ve kapsomer sayısını, vs. göre sınıflandırılmasına dayanıyordu; ileride yapılacak araştırmalarla bir virusun özellikleri hakkındaki kanaat değişirse bu isimlendirme sistemi yıkılacaktı.

23 Temmuz 1966 Cumartesi günü sabah saat 9.00 da başlayan toplantıda Başkan seçimi yapıldı ve Dr. H. G. Pereira yerine Dr. P. Wildy Başkan seçildi. Sonra iki sekreter ve İcra Komitesi için seçimler yapıldı. İlk toplantının ve Hazirun Komitesinin zabıtları okunarak maddeler teker teker oya kondu ve ufak değişikliklerle kabul edildi. Son toplantının 26 Temmuz Salı günü, Mikrobiyoloji Kongresi Simposiumundan hemen sonra yapılması kararlaştırıldı.

26 Temmuz 1966 Salı günü saat 17.30 da başlayan son toplantıda prensip kararları tekrar gözden geçirildi ve münakaşa edildi. Dr. A. Lwoff ve taraftarlarının savındakileri LB sisteminin esas alınması oy çoğunluğu ile kabul edildi ve aşağıda bir kısım verilen esaslar tesbit edildi :

1 — Virüslerin sınıflandırılması ve buna göre isimlendirilmesi gereklidir. Virüsler taksonomik bir vakumda hareketlenmemelidir.

2 — Virüslara şıradanlık kadar verilmiş olan isimler yine kullanılacaktır.

3 — Yeni bulunacak virüslara bulan şahsın veya herhangi bir şahıs ismi verilmeyecektir.

4 — Virüsler sigia (kelimelerin baş harflerinden yapılmış isimler,) melez isimler (picornavirus gibi) ve sağma, manasız kelimelerle isimlendirilmeyecektir.

5 — ECHO gibi yerleşmiş ve tutunmuş isimler kullanılmaya devam edecek, Papova (papilloma-polyoma-vacuolating agent) gibi uydurma isimlerden vazgeçilecektir.

Prensip kararları oylanıp kabul edildikten sonra tertip edilen 4 altkomite görevlendirildi. Bunlardan biri Dr. Gibbs başkanlığında kod sistemi üzerinde çalışmalar yapacak ve gelecek toplantıda genel heyete sunacaktı.

Dr. A. Lwoff, Dr. Gaidanovic, Dr. Andrewes ve Dr. Zhdanov Komiteye daimi üye kabul edildiler. Gelecek genel toplantının 1968 yılında Londra'da yapılması kararlaştırıldı.

## IX. ULUSLARARASI MİKROBİYOLOJİ CEMİYETLERİ KONGRESİ

24 - 30 Temmuz 1966, Moskova

**Dr. Elhan ÖZLÜARDA**

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü, Viroloji ve Virus  
Aşuları Şubesi Mütchassısı

IX. Uluslararası Mikrobiyoloji Kongresi 24 - 30 Temmuz 1966 tarihlerinde Moskova'da toplandı. Kongre, Sovyetler Birliği Millî Organizasyon Komitesi tarafından organize edilmişti. Kongre Genel Sekreteri, Ivanovski Viroloji Enstitüsü Direktörü Prof. V. M. Zhdanov'du.

Kongre, 24 Temmuz Pazar günü Kongreler Sarayı'nda yapılan bir Seremonî ve Uluslararası Mikrobiyoloji Cemiyetleri Başkanı Dr. A. Lwoff'un konuşması ile açıldı. Prof. Lwoff bu konuşmasında mikropların hayatımızdaki önemini belirtti. Gıdalarımızın birçoğunu hazırlayan faydalı mikroorganizmler yanında, bir mikrop harbi sözkonusu olduğu zaman rezistan hale getirilecek bakterilerin insanlık için ne kadar büyük tehlike teşkil edebileceklerini, fakat herşeye rağmen mikroplara şükran borçlu olduğumuzu, zira onlar olmasaydı biz mikrobiyolojistlerin mevcut olamayacağımızı ve bu gibi vesilelerle biraraya gelip birbirimizi tanıyamıyacağımıza belirtti. Prof. Lwoff'tan sonra Sovyetler Birliği Sağlık Bakanı ve muhtelif müesseseler mensupları birer konuşma yaptılar, kongrenin başarılı olmasını dilediler.

25 Temmuz Pazartesi gününden itibaren bilimsel program başladı. Kongreye refakatlerle beraber 5000 kişi iştirak etmekteydi. Bunların 1500 kadarını Rus doktorlar ve mikrobiyolojistler teşkil ediyordu. Toplantılar, Moskova Devlet Üniversitesi toplantı salonlarında yapıldı. Sabah sekişyonları serbest tebliğlere, öğleden sonraki

seksiyonlar simposiumlara tahsis edilmişti. Bunlardan başka iki ders tertiplenmişti. Kongrenin çalışma dilleri İngilizce, rusça ve fransızca idi ve her üç dile simultane tercüme yapıyordu.

Simposiumlar ve Serbest Tebliğ Seksiyonları :

Kongrenin bilimsel programı aşağıdaki seksiyonları kapsıyordu :

#### **A. Mikroorganizmaların fizyolojisi ve genetiği :**

Serbest tebliğler :

1. Nükleik asitlerin replüksiyon kinetiği ve bunların proteinlerin biosentezindeki rolü
2. Rezistansın biosinimik mekanizması
3. Mikroorganizmaların mutasyonel genetiği
4. Mikroorganizmaların bire bilimi

Simposium :

Mikrobik metabolizmanın genetik regülasyonu

#### **B. Mikroorganizmaların biosinimik aktiviteleeri :**

Serbest tebliğler :

1. Mikrobik hücre kimyası
2. Mikrobik hücre metabolizması
3. Mikroorganizmalarda kromatöz ve fotosentez
4. Mikroorganizmaların biosentezlerinden hüsnie gelen yeni antibiyotikler ve diğer mahsüller
5. Mikroorganizmalarda şimik transformasyonlar

Simposium :

Mikrobik orijinal, biyolojik aktivitesi olan maddeler

### C. Endüstri ve tarım mikrobiyolojisi :

Serbest tebliğler :

1. Hidrokarbonların mikrobiyolojisi
2. Topraktaki azot ihtiva eden bileşiklerin transformasyonları
3. Mikrobiyolojik işlemlerde mühendislik teçhizatı
4. Böceklerin mikrobiyolojisi
5. Su mikrobiyolojisi

Simposiumlar :

1. Nitrojen tutulmasının biyolojik safhaları
2. Mikrobiyolojik işlemlerin otomatik kontrolü

### D. Tıbbî ve veteriner mikrobiyoloji :

Serbest tebliğler :

1. Rickettsia, Chlamidozoa ve PPLO
2. Influenza ve diğer akut respiratuvar hastalıklar
3. Hepatitler
4. Stafilocok enfeksiyonları
5. Veteriner mikrobiyoloji (Foot and mouth diseases ve sığırların diğer önemli hastalıkları)

Simposiumlar :

1. İnfeksiyon hastalıklarının patogenezinin spesifitesi
2. Gnotobiyoloji

### E. Viroloji :

Serbest tebliğler :

1. Virusların anatomisi
2. Virusların genetiği ve bakteriyofajlar

3. İzole hücresel strüktürlerde virus komponentlerinin prodüksiyonu
4. Onkolojide viruslar
5. Virus enfeksiyonlarının kemoterapisi

Simposiumlar :

1. Virusların klasifikasyonu
2. Virusların hücre içi üremesi
3. Onkojenik viruslar

## F. İmmünoloji :

Serbest tebliğler :

1. Antikor teşekkülünün mekanizması
2. Bakteri antijen ve toksinlerinin kimyası
3. İmmünizan faktörlerin tabiat ve özellikleri
4. İmmünolojik süreçlerin patolojisi

Simposium :

İmmünogenesinin mekanizması

## G. Epidemiyoloji :

Serbest tebliğler :

1. Epidemiyolojide ekolojik prensipler
2. Enfeksiyöz bir hastalığın eradikasyonu için kriterler
3. Epidemiyolojide immünolojik metod

Simposium :

Bulaşıcı hastalıkların eradikasyonu sorunları

Dersler :

- 1 — Primer virus enfeksiyonunun efektörleri (A. Lwoff, Fransa)

2 — İmmünogenesiste ana-genetik teorinin esasları ve antikor teşekkülünün nörohumoral regülasyonu (P. F. Zdrodowski, Rusya)

Kongre üyelerine bütün serbest tebliğlerin abstraktlarını ve simposium raporlarını ihtiva eden birer kitap verildi. Kongre süresince, Moskova'daki muhtelif Enstitü ve teşekküllere geziler tertip edildi.

Kongre, 30 Temmuz Cumartesi akşamı Kongreler Sarayı'nda yapılan bir seremoni ve onu takip eden bir resepsiyonla sona erdi. Gelecek Uluslararası Mikrobiyoloji Kongresi'nin 1970 yılında Meksika'da toplanması kararlaştırıldı.

Bu Kongre'de, bilhassa viroloji sahasının nasıl süratle genişlemekte olduğu, bir tek mevzuda derinlemesine çalışabilmek için çok iyi yetişmiş teknisyen ve mütehasaslardan kurulu ekipler gerektiği bir kere daha anlaşıldı. Dileriz ki, memleketimizde de dünya çapında araştırmalar yapılabilmesi için gerekli teknik eleman ve malzeme temini kolaylığı yakın bir istikbalde gerçekleşsin.